



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA
ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR**

**Dr. Ali Alper SOLMAZ
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kerem SEZER

MERSİN-2020



**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA
ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR**

**Dr. Ali Alper SOLMAZ
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kerem SEZER

MERSİN-2020

TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecimde, yazımında ve tıpta uzmanlık eğitim sürecimde gerek bilimsel, gerek manevi desteklerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kerem SEZER'e, asistanlık sürecimde örnek aldığım, bilimsel yönleriyle ufkumuzu açan ve tez yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Anıl TOMBAK'a, asistanlık eğitimimde ve iş ahlakımızın oluşmasında büyük katkısı bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ramazan GEN'e ve asistan sorumlusu hocamız sayın Prof. Dr. Ahmet Alper KIYKIM'a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimin biyoistatistiksel analizinde büyük emek sarf eden sayın Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, şu an uzman olarak görev yapan kıdemlilerime ve birlikte çok şey paylaşmış çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tez hazırlanması ve yazımında büyük katkı sağlayan değerli ağabeyim, kıdemlim Dr. Mahmut Bakır KOYUNCU'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana destek olan, mesleki konumuma erişmemde en büyük katkıya sahip olan değerli aileme teşekkür ederim.

Tez yazımım ve asistanlık eğitimim dahil hayatımda bulunduğu her anda bana destek olan değerli eşim Elif Tuğçe SOLMAZ'a teşekkür ederim.

Dr. Ali Alper SOLMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Orak Hücreli Anemi	10
2.1.1. Tanım	10
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Genetik	11
2.1.4. Patofizyoloji	12
2.1.5. Klinik	12
2.1.5.1. Hematolojik Bulgular	13
2.1.5.1.1. Aplastik Krizler	13
2.1.5.1.2. Hemolitik Kriz	13
2.1.5.1.3. Vazo-okluziv Kriz	13
2.1.5.1.4. Sekestrasyon Krizi	14
2.1.5.2. Hematolojik Olmayan Bulgular	14
2.1.5.2.1. Kemik ve Eklem Hastalığı	14
2.1.5.2.2. Endokrin Organlar ve OHA İlişkisi	16
2.1.5.2.3. Büyüme Gelişme Geriliği	17
2.1.5.2.4. Genitoüriner Sisteme Etkileri	17
2.1.5.2.5. Oha ve Hipogonadizm	18
2.1.5.2.6. Hepatobiliyer Sistem ve Dalak Üzerine Etkileri	18
2.1.5.2.7. Kalp ve Akciğer Hastalıkları	19
2.1.5.2.8. Akut Göğüs Sendromu	19
2.1.5.2.9. Nörolojik Sisteme Etkileri	20
2.1.5.2.10. Bacak Ülserleri	20
2.1.5.2.11. Enfeksiyonlar	20
2.1.6. Tanı	21
2.1.7. Tedavi	21
2.2. Transfüzyonel Demir Birikimi	23
2.2.1. OHA ve Transfüzyonel Demir Birikimi	22
2.2.2. Transfüzyonel Demir Birikimi ve Kemik Metabolizması	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	52
TABLOLAR DİZİNİ	53



ÖZET

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR

Orak hücreli anemi (OHA) hastalığında endokrin komplikasyonlar nadir görülen, pediatrik dönemde ortaya çıkan, hastalığın kendisiyle veya çoklu kan transfüzyonuna bağlı dokularda oluşan demir birikimiyle ilişkili, erken dönemde tespit ve tedavi edilmediği zaman erişkin dönemde de süregelen hastalıklardır. Bu çalışmada bölgemizde sık görülen orak hücreli anemi hastalığında görülen endokrinolojik komplikasyonların sıklığını ve demir birikimiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen orak hücre anemili hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerini içeren geçmişe dönük veriler kullanılarak retrospektif yapılmış multiparametrik bir çalışmadır.

14 Temmuz 2018-14 Temmuz 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin Hematoloji Kliniği'ne başvuran OHA tanısı olan 5

5 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastanenin tıbbi kayıtlarından toplandı. Toplam 55 orak hücreli anemi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $32,02 \pm 11,97$ (min:18, max:60) olup, %41,8'i kadındı. Düzeltilmiş kalsiyum değerleri 9 (%16,4) hastada referans aralığının altında tespit edildi. D vitamini düzeyi 34 (%61,8) hastada referans aralığının altında, 13 (%23,6) hastada 20-30 $\mu\text{g/L}$ arasında tespit edildi. Parathormon değeri 7 (%12,7) hastada referans aralığının üstünde tespit edildi. Tiroid stimulan hormon (TSH) değeri 1 (%1,8) hastada referans aralığının altında tespit edildi. Bu hastanın bilinen primer hipotiroidisi vardı. Serbest tiroksin (sT4) değeri 1 (%1,8) hastada referans aralığının altında tespit edildi. Toplamda 1 (%1,8) hastada subklinik hipertiroidi tespit edildi. Santral hipotiroidi veya santral hipertiroidiye rastlanmadı. Toplam 9 (%16,4) hastanın folikül stimulan hormon (FSH) değeri referans aralığının üstünde tespit edildi. Referans aralığının altında FSH değerine rastlanmadı. 13 (%23,6) hastanın lüteinizan hormon (LH) değeri referans aralığının üstünde tespit edildi, referans aralığının altında LH değerine rastlanmadı. Hiçbir hastanın bilinen hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü olmadığı tespit edildi. Hiçbir hastada hipogonadotropik hipogonadizme

rastlanmadı. Toplam 24 (%43,6) hastanın ferritin değeri referans aralıkta, 17 (%30,9) hastanın ferritin değeri 336-1000 ng/mL arasında, 13 (%23,6) hastanın ferritin değeri 1000 ng/mL'nin üzerinde tespit edildi. Toplam 4 (%7,3) hastanın insülin değeri referans aralığın altında tespit edildi. İnsülin değeri referans aralığın üstünde olan hastaya rastlanmadı. 43 (%78,2) hastanın açlık kan şekeri normal referans aralıkta, 10 (%18,2) hastanın açlık kan şekeri 100-126 mg/dL arasında, 1 (%1,8) hastanın açlık kan şekeri 126 mg/dL üzerinde tespit edildi. 1 (%1,8) hastanın bilinen tip 2 diabetes mellitus (DM) öyküsü vardı. 5 (%9,1) hastanın HOMA (homeostasis model assessment) skoru 3'ün üzerinde tespit edildi. Hastaların ferritin değerleri ve endokrinolojik biyokimyasal belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Orak hücreli anemi hastalarında endokrinolojik komplikasyonlar pediatrik ve erişkin dönemde tanı ve tedavide geç kalındığında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Dokularda demir birikimi, hastalığa bağlı gelişen doku oksijenizasyonunun bozulması ve mikroinfarktlar, beslenme yetersizliği, büyüme geriliği ve genetik altyapı endokrin komplikasyonlara sebebiyet vermektedir. Çalışmamızda ilişki bulunmamış olsa da, hastalarda dokuda demir birikimi takibi ve tedavisi mutlaka yapılmalı, çocukluk dönemden itibaren endokrinolojik takibe önem verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin komplikasyonlar, Ferritin, Orak hücreli anemi

ABSTRACT

Endocrin Complications In Patients With Sickle Cell Anemia

Endocrine dysfunctions are rare complications in patients with sickle cell anemia (SCA) and usually manifest in pediatric patients. They are associated with the disease itself or with the accumulation of iron in tissues due to multiple blood transfusions, and persist in adulthood when not detected and treated early. Sickle cell anemia is a common disease in our region. In this study, we aimed to investigate the frequency of endocrinological complications of sickle cell anemia and its association with iron accumulation.

This is a retrospective multiparametric study using history, physical examination and laboratory datas of sickle cell anemia patients who were treated and followed up at Mersin University Hospital, Hematology Department. Fifty-five patients with SCA who were admitted to Mersin University Hospital, adult Hematology Clinic between 14 July 2018 and 14 July 2019 were included in the study. Demographical, clinical and laboratory data of the patients were collected from the hospital medical records. A total of 55 sickle cell anemia patients were included in the study. The mean age of the patients was $32,02 \pm 11,974$ (min: 18, max: 60) and 41,8% of the patients were female. Corrected calcium levels were below the reference range in 9 (16,4%) patients. Vitamin D levels were below the reference range in 34 (61,8%) patients and between 20-30 $\mu\text{g/L}$ in 13 (23,6%) patients. Parathormone levels were higher than the reference range in 7 (12,7%) patients. Thyroid stimulating hormone level was found to be below the reference range in 1 (1,8%) patient. This patient had known primary hypothyroidism diagnosis. The free thyroxine level was found to be below the reference range in 1 (1,8%) patient. From 55 patients 1 (1,8%) patient had subclinical hyperthyroidism. Central hyperthyroidism and central hypothyroidism were not observed. Follicle stimulating hormone (FSH) levels of 9 (16,4%) patients were found to be above the reference range. FSH levels of the whole patients were not below the reference range. The luteinizing hormone (LH) levels of 13 (23,6%) patients was above the reference range. LH levels of all patients were not below the reference range. None of the patients had a history of hormone replacement therapy. None of the patients had hypogonadotropic hypogonadism. The ferritin

levels of 24 (43,6%) patients was within the reference range, the ferritin levels of 17 (30,9%) patients were between 336-1000 ng/mL, and ferritin levels of 13 (23,6%) patients were above 1000 ng/mL. The insulin levels of 4 (7,3%) patients were found to be below the reference range. It was shown that insulin levels of whole patients were not above the reference range. 43 (78,2%) patients had fasting blood glucose levels in normal reference range; fasting blood glucose levels of 10 (18,2%) patients were between 100-126 mg/dL, 1 (1,8%) had fasting blood sugar levels above 126 mg/dL detected. One patient (1,8%) had a history of type 2 diabetes mellitus. The HOMA (Homeostasis Model Assessment) score of 5 (9,1%) patients was over 3. There was no significant association between ferritin levels and endocrinological biochemical markers.

Endocrinological complications in sickle cell anemia, if diagnosis and treatment is late, may cause serious morbidity and mortality in pediatric and adult patients. Iron deposition in tissues, disruption of tissue oxygenation and microinfarcts due to the disease, malnutrition, growth retardation and genetic background may lead to endocrine complications. Although no association was found in our study, close follow-up and early treatment of iron deposition should be performed in patients. Endocrinological follow-up since childhood should be given importance.

Keywords: Endocrine complications, ferritin, sickle cell anemia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücreli anemi, kronik hemoliz ve ağrılı krizler ile klinik bulgulara sebebiyet veren, progresif organ hasarına sebep olan multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. Hemoglobin S (Hb S), beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda altıncı pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; GAG (Guanin-Adenin-Guanin) bazlarının yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) baz dizisinin gelmesiyle meydana gelir ¹. Bu mutasyonun neticesinde yeterli oksijen olmadığı hallerde Hb S polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım benzeri orak şekline döner. Bunun sonucunda orak şeklini alan hücreler dalakta olması gerekenden erken yıkılır. Kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa sebep olur ².

OHA'da görülen klinik bulgular anemiden çok oraklaşan hücrelerin sebep olduğu vazo-oklüzif olaylara bağlı gelişir. Hastalarda akut ağrılı kriz, akut göğüs sendromu, bacak ülserleri, priapizm, iskemik serebrovasküler hastalık, splenik sekestrasyon krizi, aplastik kriz görülebilir ¹.

OHA hastalarında hemoglobin genellikle 5-11 g/dl arasındadır ve normokrom normositer anemi beklenir. Bu nedenle kan transfüzyonu yapılan ve buna bağlı transfüzyonel demir birikimi gelişen hastalarla da sık karşılaşılmaktadır. Hastalarda retikülosit sayısı yüksektir ve enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma vardır. Periferik kan yaymasında orak şeklinde eritrositlerin görülmesi tanı için önemlidir ³.

Hastalığın morbidite ve mortalitesinin ana belirleyicisi komplikasyonlardır. Endokrinolojik komplikasyonlar arasında özellikle dikkat çeken durumlar büyüme gelişme geriliği, hipofizer yetmezlik, hipogonadizm gelse de osteoporoz, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm gibi durumların da hastalığa bağlı ve demir yüklenmesine bağlı geliştiği de bilinmektedir ⁴.

Bu çalışmada, bölgemizde sık görülen orak hücreli anemi hastalığının endokrinolojik komplikasyonlarını belirlemeyi ve bu komplikasyonların transfüzyonel demir birikimi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücreli Anemi

2.1.1.Tanım

Orak hücreli anemi, kronik hemoliz ve ağrılı krizler ile klinik bulgulara sebebiyet veren, progresif organ hasarına sebep olan multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. Hb S, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda altıncı pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; GAG (Guanin-Adenin-Guanin) bazlarının yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) baz dizisinin gelmesiyle meydana gelir ¹. Bu mutasyonun neticesinde yeterli oksijen olmadığı hallerde Hb S polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şekline döner. Bunun sonucunda orak şeklini alan hücreler dalakta olması gerekenden erken yıkılır. Kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa sebep olur ². Hemoglobinin dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositin şeklinin korumasında ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlamasında görev alır. Normal insan hemoglobininde 4 adet polipeptid zinciri ve 4 adet hem grubu bulunur. Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden meydana gelmektedir. Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin Hb A olup Hb A2 miktarı çok azdır. Fetal hayat boyunca Hb F düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki Hb F oranı azalır ⁵. Orak hücre sendromları, HbS üretimi ile seyreden tüm durumları kapsayan genel bir terimdir. HbS heterozigot durumunda (HbAS), homozigot durumunda (Hb SS veya orak hücre anemisi), diğer β zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle birlikte (HbSD, Hb SC, Hb SE hastalığı), beta talasemi ile, fetal hemoglobin herediter persistansı (HPFH) ve alfa talasemi ile birlikte bulunabilir ⁶.

2.1.2. Epidemiyoloji

Orak hücre anemisinin plasmodium falciparumdan korunmak amacı ile gerçekleşen bir mutasyonun sonucu olarak ortaya çıktığına dair kanıtlar bulunmaktadır ⁷. Malaryanın çok yaygın olduğu Orta Afrika, orak hücreli aneminin en sık karşılaştığı yerler arasındadır. HbS'in heterozigot olarak bulunma sıklığı %20 olup, bazı bölgelerde %40'a kadar çıkar. İtalya, Yunanistan ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz çevresindeki ülkelerde sık görülür. Orta Doğu ve

Hindistan'da da sıklıkla rastlanır. Dünyada 200 milyon kişiden fazla orak hücre taşıyıcısı bulunmaktadır. Afrikalı ve Amerikalı çocuklarda HbSS oranı %0,14, taşıyıcılık oranı ise; %8 olarak tespit edilmiştir ^{8, 9}. Sağlık Bakanlığı ve Türkiye Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre 1999-2003 yılları arasında farklı 16 bölgede toplam 377.339 sağlıklı birey taranmış olup beta talasemi taşıyıcı sıklığının ortalama %4,3; HbS taşıyıcı sıklığının Adana'da %10, Antakya'da %10,5, Mersin'de %13,6 olduğu raporlanmış ve Türkiye'deki toplam OHA hastasının yaklaşık 1200 olduğu tespit edilmiştir ^{10, 11}.

2.1.3. Genetik

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre hastalığının genetik bir hastalık olduğunun keşfedilmesi 1917 yılında bir orak hücreli çocuğun babasında oraklaşmış eritrositlerin gösterilmesi ile, homozigot kalıtım olabileceğinin düşünülmesi ise hastaların hem anne hem babalarında orak hücrelerin gösterilmesi ile olmuştur ^{12, 13}. 1. kromozomun kısa kolunda β globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de orak hücre anemisine özel GAG-GTG şeklinde mutasyona uğrarsa normal β zinciri ve sonucunda da HbA sentezlenemez ve eritrositler yüksek oranda HbS içerir. İki anormal gene sahip bu bireyler homozigot (HbSS) hastalarıdır ve hemoglobin A (HbA) sentezleyemezler. Bir anormal gene sahip heterozigotlar (HbAS) ise taşıyıcıdırlar ve eritrositler %20-40 oranında HbS içerirler ¹⁴. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan bireylerde hastalığın klinik bulgularına rastlanır. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir yaşama sahiptirler ve çoğunlukla bulgu vermezler ¹⁵. Orak hücre geninin β talasemi geni ile veya HbC gibi diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması farklı orak hücre sendromlarının görülmesine neden olmaktadır. Bu tür HbS/ β talasemi hastalıklarının klinik gidişatını β geni mutasyonunun tipi ve HbA düzeyi belirlemektedir ¹⁶. Orak hücre anemisine neden olan diğer heterozigot durumlar ise orak hücre-hemoglobin C (S/C) hastalığı ¹⁷, orak hücre-28 hemoglobin O-Arab (S/OArab) ¹⁸, orak hücre-hemoglobin Lepore (S/Leopore)¹⁹ ve orak hücre-hemoglobin D Punjab'dır ²⁰.

2.1.4. Patofizyoloji

Deoksi durumundaki HbS hızlı bir şekilde polimerize olur ve taktoid denilen küçük, katı, mekik şeklinde cisimciklere dönüşür. Bu kristaloidlerin eriyebilirliği ve akışkanlığı normal hemoglobin yapısından daha azdır. Orak hücre hemoglobininin likit ve solid fazları arasındaki dengeyi belirleyen en önemli dört faktör; oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve HbS dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. HbS düzeyi viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, alkol, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalması, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, gebelik, mensturasyon, ısı değişiklikleri, psikososyal stres gibi birçok faktörden etkilenir ^{21,22}. Normal hücrelerin Hb konsantrasyonu 30 g/dL'dir. Ancak HbS'in 20,8 g/dL'den daha yoğun konsantrasyonlarda viskozitesi azalır ve jelleşir. Bu şekilde oraklaşan eritrositler küçük kapillerleri geçmek için gereken şekil değiştirme yeteneğini kaybederler ve mikrovasküler tıkanıklıklara sebep olurlar. Bunun sonucunda da dokularda nekroz ve fibrozise kadar ilerleyen hasar ve organ fonksiyon bozukluğu gelişir ²³. Orak hücre hastalığının patogenezi üzerinde son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki hemoglobin S'nin polimerizasyonu ile vazooklüzyon arasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hüresel düzeyde dehidratasyon, inflamatuvar yanıt ve reperfüzyon yaralanmaları önemli patofizyolojik mekanizmalar olarak görülmektedir ²⁴⁻²⁷.

2.1.5. Klinik

Hastalığın klinik bulguları hemolize bağlı sarılık, erken çocukluk yaşlarından itibaren eritrosit yıkımına bağlı splenomegali, erişkinde otosplenektomi, anemiye sekonder hepatomegali, kardiyak üfürümler, büyüme ve gelişme problemleri, seksüel gelişmede gecikme ve geriliktir ²⁸. Hastalığın klinik seyri sırasında mikro dolaşımda vazooklüzyona bağlı krizler izlenebilir ²⁷⁻²⁹. Orak hücre anemisi olan bireyler hayatlarının başlangıcındaki altı aylık süreçte Hb F varlığından ötürü çoğunlukla bulgu vermezler. Altıncı aydan sonra HbS'in artışı ile birlikte belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Orak hücre hastaları ağrılı kriz geçirilen zamanların haricinde çoğunlukla asemptomatiktir. Anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Erkek orak hücreli anemi hastaları ortalama 42 sene

yaşarken, kadınlarda bu süre 48 senedir. Ancak yaşam beklentisi hastalığın komplikasyonlarına göre farklılık arz edebilir. Ciddi anemi, Hb S β^0 talasemili bireylerin bulgusu iken Hb S β^+ talasemi ve Hb SC hastalığında daha hafif anemi görülür. Aneminin en hafif seyrettiği hastalar orak hücre hastalığıyla beraber α -talaseminin de mevcut olduğu kişilerdir. Anemiyi şiddetlendiren bir diğer unsur da eritropoetin seviyelerindeki düşüklüktür³⁰. OHA'nın bulguları geniş bir yelpazeye sahiptir. Hematolojik ve hematolojik olmayan şekilde ikiye ayrılarak incelenir³¹.

2.1.5.1. Hematolojik Bulgular

2.1.5.1.1. Aplastik Krizler

Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin ve retikülosit sayılarının azaldığı, eritrosit üretiminin bir süreliğine sonlandığı klinik tablodur. Karakteristik olarak hemoglobin seviyesi aniden düşer. Çocuklarda görülen aplastik krizlerin çoğundan Parvovirus B19 sorumlu tutulmaktadır. Ancak erişkinlerde bu enfeksiyon krizin daha nadir rastlanan bir nedenidir. Aplastik krizin diğer bir sebebi ateş, kemik ağrısı ve retikülositopeni tablosuna yol açan kemik iliği nekrozudur³⁰.

2.1.5.1.2. Hemolitik Kriz

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

2.1.5.1.3. Vazo-okluziv Kriz

Damar tıkaçıcı krizler, çoğunlukla ağrılı krizler şeklinde kendini gösterir ve yenidoğan dönemi dışında en sık karşılaşılan krizdir. Erişkinlerde görülme sıklığı yılda %0,8'dir³². Geçirilen ağrılı krizlerin sayısının artması mortalite oranını artırmaktadır. Ağrılı krizleri tetikleyen faktörler soğuk hava, sıvı kaybı, enfeksiyon, stres ya da alkol kullanımı olabilir. Tetikleyici faktör hastaların büyük bir kısmında

enfeksiyonlardır. Oraklaşan eritrositler damarlarda tıkanmaya neden olarak nekroz gelişmesine sebebiyet verir. Bunun sonucunda yaygın kemik ve kas ağrıları görülür. En sık ağrı görülen bölgeler sırt, göğüs bölgesi, karın bölgesi, kol ve bacaklardır. Ağrının şiddeti değişkenlik gösterebilir. Atak sırasında, akut faz reaktanları ve sitokinlerin seviyelerinde artma gözlemlenebilir. Yılda üç sefer veya daha çok hospitalizasyon gerektiren vazo-okluziv kriz yaşanması hastalığın daha şiddetli seyredeceğini ve erişkin yaşta yaşam süresinin daha kısa olacağını gösterir ^{31, 33, 34}.

2.1.5.1.4. Sekestrasyon Krizi

Eritrositlerin aniden dalakta birikmesi ve buna bağlı olarak aneminin aniden derinleşmesiyle karakterize olan krizdir. Şiddetli vakalarda hipovolemik şok ve kardiyovasküler hasar görülebilir ³⁵. Hemogloblin düşüşü 3 g/dl'nin üstünde ve hemogloblin düzeyi 6 g/dl'nin altında saptanabilir. Daha çok bebeklerde ve küçük çocuklarda görülür. İlk 10 yaşta ölümlerin %10-15'inden splenik sekestrasyon krizlerinin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada, 10 yıl takip edilen orak hücreli çocukların %30'unda splenik sekestrasyon krizi gözlenmiş ve bu hastaların %30'unda krizin fatal sonuçlandığı tespit edilmiştir ³⁶. HbSC yahut orak hücre β talasemisi olan erişkin hastalarda splenomegali görülebilir ³³. Tedavisinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanır. Hastaların %50'sinde splenik sekestrasyon tekrarladığı için splenektomi önerilmektedir³⁷.

2.1.5.2. Hematolojik Olmayan Bulgular

2.1.5.2.1. Kemik ve Eklem Hastalığı

Orak hücreli anemide görülen kemik hastalıkları akut vazo-okluziv kemik ağrısı, kemik mikroenfarktleri, osteopeni, osteoporoz, osteomyelit, septik ve aseptik artrit, dejeneratif artrit, vertebral kemik deformiteleri, patolojik fraktürler ve osteonekrozdur ³⁸. Etyolojik faktörler tam anlaşılammakla beraber diyet, hemoliz, inflamasyon, vitamin D eksikliği, vazo-okluziv krizler risk faktörleri olabilir.

Orak hücre krizinde çoğunlukla saptanan bulgu kemiklerde hassasiyettir ve bunun haricinde bir bulguya rastlanmaz. Bu nedenle eğer şişlik, ısıda artma yahut kızarıklık görülüyorsa yumuşak dokuda veya kemikte enfeksiyon olabileceği akla getirilmelidir. Ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olan femur başı aseptik nekrozu orak hücreli anemide görülen en önemli komplikasyonlardan bir tanesidir. Yüksek hematokrit ve artmış kan viskozitesi aseptik nekroz riskinin artmasına neden olur. Kemik nekrozu, vertebralarda kompresyona bağlı fraktür gelişimine yol açabilir. Orak hücre hastalığının karakteristik grafi bulgusu vertebralarda gözlenen balık ağzı anomalisidir ³⁹.

Orak hücreli anemide görülen kemik hastalıklarının patogeneğinde kemik iliği hiperplazisi önemli rol oynar. Kemik hastalıkları, vazo-oklüzyonun neden olduğu infarkt ilişkili olanlar ve kemik iliği hiperplazisiyle ilişkili olanlar olarak 2 şekilde sınıflanır. Osteopeni ve osteoporoz kemik iliği hiperplazisi ile ilişkilidir. Bu kemik komplikasyonları morbiditeyi ve yaşam kalitesini etkiler. Osteopeni ve osteoporoz genelde asemptomatik olsa da ağrı, kırık, deformite ve vertebrada çökme görülebilir ve kronik analjezi, cerrahi destek ihtiyacı doğabilir.

İmmun ve endotelial aktivasyonla birlikte kronik inflamasyon kemikteki vazo-oklüzyonu şiddetlendirir ⁴⁰. Eritrositlerin kemik mikrosirkülasyonunda oraklaşması, tromboz, enfarkt ve nekroza neden olur. Orak hücreli anemi hastalarında patognomonik olan kronik hemolitik anemi kemik iliği hiperplazisine ve genişlemesine yol açar. Kemik iliği boşluklarının yeri kırmızı ilikle dolar ve bu da kemik trabekülasyonunda incelmeye, düzensizleşme ve kemik korteksinde incelmeye sonuçlanır ⁴¹. Orak hücreli anemide diyetle bazı gıdaların alımında azalmanın (protein-enerji malnutrisyonu, vitamin D ve çinko eksiklikleri vb.) yol açtığı gecikmiş iskelet maturasyonu, bazı hormon eksiklikleri (büyüme hormonu, hipogonadizm) ve kronik ağrı ve aktivite azlığı nedeniyle düşük kilolu olmak orak hücreli anemide görülen kemik hastalıklarının gelişmesinde etkili olur ⁴².

Orak hücreli anemi hastalarında yüksek osteopeni (%30) ve osteoporoz (%50) riski olduğu Elshal ve ark'nın çalışmasında gösterilmiştir ⁴³. Genç erişkin orak hücreli anemi hastalarda kırık oranları yaklaşık %30 bulunmuştur ⁴⁴. Postmenapozal kadın orak hücreli anemi hastalarında kırık oranı %40'a kadar çıkmaktadır ⁴⁵. Orak hücreli anemi hastalarının %70'ten fazlasında düşük BMD (bone mineral density) genel populasyona göre 2-3 dekat önce ortaya çıkar. Bu

hastalarda gelişen osteopeni ve osteoporoz; kırık, vertebral çökme, kronik kemik ağrısı ve erken yaşta morbiditeye neden olur ⁴⁶⁻⁴⁹. Kronik kemik ağrısı olan ve BMD'si düşük saptanan orak hücreli anemi hastalarının %80'inden fazlasında görüntüleme yöntemlerinde iskelet anormalliklerine rastlanabilir ⁵⁰. Normal populasyona kıyasla hareket açıklığı ve ekstremita kas güçsüzlüğünde artış görülmüştür.

Baldanzi'nin son yıllarda yaptığı bir çalışmada erişkin orak hücreli anemi hastalarında düşük BMD saptanmasındaki yüksek prevalans (%81), artmış hemoliz ile ilişkili bulunmuştur (yüksek LDH, retikülositoz, anemi) ⁵¹. Osteoporozu olan bireylerin daha yaşlı ve glomerüler filtrasyon hızlarının (GFR) daha düşük olduğu saptanmış ve bu böbrek yetmezliğinin kemik rezorpsiyonuna yol açarak BMD'yi negatif etkilediğini göstermiştir.

D vitamini, kalsiyum dengesini düzenleyerek kemik fizyolojisinde çok önemli rol oynar. 25 hidroksi (OH) D vitamini kemik mineralizasyonunun optimizasyonu için gereklidir. Uzun süreli D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunda azalma ile sonuçlanır ve klinik olarak kronik ağrı, kas güçsüzlüğü, anormal BMD ve kırık oranında artış ile sonuçlanır ^{52, 53}. Birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarında vitamin D eksikliği, kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur ^{4, 54-56}.

D vitaminin klinik etkileri ve sonuçları yeni randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik kemik ağrısı olan orak hücreli anemi hastası çocuk ve adölesanlarda yüksek doz D vitamini tedavisinin (240.000-600.000 IU) 6 haftalık süre ile verilmesinin, hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı Osunkwo'nun çalışmasında gösterilmiştir ^{57, 58}.

2.1.5.2.2. Endokrin Organlar ve OHA İlişkisi

Orak hücre hastalığı, otozomal resesif kalıtmalı, anormal hemoglobin üretimi ile karakterize hemolitik bir anemi türüdür. OHA, aralıklı küçük damar tıkanıklıklarından dolayı akut ve kronik doku iskemisine ve birçok organ disfonksiyonuna sebep olabilir ^{1, 59}.

OHA'lı pediatrik hastalarda malnütrisyon, büyüme geriliği ve pubertal gelişim geriliği ile ilgili çalışmalar daha sık bildirilirken ^{59, 60}, OHA hastalarında, özellikle yetişkinlikte yapılan çalışmalarda, erişkinlik ve endokrin organ

disfonksiyonları ile daha sık bildirilen gonadal yetmezlik, tiroidal bozukluklar ve kemik metabolizması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ^{1, 59, 60}.

Bu hastalarda metabolik ve endokrin bozukluklarının fizyopatolojisi henüz net değildir. Araştırmacılar, OHA hastalarında endokrin organ fonksiyon bozukluğunun, vazo-oklüziv kriz ve inflamasyon araçlarından kaynaklanan veya tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı aşırı demir yüklenmesinden veya doku canlanmasının bozulması nedeniyle kaynaklanabileceğini öne sürmektedirler ^{1, 59, 60}.

Diğer yandan, diğer kronik hastalıklarda da görüldüğü gibi, çocukluk çağında büyümeyi ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilecek yetersiz beslenmeye OHA'da sıkça rastlanmaktadır ⁶¹.

2.1.5.2.3. Büyüme Gelişme Geriliği

Oraklaşma (sickling) sendromu büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkiler. Kızlarda ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıkta görülür. Kilonun, boyla karşılaştırıldığında daha fazla olumsuz yönde etkilendiği görülmektedir. Yaşa göre düşük vücut ağırlığı ve boy, iskelet maturasyonunda gecikme, pubertenin gecikmesi orak hücre anemisinde kronik malnutrisyonla uyumludur. Artmış metabolik gereksinimini karşılayamayan enerji alımı fiziksel ve cinsel gelişimde gecikmeye yol açmaktadır ^{30, 62}.

2.1.5.2.4. Genitoüriner Sisteme Etkileri

OHA hastalarında yaklaşık %30 oranında priapizm görülür. Her iki hastanın birinde bu durum tekrarlar. Priapizmde, oraklaşan hücreler corpus cavernosumu tıkar ancak glans penis ve corpus spongiosum korunmuştur ^{33, 34}. Böbreklerde damar tıkaçıcı hadiseler sık görülmekle birlikte çoğunlukla yan ağrısı haricinde bir şikayete neden olmaz. Vasa rectanın oklüzyonu papiller nekroz ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanır. Papiller nekroz böbreğin idrarı konsantre etme kabiliyetini bozar, hipostenüri ve hematüri görülür. OHA veya taşıyıcılığı olup hematürisi olan hastalara ultrasonografi (USG) ya da manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılarak yaşamı tehdit edici durumlar dışlanmalıdır ³⁹.

2.1.5.2.5. OHA ve Hipogonadizm

Çalışmalar, OHA'lı erkek hastalarda, hem hormonal hem de sperm anormallikleri dahil olmak üzere hipogonadizmi tutarlı bir şekilde göstermiştir. Hidroksiüre (HU) terapisinin ve hematopoetik kök hücre transplantasyonunun (HSCT) yan etkilerinin yanı sıra, bu hastalarda hipogonadizmin neden olduğu konusundaki açıklamalar hala spekülasyondur, ancak bu çalışmaların çoğu hipogonadizmin nedenini hipotalamik-pitüiter veya testiküler damarların oraklaşmaya sekonder tekrarlanan vazo-oklüzyona dayandırmaktadır . Orak hücreli hastalarda en az beş testis enfarktüsü vakası bildirilmiştir. 2003 yılında, sağ testis ağrısı ve sağ testiste iki lezyon ile başvuran OHA'lı 37 yaşındaki Afrikalı Amerikalı bir erkek hasta vaka çalışması olarak yayınlandı. Histolojik incelemede bir lezyonda debris ve inflamasyonla dolu nekrotik seminifer tübüller görülürken, diğer lezyonda nekrotik tübüller olduğu halde debris veya inflamasyon olmadığı görüldü. Fibrotik skar ve hemosiderin birikimi testisin diğer alanlarında bulundu. Çalışmacılar, bu bulguların, erkek OHA hastalarında testis yetmezliği ve bozulmuş doğurganlık mekanizması olabilecek tekrarlanan testiküler enfarktüslerin sonucu olduğunu öne sürdüler ⁶³.

Oraklaşmış kırmızı kan hücrelerinin sonucu olarak hipofiz enfarktüsü bildirilmiş olmasına rağmen, bunun hipopitüitarizmin bir nedeni olduğuna dair net bir kanıt yoktur ⁶⁴.

Büyüme geriliği ve hipogonadizmin OHA'lı hastalarda çinko eksikliği ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Abbasi ve ark. (1976), OHA'lı 29 hastanın eritrositlerinde ve saçlarında çinko konsantrasyonlarında normal kontrollere kıyasla azalmış bulundu. Testosteron düzeyi düşük olanlar eritrositlerinde en düşük çinko düzeyine sahipti. Pubik kıllanması en fazla olan hastalar en yüksek eritrosit çinko düzeyine sahipti. Çinko desteğinin OHA'lı çocuklarda büyüme hızını ve kol çevresini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır. Çinko desteği alan OAH'lı çocuklar yaşa göre boy ve yaşa göre ağırlık açısından normal değerlere daha yakındılar ⁶⁵⁻⁶⁷.

2.1.5.2.6. Hepatobiliyer Sisteme ve Dalak Üzerine Etkileri

OHA hastalarında uzun süreli hemoliz sonucunda kolelitiazis görülür. Sık yapılan kan nakli karaciğerde demir yükünü artırır. Bu durum periportal fibrozise,

karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya ve siroza sebebiyet verir. Hastaların karaciğeri normalden büyük olabilir. Tekrarlayan kan naklinin yan etkisi olarak özellikle Hepatit C enfeksiyonu yüksek oranda saptanabilir ³⁰.

Özellikle küçük yaşlarda dalakta sekestrasyon gözlenir. Bu klinik tabloda anemi aniden derinleşir, dalak büyür ve ağrıya neden olur, retikülosit hücreleri artar. Düşük tansiyon, nabız artışı meydana gelebilir. Dalakta trombositlerin yıkımı sonucu trombositopeni görülür. Çocukluk döneminde dalakta meydana gelen nekrozlar dalak fonksiyonlarının yitirilmesine yol açar. Pnömonokok gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır. Bu sebepten dolayı aşılama yapılmalı, önlem amaçlı penisilin tedavisi ön planda düşünülmeli ve ilk atağın ardından splenektomi yapılmalıdır. ^{30, 34, 68}.

2.1.5.2.7. Kalp ve Akciğer Hastalıkları

Çocukluk çağından itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında ya da boyutlarında büyüme başlar. Egzersiz kapasitesinde azalmaya ve kardiyak kapasitenin giderek azalmasına rağmen kalp yetmezliği semptomları çoğunlukla görülmez. Ancak hipertansiyon, kan hacminde aşırı yüklenme ya da aneminin ilerlemesi gibi durumlar nedeniyle kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu nedenle sıvı tedavisi yapılırken çok dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda kardiyolojik hastalık olmamasına rağmen kalp damarlarını oraklaşan hücrelerin tıkanması nedeniyle kalp krizi meydana gelebilir ³⁰.

2.1.5.2.8. Akut Göğüs Sendromu

Orak hücre hastalarındaki hastaneye sık başvuru nedenlerindedir. Akut göğüs sendromu, akut akciğer hasarı ve en az bir akciğer segmentinde alveoler pulmoner infiltrasyonun bulunması olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon, yağ embolisi, pulmoner damarlarda vazookluzyon sonucunda akut göğüs sendromu meydana gelmektedir. Kliniği çeşitlilik gösterir, hastaların %13'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken mortalite oranı %3'tür ¹. Öksürük, göğüs ağrısı, ateş, dispne ve takipne en sık görülen belirtileridir. Erişkinlerde hastalık nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %25'inden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Akut göğüs sendromunun pnömoni ya da akciğer embolisinden ayırımı zordur. Ağır seyreden

vakalarda ciddi hipoksi sonucu solunum yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyon alanları görülebilir. Damar tıkanıklığı anjiyografi ile daha net ortaya konabilir. Bu sendromun tekrarlaması halinde hastada pulmoner hipertansiyon gelişebilir ¹⁵. Akut göğüs sendromu tablosundaki hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Akut göğüs sendromu, geniş spektrumlu antibiyotikler, bronkodilatatörler ve oksijen ile tedavi edilir. Hemogloblin konsantrasyonu büyük oranda azalır veya hastanın kliniği kötüleşirse kan transfüzyonu gerekir. Dekametazon kliniği düzeltebilir ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltabilir fakat enfeksiyon gelişmesine ve tekrarlayan ağrılı krizlere neden olabileceğinden kortikosteroidlerin tedavide kullanımı sınırlıdır ¹.

2.1.5.2.9. Nörolojik Sisteme Etkileri

Orak hücreli anemi hastaları serebrovasküler olaylar için yüksek risk grubundadır. İskemik serebral hadiseler, intraserebral veya subaraknoid kanamalar sık karşılaşılan durumlardır. Bazı hastalarda geçici iskemik atak, parestezi, nöbet, baş ağrısı, denge kaybı ve duyma problemleri bulunabilir ³¹.

2.1.5.2.10. Bacak Ülserleri

Alt ekstremitelerde özellikle de iç ya da dış malleol etrafında yerleşen ülserleri görülür. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bacak ülseri görülür. Tekrarlayan oraklaşma atakları nedeniyle ülserler meydana gelir. İyileşmesi haftalar sürebilir ⁶⁹.

2.1.5.2.11. Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar orak hücreli anemili bireylerde morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir. Dalak fonksiyonlarında bozulma, kompleman aktivasyonu, yetersiz beslenme ve doku iskemisi gibi birçok neden hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını arttırır. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza ve atipik Salmonella türleri enfeksiyonların önemli nedenlerindedir. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzaya karşı immünizasyon ve penisilin profilaksisi uygulanabilir ¹.

2.1.6.Tanı

Hemogramda anemiyle birlikte retikülositoz olması, çevresel kan yaymasında orak hücrelerin tespiti hastalığın önemli bulgularındandır. Hemogloblin elektroforezinde S bandının görülmesi orak hücreli anemi tanısında tipiktir. HPLC (High-performance liquid chromatography) ve DNA analizi gibi yüksek duyarlılık testleri tanıda kullanılmaktadır. Genellikle retikülosit %8-12 arasında ölçülür. Dalak işlev bozukluğu sebebiyle Howell-Jolly ve Pappenheimer cisimcikleri gözlenebilir. Eritrosit yapımı artmış ve ömrü kısalmıştır.

2.1.7.Tedavi

Kronik motivasyon ve hasta eğitimi destekleyici tedavinin temelini oluşturur. Hastaların ağrılı krizler ve nasıl önleneceği konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatma oranlarını azaltır. Ağrılı krizlerin tedavisi, kan transfüzyonu, organ yetmezliklerinin tedavisi septomatik tedaviyi oluşturur. Akut ağrılı krizlerin tedavisi, yoğun hidrasyon, enfeksiyon gibi altta yatan nedenlerin tespit ve tedavisi ve ayaktan veya ağrı pompası ile kuvvetli narkotik analjeziklerin verilmesidir^{28, 70}. Ailelere genetik danışmanlık hizmetinin sunulması hastalığın önüne geçmeyi sağlar. Günümüzde OHA hastalığının tedavisinde oraklaşmanın önlenmesi hedeflenmektedir. Tedavinin temelini kan nakli, hidroksiüre ve kök hücre nakli oluşturur. Hastalığa kesin çözümün ileride globülin genlerine etki edecek gen tedavisi ile sağlanması beklenmektedir.

2.2. Transfüzyonel Demir Birikimi

Transfüzyonel aşırı demir yüklenmesi, demir eksikliğinden kaynaklanmayan anemi için transfüzyonlar yapıldığında meydana gelir. Örnekler arasında aşırı demir yükünün etkisiz eritropoeziye bağlı olarak artmış emilim ile birleştirildiği talasemiler, ayrıca orak hücre hastalığı, diğer kalıtsal anemiler, aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar, diğer hematolojik maligniteler ve hematopoetik hücre nakli yer alır.

Demir eksikliği olmayan kişiler için, genellikle 15 ila 20 ünite RBC'nin (red blood cell) (küçük çocuklarda 10 üniteden fazla) transfüzyonunun klinik olarak anlamlı demir aşırı yüklenmesine neden olabileceği kabul edilmektedir. Bu, her

bir ünite RBC'nin yaklaşık 250 mg demire sahip olduğu yaklaşımına dayanmaktadır. Bununla birlikte, etkisiz eritropoezisi olan ve aynı zamanda demir emilimini artıran patolojilere sahip bazı kişilerde daha erken aşırı demir yükü gelişebilir. Toplam transfüzyon hacmi ile aşırı demir yükünün klinik belirtileri arasındaki korelasyon kesin değildir ve aşırı demir yükünün ne zaman değerlendirileceğini belirlemek için klinik değerlendirme gereklidir.

Kronik transfüzyon alan bireyler tipik olarak serum ferritin seviyeleri kullanılarak izlenir, karaciğer ve/veya kardiyak MRG ile ferritin seviyeleri sürekli olarak belli bir eşiği aştığında, tipik olarak en az 1000 ila 1500 ng/mL (1000 ila 1500 mcg/L) arasında izlenir. Ferritin seviyesinden bağımsız olarak 30 veya daha fazla RBC ünitesi almış herhangi bir hastada karaciğer ve/veya kardiyak görüntüleme de yapmak önerilmektedir ^{71, 72}.

2.2.1. OHA ve Transfüzyonel Demir Birikimi

Transfüzyonun uygun endikasyonlarla sınırlandırılmasına rağmen, OHA'li birçok hasta şelasyon tedavisi kullanılmıyorsa aşırı demir birikimi meydana gelir. Aşırı demir birikimi, OHA'lı hastalarda, özellikle OHA'lı bireylerin uzun ömürlülüğünün, HU ve hastalığının günden güne daha iyi yönetilmesiyle artmaya devam ettiği için, halen önemli bir morbidite nedeni olmakla beraber tedavi planlanmasında önem arz etmektedir ⁷³⁻⁷⁵. Karaciğerde demir birikimi ile ilişkili siroz nedeniyle karaciğer fibrozu ve ölüm meydana gelebilir ^{76, 77}. Birden fazla transfüzyon alanlarda demir şelasyon tedavisi, transfüzyon programının önemli bir bileşenidir, çünkü organlarda (örneğin karaciğer, kalp) demir birikimi nedeniyle oluşan komplikasyonları önler.

Demirin toksik etkileri kalp yetmezliği, diyabet ve hipogonadizmi içerir. Hipogonadizm yoğun şelasyonla ancak kısmen geri dönüşümlü olduğu için hipofiz demir yükünün erken tanınması önemlidir ⁷⁸. Hipogonadizm gonadların (primer), hipofiz bezinin (sekonder) ve hipotalamusun (üçüncül) etkilenmesinden kaynaklanabilir. Genellikle hipogonadal hipogonadizm olarak adlandırılan sekonder hipogonadizm, talasemi major'da en fazla görülen hipogonadizmdir⁷⁹.

2.2.2 Transfüzyonel Demir Birikimi ve Kemik Metabolizması

Kemik yıkımı, monosit/makrofaj soyunun miyeloid hücrelerinden kaynaklanan oldukça özel hücreler olan osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Kanıtlar aşırı demirin osteoklastogenezi kolaylaştırdığını ve olgun osteoklastların rezorpsiyon aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

RANKL /OPG (Reseptör Aktivator NK-KB Ligand/Osteoprotegerin) sistemi osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunun merkezi düzenleyicisidir ⁸⁰. Demirin, RAW264.7 hücrelerinin RANKL ile indüklenen osteoklast farklılaşmasının yanı sıra kemik iliği kaynaklı makrofajların düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir⁸¹. Osteoklastların farklılaşması, demir alımını, kullanımı ve azaltılmış demir atılımını teşvik eden hücrel demir homeostazında göze çarpan değişiklikler ile ilişkilidir. Bu görüş doğrultusunda, divalant metal taşıyıcı 1 (DMT1) ve transferrin reseptörü 1'in (Tfr1) ekspresyonlarının, transferrin bağlı olmayan hücre içine alımda (NTB) ve transferrine bağlı demir alımında artıştan sorumlu olduğu, bununla birlikte bir endozomal ferridüktaz olan Steap4 ile birlikte bilinen tek demir eksporteri olan ferroportin (FPN) ekspresyonda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir ⁸²⁻⁸⁶. Ek olarak, yeni bir çalışma farelerde miyeloid hücrelerde FPN'in silinmesinin demir birikimini tetiklediğini ve in vitro olduğu kadar in vivo olarak da osteoklastojenik farklılaşmayı uyardığını göstermiştir ⁸⁷. Birçok in vivo çalışma, aşırı demir yükü koşullarında gözlenen kemik kaybının, kemik oluşumundaki azalmadan ziyade hızlandırılmış kemik yıkımına bağlı olduğu sonucuna varmıştır. Demir birikimi ile ilgili farklı fare modellerinde, osteoporotik gelişimin kemik dokuda osteoklast sayısının fazla olduğu anlaşılmıştır ^{88, 89}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen OHA'lı hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile endokrinolojik parametrelerini değerlendirmek amacıyla retrospektif yapılmış multiparametrik bir çalışmadır. Çalışmamız için 01/08/2018 tarihli ve 2018/317 sayılı kurul kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır.

Bu amaçla 14 Temmuz 2018-14 Temmuz 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin Hematoloji Kliniği'ne başvuran OHA tanısı olan 55 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya 18-60 yaş arası, gebe olmayan, emziren olmayan, kemoterapi almamış olan hastalar dahil edildi.

Hastaların HbS, HbF, ferritin, hemoglobin, kalsiyum, D vitamini, alkalin fosfataz, fosfor, parathormon, TSH, sT4, sT3, FSH, LH, testosteron, estradiol, açlık kan glikozu, insülin, HOMA skoru, kreatinin değerleri incelendi ve endokrinolojik parametreler ile ferritin düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca hastaların mevcut DM tanısı olup olmadığına, tiroid replasman tedavisi ve seks hormon replasman tedavisi alıp almadığına anamnezler aracılığı ile bakıldı.

3. 1. İstatistiksel Analiz

Veriler istatistik paket programına girildikten sonra kategorik yapıdaki değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzdeler verildi. Sürekli yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik için minimum, maksimum ortalama ve standart sapma değerleri verildi.

Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkilere ki kare analizi ile bakıldı.

İstatistik anlamlılık $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Toplam 55 Orak Hücreli Anemi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $32,02 \pm 11,97$ (min:18, max:60) olup, %41,8'i kadındı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	23	41.8
Erkek	32	58.2
Toplam		
Yaş	Ortalama	Standart sapma
	32.02	11.97

Hormon parametrelerini etkileyebileceğinden kreatinin değerleri incelendi. Toplam 2 hastada referans değerinin üzerinde olduğu tespit edildi. Ortalama hemoglobin değeri $8,2 \pm 1,33$ g/dL, ortalama kalsiyum değeri $9,24 \pm 0,64$ mg/dL, ortalama 25-OH vitamin D3 değeri $16,71 \pm 8,68$ µg/L, ortalama parathormon değeri $67,05 \pm 82,55$ pg/mL, ortalama TSH değeri $2,25 \pm 1,27$ µIU/mL, ortalama sT4 değeri $11,18 \pm 2,02$ pmol/L, ortalama FSH değeri $14,82 \pm 18,12$ IU/L, ortalama ferritin değeri $913,45 \pm 1565,78$ ng/mL, ortalama açlık kan şekeri değeri $93,28 \pm 10,76$ mg/dL olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların laboratuvar değerleri

	N	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	Standart Sapma
Hemoglobin F	49	0,8	23,1	9,08	5,31
Hemoglobin S	49	28,0	90,3	72,01	15,83
Hemoglobin	55	5,7	12,4	8,20	1,33
Alkalem Fosfataz	54	45	381	110,67	64,56
Kreatinin	55	0,18	2,69	0,56	0,35
Kalsiyum	55	7,68	10,60	9,24	0,64
Fosfor	55	2,10	5,05	3,78	0,59
25-OH D3	52	3,3	47,7	16,71	8,68
Parathormon	49	14,7	517,0	67,05	82,55
TSH	55	0,011	8,83	2,25	1,27
sT3	52	2,78	6,33	4,82	0,79
sT4	55	7,57	18,10	11,18	2,02
FSH	54	1,8	99,7	14,82	18,12
LH	49	2,5	46,3	8,64	8,36
Estradiol	31	0,0	179,6	65,42	46,53
Testosteron	51	0,0	9,1	3,00	2,49
Ferritin	55	24	8636	913,45	1565,78
İnsülin	45	0,5	21,4	6,22	4,21
Açlık Kan Şekeri	55	74	129	93,28	10,76
Homa IR Skoru	45	0,2	5,8	1,51	1,06
Yaş	55	18	60	32,02	11,97

Kreatinin değeri 2 (%3,6) hastada referans aralığın üzerinde tespit edildi. Düzeltilmiş kalsiyum değerleri 9 (%16,4) hastada referans aralığın altında tespit edildi. D vitamini düzeyi 34 (%61,8) hastada referans aralığın altında, 13 (%23,6) hastada 20-30 µg/L arasında tespit edildi. Parathormon değeri 7 (%12,7) hastada referans aralığın üstünde tespit edildi. TSH değeri 1 (%1,8) hastada referans aralığın altında tespit edildi. Bu hastanın bilinen primer hipotiroidisi vardı. sT4 değeri 1 (%1,8) hastada referans aralığın altında tespit edildi. Toplamda 1 (%1,8) hastada subklinik hipertiroidi tespit edildi. Santral hipotiroidi, santral hipertiroidiye rastlanmadı.

Toplam 9 (%16,4) hastanın FSH değeri referans aralığın üstünde tespit edildi. Referans aralığın altında FSH değerine rastlanmadı. 13 (%23,6) hastanın LH değeri referans aralığın üstünde tespit edildi, referans aralığın altında LH değerine rastlanmadı. Hiçbir hastanın bilinen hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü olmadığı tespit edildi. Hiçbir hastada hipogonadotropik hipogonadizme rastlanmadı.

Toplam 24 (%43,6) hastanın ferritin değeri referans aralıkta, 17 (%30,9) hastanın ferritin değeri 336-1000 ng/mL arasında, 13 (%23,6) hastanın ferritin değeri 1000 ng/mL'nin üzerinde tespit edildi.

Toplam 4 (%7,3) hastanın insülin değeri referans aralığın altında tespit edildi. İnsülin değeri referans aralığın üstünde olan hastaya rastlanmadı. 43 (%78,2) hastanın açlık kan şekeri normal referans aralıkta, 10 (%18,2) hastanın açlık kan şekeri 100-126 mg/dL arasında, 1 (%1,8) hastanın açlık kan şekeri 126 mg/dL üzerinde tespit edildi. 1 (%1,8) hastanın bilinen tip 2 DM öyküsü vardı. 5 (%9,1) hastanın HOMA (homeostasis model assessment) skoru 3'ün üzerinde tespit edildi (Tablo 2).

Ferritin ile karşılaştırmalı değerlendirmede ferritin normal olan grupta 3 (%13), ferritin değeri yüksek (336-1000 ng/mL) olan grupta 3 (%17,6), ferritin değeri çok yüksek (1000 ng/mL'nin üzerinde) olan grupta 3 (%23,1) hastanın ALP değeri yüksek bulunmuş olup, ferritin ile ALP arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,744$) (Tablo 3).

Tablo 3: Alkalen fosfataz ile ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
ALP	Normal	20 (87)	14 (82,4)	10 (76,9)	0,744
	Yüksek	3 (13)	3 (17,6)	3 (23,1)	

Kreatinin ile ferritin arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,294$) (Tablo 4).. Fosfor ile ferritin arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,833$).

Tablo 4: Kreatinin ile ferritinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Kreatinin	Normal	24 (100)	16 (94,1)	12 (92,3)	0,294
	Yüksek	0 (0)	1(5,9)	1 (7,7)	

Ferritin değeri normal olan grupta 3 (%12,5), ferritin değeri yüksek olan grupta 4 (%23,5), ferritin değeri çok yüksek olan grupta 2 (%15,4) hastanın düzeltilmiş kalsiyum değeri referans aralığının altında tespit edildi. Ferritin ve düzeltilmiş kalsiyum arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,650$) (Tablo 5).

Tablo 5: Kalsiyum ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Kalsiyum	Düşük	3 (12.5)	4 (23.5)	2 (15.4)	0,650
	Normal	21 (87.5)	13 (76.5)	11(84.6)	

Ferritin değeri normal olan grupta 13 (%59,1), ferritin değeri yüksek olan grupta 11 (%68,8), ferritin değeri çok yüksek olan grupta 10 (%76,9) hastanın 25-hidroksi vitamin D3 düzeyi düşük tespit edildi. Ferritin ve 25-hidroksi vitamin D3 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,505$) (Tablo 6).

Tablo 6: D vitamini ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
D vitamini	Düşük	13 (59,1)	11 (68,8)	10 (76,9)	0,505
	Sınırdaki	6 (27,3)	4 (25)	3 (23,1)	
	Normal	3 (13,6)	1 (6,3)	0 (0)	

Ferritin değeri normal olan grupta 1 (%5,6), yüksek olan grupta 3 (%17,6), çok yüksek olan grupta 3 (%23,1) hastanın parathormon değeri yüksek tespit edildi. Ferritin ve parathormon arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,322$) (Tablo 7).

Tablo 7: Parathormon ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Parathormon	Normal	17 (94,4)	14 (82,4)	10 (76,9)	0,322
	Yüksek	1 (5,6)	3 (17,6)	3 (23,1)	

Ferritin değeri normal olan grupta 1 (%4,2) hastanın TSH değeri düşük, 1 (%4,2) hastanın TSH değeri yüksek tespit edildi. Ferritin değeri yüksek ve çok yüksek olan gruplarda TSH değerleri normaldi. Ferritin ve TSH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,503$) (Tablo 8). Ferritin ile sT3 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,111$). Ferritin ile sT4 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,234$).

Tablo 8: TSH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
TSH	Düşük	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0,503
	Normal	22 (91,7)	17 (100)	13 (100)	
	Yüksek	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	

Ferritin değeri normal olan grupta 4 (%16,7), ferritin değeri yüksek olan grupta 1 (5,9), çok yüksek olan grupta 4 (%33,3) hastanın FSH değeri yüksek tespit edildi. FSH değeri düşük bulunan hasta olmadı. Ferritin ve FSH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,151$) (Tablo 9). Ferritin ve LH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,070$) (Tablo 10). Ferritin ve estradiol arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,304$). Ferritin ile testosteron arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,244$).

Tablo 9: FSH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
FSH	Normal	20 (83,3)	16 (94,1)	8 (66,7)	0,151
	Yüksek	4 (16,7)	1 (5,9)	4 (33,3)	

Tablo 10: LH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N(%)	N (%)	
LH	Normal	20 (87)	8 (53,3)	7 (70)	0,070
	Yüksek	3 (13)	7 (46,7)	3 (30)	

Ferritin değeri normal olan grupta 4 (%16,7), ferritin değeri yüksek olan grupta 5 (%29,4), ferritin değeri çok yüksek olan grupta 1 (%7,7) hastada açlık kan şekeri 100-126 mg/dL arasında tespit edildi. Ferritin değeri çok yüksek olan grupta 1 (%7,7) hastada açlık kan şekeri 126 mg/dL'nin üzerinde tespit edildi. Ferritin ve açlık kan şekeri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,274$) (Tablo 11). Ferritin ile HOMA skoru arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,055$) (Tablo 12).

Tablo 11: Açlık kan şekeri ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N(%)	N(%)	
AKŞ	Normal	20 (83,3)	12 (70,6)	11 (84,6)	0,274
	BAG	4 (16,7)	5 (29,4)	1 (7,7)	
	DM	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	

Tablo 12: HOMA skoru ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
HOMA	Normal	14 (93,3)	12 (75)	13 (100)	0,055
	Yüksek	1 (6,7)	4 (25)	0 (0)	

Çalışmaya alınan hastaların bilinen hipotiroidi tanısı olması ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,418$) (Tablo 13).

Tablo 13: Bilinen hipotiroidi tanısı ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Hipotiroidi	Yok	23 (95,8)	17 (100)	12 (92,3)	0,418
	Primer	1 (4,2)	0 (0)	1 (7,7)	

Çalışmaya alınan hastalardan bilinen hipertiroidi olan hasta tespit edilmedi. Bilinen seks hormon replasman tedavisi öyküsü tespit edilmedi. Bilinen DM tanısı ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,308$) (Tablo 14).

Tablo 14: Bilinen DM tanısı ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

		Ferritin			p
		Normal	Yüksek	Çok Yüksek	
		N (%)	N (%)	N (%)	
DM	Var	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0,308
	Yok	24 (44,4)	16 (29,6)	13 (24,1)	

5. TARTIŞMA

Orak hücre anemisi, kronik hemoliz ve ağrılı krizler ile seyreden ilerleyici organ hasarına sebep olan multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. Hb S, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda altıncı pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; GAG (Guanin-Adenin-Guanin) bazlarının yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) baz dizisinin gelmesiyle oluşur¹. Bu mutasyonun neticesinde yeterli oksijen olmadığı durumlarda Hb S polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım benzeri orak şeklini alır. Bunun sonucunda orak şeklini alan hücreler dalakta erkenden yıkılır. Kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa sebebiyet verir². Doku oksijenizasyonunun bozulması ve küçük damar tıkanıklıklarına istinaden çeşitli doku ve organlarda akut veya kronik hasar meydana gelir.

Hemoliz ve demir birikimi ile birlikte ilerleyen talasemi ve OHA gibi hematolojik hastalıklarda endokrin fonksiyon bozukluğu yaygın görülen ve erken yaşlarda görülebilen patolojilerdir. Endokrin organ patolojisinin fizyopatolojisi OHA'lı hastalarda hala net değildir. Bununla birlikte sık kan transfüzyonuna bağlı demir birikimi veya vazo-oklüziv krizler ve iskemi sırasında ortaya çıkan inflamatuvar medyatörlere bağlı iskemi endokrin fonksiyon bozukluklarından sorumlu tutulmaktadır^{1, 59, 60}.

1970'lerden bu yana demir şelasyon tedavisinin sistematik kullanımı, hastaların yaşam beklentilerini arttırdı⁹⁰ ve aşırı demir yükü komplikasyonlarını geciktirdi⁹¹. Bununla birlikte, demir şelatör olarak desferrioksamin kullanılmasına rağmen, aşırı demir yüküne bağlı kalp yetmezliği talasemi majörde ölümlerin %67'sini oluşturmuştur ve birçok hasta aşırı demir yüküne ikincil endokrinopatiler yaşamıştır⁹².

Literatürde, OHA'lı bireylerde bu bozuklukların kümülatif insidansını anlamak, yayınlanmış çalışmaların genelde tek organ bozukluğu üzerine yapılması nedeniyle zordur. Ancak özellikle gecikmiş puberte ve büyüme gelişme geriliği OHA'lı hastalarda en sık görülen endokrin bozukluklardır^{59, 60}.

Glikoz metabolizma bozukluğu gelişiminin altında yatan ana mekanizmalar, pankreas β hücrelerinde demirin doğrudan toksik hasarına bağlı insülin eksikliğinin yanı sıra kas, yağ doku ve karaciğerdeki glikoz metabolizma

değişikliklerine sekonder uzun süredir devam eden insülin direncidir^{93, 94}. Katar'da yapılan bir çalışmada kan transfüzyonu yapılan ve aşırı demir birikimi olan β -talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu yapılmayanlara göre daha yüksek oranda bozulmuş açlık glikozu tespit edilmiştir⁹⁵. OHA tanılı 40 ve β -talasemi tanılı 50 hastayla yapılan çalışmada karaciğer MR görüntülemesiyle ölçülen LIC (liver iron content) >8 mg Fe/g dry weight ve LIC <8 mg Fe/g d.w. hastalar karşılaştırılmış olup, LIC >8 mg Fe/g d.w. olan grupta %25, LIC LIC <8 mg Fe/g d.w. olan grupta %6,2 oranında DM görülmüştür ($p=0,11$)⁹⁶.

Çalışmamızda HOMA skoru, diabetes mellitus, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı ile ferritin yüksekliği arasında anlamlı ilişki yoktu.

Diğer yandan geçmişte yapılan çalışmalar orak hücre hastalığı olan hastalarda diyabet prevalansının düşük olduğunu bildirmiştir. Al Harbi ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları orak hücre hastalığının diyabet gelişimi ve komplikasyonlarına karşı koruyucu olduğunu öne sürmüştür. Orak hücre hastalığının diyabete karşı koruyucu yapısı, tampon görevi gören ve büyük miktarda glikoz absorbe eden anormal hemoglobinden kaynaklanıyor olabilir⁹⁷. OHA hastalarında diabetes mellitus oluşumunun daha nadir görülme nedeni ayrıca düşük BMI (body mass index) ve düşük yaşam süresine bağlı olabilir⁹⁸. Bahreyn'de yapılan bir çalışmada Bahreyn genel popülasyonunda DM prevalansı %15,4 olmasına rağmen OHA hastalarında DM prevalansı %8,3 bulunmuştur⁹⁹. Demir şelasyon tedavisi alan 40 OHA hastasını içeren bir çalışmada OHA'lı hastalar içinde DM oranı %10 tespit edilmiştir⁹⁶.

Dünya çapında, tip 2 diyabet prevalansının yetişkinlerde yüzde 6,4 olarak tahmin edilmektedir, bölgelere göre yüzde 3,8 ila 10,2 arasında değişmektedir; saptanamayan diyabet oranları bazı bölgelerde yüzde 50 kadar yüksek olabilir¹⁰⁰. TURDEP-2 çalışmasına göre Türkiye tip-2 diabetes mellitus prevalansı %13.7'dir¹⁰¹. Bizim çalışmamızda 2 (%3,6) hastada tip-2 DM tespit edilmiştir. DM tanısı ile ferritin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha düşük tip-2 DM oranı bulunması üst paragrafta da sözü edilen 3 çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Büyüme geriliği, OHA hastalarında en sık rastlanan endokrin bozukluğudur. Daha önceki çalışmalarda, OHA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla boy, kilo ve beden kitle indeksi değerlerinin belirgin derecede düşük

olduğu gösterilmiştir ^{102, 103}. Bu hastalarda büyüme geriliği beslenme bozukluğu ¹⁰⁴, kronik inflamatuvar süreç, kemik iliği hipermetabolizması ve hipogonadizme bağlanabilir ^{59, 60, 105, 106}. Çalışmamızda büyüme geriliğine dair veri bulunmamaktadır.

Endokrin organlarda meydana gelebilecek hasarlar açısından, kemik ve iskelet gelişim bozuklukları, D vitamini eksikliği OHA'lı hastalarda yaşamsal ve fonksiyonel önem arz etmektedir. Orak hücreli anemide görülen kemik metabolizma bozuklukları, ağrılı krizler ve osteomyelit gibi akut durumlar; osteopeni, osteoporoz, osteonekroz, büyüme geriliği ve kronik enfeksiyonlar gibi kronik patolojiler dahil geniş bir klinik yelpazede de karşımıza çıkabilir. Osteoporoz, düşük kemik dansitometresi ve kemik dokusunun yapısının bozulması sonucu kemik kırılğanlığında ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize sistemik bir kemik doku hastalığıdır. OHA'lı hastalarda osteoporoz gelişiminin patogeneğinde vazo-oklüzyona bağlı mikroenfarktler ve kemik iliği hiperplazisi önemli rol oynar. Osteopeni ve osteoporoz çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber kemik ağrısına, kırığa, vertebrada çökmeye veya kemik deformitesine sebebiyet verebilir. Böyle durumlarda hastaya analjezik tedavi veya ileri evrede cerrahi tedavi gerekebilir. Bu nedenle osteopeni ve osteoporoz, orak hücreli anemi hastalarında önemli bir morbidite nedenidir.

Mevcut çalışmada yeterli BMD verisine ulaşamadığından hastalar D vitamini, kalsiyum, fosfor, ALP ve parathormon verilerinden yararlanılarak kemik metabolizma hastalıkları açısından taranmıştır. Literatürdeki birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarının %70'inden fazlasında, genel populasyona göre 2-3 dekat daha erken düşük BMD saptanmış, osteopeni ve osteoporozla bağlı morbidite daha erken yaşlarda tespit edilmiştir ^{46, 49, 108, 109}. Garadah ve arkadaşlarının gerçekteştirdiği bir çalışmada 55 orak hücreli anemi hastasında osteoporoz tanısı alan hastalarda, sağlıklılarla kıyasla daha düşük vücut kitle indeksi, düşük serum vitamin D, düşük testosteron, yüksek retikülosit ve yüksek LDH düzeyi saptanmıştır. Aynı çalışmada orak hücreli anemili hastalarda düşük D vitamini düzeyi ve düşük testosteron düzeyinin düşük BMD gelişimindeki riski arttırdığı ancak parathormon, LDH, ve retikülosit seviyesinin riski değiştirmediği görülmüştür ¹¹⁰.

Kontrollü yapılan klinik çalışmalarda D vitamini ve kalsiyum kombine alınımının kırık riskini azalttığını gösterilmiştir ¹¹¹. Günlük 700-800 IU D vitamini alınımının kırık riskini azalttığı ancak günlük 400 IU D vitamini desteğinin fraktür riskini azaltmada yetersiz kaldığı Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde gösterilmiştir ¹¹².

D vitamini kalsiyum emiliminde, kemik dansitometrisinde, kas performansında, denge sağlamada ve düşme riskine karşın kemik sağlığında büyük rol oynar. Bundan dolayı serum 25 (OH) D düzeylerini 30 ng/mL üzerinde olması hedeflenerek D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Per-oral günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg Ca verilen 3270 kadın hastada yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırık riskinde %43, non-vertebral kırık riskinde %32 azalma olduğu görülmüştür ¹¹³. Çalışmamızda 9 (%16,4) hastada kalsiyum düzeyi düşük bulunmuştur. Bununla birlikte 34 (%61,8) hastada D vitamini düzeyi düşük, 13 (%23,6) hastada sınırda tespit edilmiştir. Bu, sistematik bir derlemede OHA hastalarında yayınlanan prevalansla tutarlıdır ¹¹⁴. Ancak D vitamini eksikliği ve düşük kalsiyum değerleri ferritin düzeyi ile ilişkilendirilememiştir.

OHA'lı 53 pediatrik hastanın retrospektif bir çalışması, kronik ağrı ile düşük 25-OHD seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ⁵⁰. 95 pediatrik hastanın değerlendirildiği başka bir kesitsel çalışmada akut ağrı ile düşük D vitamini seviyesi ilişkili bulunmuştur ¹¹⁵. Düşük 25-OHD seviyeleri, 203 erişkin hastanın retrospektif bir çalışmasında gösterildiği gibi, OHA hastalarında daha yüksek oranda opioid kullanımı ile de ilişkilidir ¹¹⁶. Çalışmaların çoğu küçük örneklem büyüklükleriyle retrospektif olmasına rağmen, D vitamini düzeyleri potansiyel olarak sağlık göstergesi olarak kabul edilebilir ^{117, 118}.

Sistematik bir derleme çalışması, orak hücre anemisi popülasyonlarında D vitamini eksikliği prevalansının %56 ila %96 arasında değiştiğini bildirmiştir ¹¹⁴. OHA'lı hastalar koyu ten rengine, sınırlı güneş ışığına maruz kalmaya, yetersiz beslenmeye ve normal popülasyondan yüksek bir böbrek fonksiyon bozukluğu prevalansına sahip olma eğilimindedir ve bu da D vitamini eksikliği gelişimi riskini artırır¹ ¹⁹. OHA hastalarında D vitamini eksikliği düşük kemik yoğunluğuna ve artmış kemik kırılma riskine neden olur.

OHA'lı hastalarda hipogonadizm etiyojisi henüz net değildir. Bununla birlikte primer testiküler/ovaryan yetmezlik, hipotalamik/hipofizer disfonksiyon, çinko eksikliği veya yapısal pubertal gerilik sorumlu olabilir ^{59, 60, 120}.

Özen S. ve arkadaşlarının 50 çocuk hastayla yaptığı çalışmada 4 (%8) hastada hipogonadizm tespit edilmiş olup bu hastaların 3 tanesinde hipergonadotropik, 1 tanesinde hipogonadotropik hipogonadizm tespit edilmiştir¹²¹. Yassin ve ark. yaptığı çalışmada demir aşırı birikimi olan grupta hipogonadizm %13 oranında görülürken, demir aşırı birikimi olmayan grupta %6,2 oranında görülmüştür (p=0.25) ⁹⁶.

Martins ve ark. çalışma gruplarında testosteron seviyelerini de inceledi. Ortalama bazal testosteron düzeyleri hastalarda düşüktü, ancak kontrol gruplarına göre farklılık anlamlı değildi. Testosteron düzeyleri kontrol grubunda da aynı olmak üzere hCG stimülasyonundan sonra yükselmiş olup, bu da Leydig hücre fonksiyonunun normal olduğunu düşündürmüştür ¹²².

1987 yılında, Osegbe ve Akinyanju, OHA'lı erkeklerin serumunda LH, FSH ve testosteronu ölçtüler. 33 yetişkin erkekte oluşan örneklem büyüklüğünde, FSH ve LH düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, deneklerin sekizinde kontrol grubuna göre FSH artmıştır. FSH'si yüksek olanlardan dört kişide belirgin olarak LH yükselmişti. Deneklerin hiçbirinde gonadotropin düzeyi düşük değildi. Deneklerde yükselmiş FSH, primer testis yetmezliği olduğunu düşündürürken, hipofiz fonksiyonlarında bozulma yoktu. Çalışma ayrıca yüksek FSH'li erkeklerin yarısının normal LH'ye sahip olduğunu gösterdi ve seminifer tübüllerin hastalığa bağlı oluşan hasara Leydig hücrelerine göre daha duyarlı olduğunu düşündürdü. Ortalama testosteron, farklı çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü.

Çalışmamızda her ne kadar puberte yaşı, tedavi öyküsü ve hastaların klinik gelişim öyküleri bilinmese de laboratuvar sonuçlarına göre hiçbir hastada hipogonadotropik/hipergonadotropik hipogonadizme rastlanmamıştır.

OHA'da tiroid fonksiyon bozukluğunun etiyojisi açık değildir; ancak, etkilenen çoğu hasta aşırı demir yüklenmesi ile uyumludur ve çoklu transfüzyonlar almıştır. Otopsi raporları bazı hastalarda tiroid bezinde ciddi demir yüklenmesi olduğunu göstermiştir. Bu da primer tiroid yetmezliğinin transfüzyonel

hemosiderozis ve tiroid bezinde hücre yıkımına sekonder geliştiği görüşünü öne sürmüştür⁵⁹. OHA'lı hastalarda tiroid değerlendirme ile ilgili yayınlarda tutarsızlık vardır. OHA'lı hastalarda anormal tiroid fonksiyon çalışmaları bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda hipotiroidi prevalansı hastaların %2-6'sı arasında değişmektedir^{3, 123}. TSH salgılayan hormon ile stimülasyon, TSH'de kontrollere kıyasla OHA'da anlamlı olarak daha fazla olduğu ve bu nedenle primer tiroid yetmezliğine işaret ettiğini göstermiştir¹²⁴.

β -talasemi majör tanılı 52 ve OHA tanılı 40 hastayla yapılan, karaciğer demir yükünü MR görüntüleme ile tespit eden ve karaciğer demir yüküne göre endokrin bozuklukları karşılaştıran bir çalışmada, karaciğer demir yükü yüksek olan hastalarda hipotiroidi %13 oranında görülürken, karaciğer demir yükü az olan hastalarda hipotiroidi %0 oranında görülmüştür ($p=0,04$)⁹⁶.

Çalışmamızda toplamda 1 (%1,8) hastada subklinik hipertiroidi tespit edildi. Santral hipotiroidi, santral hipertiroidiye rastlanmadı. 2 (%3,6) hastada bilinen hipotiroidi vardı.

Araştırmacılar, OHA hastalarındaki tiroid fonksiyon bozukluklarının, vazotıkaçıcı kriz ve enflamatuvar aracılar, doku canlanmasındaki bozulmalar ve tekrarlayan kan transfüzyonuna bağlı aşırı demir yüklenmesinden kaynaklanabileceğini öne sürüyorlar. Bazı hastalarda demir birikimini gösteren ve demirin hücresel hasara ve nihayetinde tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği sonucuna vardığı histopatolojik inceleme yapılmıştır. Transfüzyona bağımlı OHA'da tiroid bezinin belirgin fibrozisi ve tiroid foliküllerini kaplayan hücrelerde yoğun demir birikimi bildirilmiştir. Transfüzyona bağımlı olmayan OHA'da bile, OHA hastalarında tiroid doppler değerlendirmesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek direnç indeksi ve pulsatilite indeksi değerleri ve düşük tiroid hacmi gösterdi. Bu, bozulmuş tiroidal mikro dolaşıma bağılı olabilir. Aşırı demir yükü ve toksisite ile birlikte hipofiz bezindeki azalmış perfüzyon, santral hipotiroidizm olan vakaları açıklayabilir^{1, 59-61, 123, 125, 126}.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bölgemizde sık karşılaşılan orak hücreli anemi hastalığına ilişkin problemlerin anlaşılabilmesi ve çözümlenebilmesi için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Orak hücreli anemi hastalarında endokrin komplikasyonlar konusunda yapılan az sayıda ve nispeten az hastayı içeren çalışmalar göz önünde bulundurularak Mersin Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran 55 hastanın endokrinolojik belirteçleri ve anamnezlerinin geriye dönük taranmasıyla endokrin komplikasyonların sıklığı ve demir yüklenmesi ile ilişkisi araştırıldı.

1. Toplam 55 orak hücreli anemi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $32,02 \pm 11,97$ (min:18, max:60) olup, %41,8'i kadındı.
2. Hastaların anamnezleri, kreatinin, kalsiyum, fosfor, 25-OH D3, parathormon, TSH, sT4, sT3, FSH, LH, estradiol, testosteron, insülin, açlık kan şekeri, HOMA IR skoru, ferritin düzeyleri retrospektif tarandı ve endokrinolojik parametrelerle ferritin düzeyi arasındaki ilişki incelendi.
3. Kreatinin ile ferritin arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,294$). Fosfor ile ferritin arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,833$).
4. Ferritin normal olan grupta 3 (%12,5), yüksek olan grupta 4 (%23,5), çok yüksek olan grupta 2 (%15,4) hastanın düzeltilmiş kalsiyum değeri düşük bulundu. Ferritin ve düzeltilmiş kalsiyum arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,833$).
5. Ferritin değeri normal olan grupta 13 (%59,1), yüksek olan grupta 11 (%68,8), çok yüksek olan grupta 10 (%76,9) hastanın 25-hidroksi vitamin D3 düşük bulundu. Ferritin ve 25-hidroksi vitamin D3 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,505$).
6. Ferritin değeri normal olan grupta 1 (%5,6), yüksek olan grupta 3 (%17,6), çok yüksek olan grupta 3 (%23,1) hastanın parathormon değeri yüksek bulundu. Ferritin ve parathormon arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,322$).
7. Ferritin değeri normal olan grupta 1 (%4,2) hastada TSH düşük, 1 (%4,2) hastada TSH yüksek tespit edildi, Ferritin değeri yüksek ve çok yüksek

olan gruplarda TSH değerleri normaldi. Ferritin ve TSH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,503$). Ferritin ile sT3 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,111$). Ferritin ile sT4 arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,234$).

8. Ferritin değeri normal olan grupta 4 (%16,7), yüksek olan grupta 1 (%5,9), çok yüksek olan grupta 4 (%33,3) hastada FSH yüksek tespit edildi. FSH düşük bulunan hasta olmadı. Ferritin ve FSH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,151$). Ferritin ve LH arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,070$).
9. Ferritin ve açlık kan şekeri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,274$). Ferritin ile HOMA skoru arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,055$).
- 10.Çalışmaya alınan hastaların bilinen hipertiroidi olan hasta tespit edilmedi. Bilinen seks hormon replasman tedavisi öyküsü tespit edilmedi. Bilinen DM tanısı ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,308$).
- 11.Çalışmamızda hastaların endokrinolojik hormon bozuklukları ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamış olsa da, bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren, daha kapsamlı ve planlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376:2018-2031.
2. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985; 106:881-885.
3. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006; 135:574-82.
4. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr* 2019;19(1):56.
5. Dart RC, Gomez HF, Daly FF, et al. *Emergency medicine: A comprehensive study guide*. Washington DC: ACEP, 2000:1382-7.
6. Harmening DM. Hemolytic Anemias: Intracorpuscular Defects: III. In: Harmening DM (ed). *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis Company, 2009: 341-70.
7. Nagel R. Origins and dispersion of the sickle gene. In: Mohandas N, Embury S (eds). *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York: Lipincott, 1994:353-80.
8. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle cell disease*. New York: Oxford university press; 1992: 14-7.
9. Lukens J. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. In: Richard G, Wintrobe M (eds) . *Wintrobes Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993;9:1061-88.
10. Arcasoy A, Canatan DD. Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. In: Köse R, Canatan D, Arcasoy A (eds). *Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi* Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık Ltd Sti. 2002:13-7.
11. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, et al. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006; 9(2):124-6.

12. 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(4):586-NP.
13. Neel JV. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine* 1947; 26:115-53.
14. Bunn H. Sickle cell disease: Clinical and epidemiological aspects. In: Bunn H, Forget BG (eds). *Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders, 1986:502-64.
15. Stapcynski J, Martin G. Hematologic Emergencies. In: Stone K, Humphries R (eds). *Current Emergency&Treatment 5th Ed*, USA: McGraw Hill Companies Inc. 2004:788- 823.
16. Gonzalez-Redondo JM, Kutlar F, Kutlar A, et al. Hb S(C)- β ⁺-thalassaemia: different mutations are associated with different levels of normal Hb A. *Br J Haematol* 1988; 70:85-89.
17. Marotta CA, Wilson JT, Forget BG et al. Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *J Biol Chem* 1977; 252:5040-53.
18. Kaplan E, Zuelzer WW, Neel JV. A new inherited abnormality of hemoglobin and its interaction with sickle cell hemoglobin. *Blood* 1951; 6:1240-9.
19. A Hunt J, M Ingram V. A Terminal Peptide Sequence of Human Hæmoglobin?. *Nature* 1959; 184:640-41.
20. Ramot B, Fisher S, Remez D, et al. Haemoglobin O in an Arab family. *Br Med J* 1960; 2(5208):1262-4.
21. Briehl RW, Ewert S. Effects of pH, 2,3-diphosphoglycerate and salts on gelation of sickle cell deoxyhemoglobin. *J Mol Biol* 1973; 80(3):445-58.
22. May A, Huehns ER. The concentration dependence of the oxygen affinity of haemoglobin S. *Br J Haematol* 1975; 30:317-35.
23. Wang WC, Lukens J. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Mehta P (ed). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lipincott, 2009:1038-82.
24. Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs* 2002; 62(8):1143-72.

25. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11):762-9.
26. Depaoli-Roach AA, Park IK, Cerovsky V, et al. Serine/threonine protein phosphatases in the control of cell function. *Advan Enzyme Regul* 1994; 34:199-224.
27. Bize I, Güvenç B, Buchbinder G et al. Stimulation of Human Erythrocyte K-Cl Cotransport and Protein Phosphatase Type 2A by n-Ethylmaleimide: Role of Intracellular Mg ++. *J Membr Biol* 2000; 177(2):159-68.
28. Antmen B. Orak Hücre Anemisi. *Türk Ped Arş* 2009; 44(1):39-42.
29. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ et al. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. *Stroke* 1990; 21:1579-83.
30. EmburyS. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett J (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB: Saunders Company; 2000: 893-905.
31. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 2003:93-9.
32. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease-Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.
33. Mary, EE. *Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina*: McGraw Hill Companies 2000: 1382–7.
34. BeutlerE. Disorders of Hemoglobin. In: Facuci, Braunwald, Isselbacher (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. USA: McGraw Hill Companies 1998: 645–53.
35. Topley JM, Rogers D, Stevens M, et al. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1981; 56(10):765-9.
36. Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985; 107:201-6.
37. Beutler E. Disorders of hemoglobin: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Marshall L , Kaushansky K, Beutler E (eds). *Williams Hematology*. 7th ed New York: McGraw-Hill. 2006:667-700.

38. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129:482-90.
39. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003; 327:1151-5.
40. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* (New York, NY : 1994). 2004;11:129-51.
41. da Silva Junior GB, Daher Ede F, da Rocha FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34:156-64.
42. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *TheScientificWorldJournal* 2012; 2012: 949535.
43. Elshal MF, Bernawi AE, Al-Ghamdy MA, et al. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. *Arch Med Sci* 2012; 8(2):270-6.
44. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone* 2008; 43(1):162-8.
45. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997;103(2A):S3-S11.
46. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, et al. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? *West African journal of medicine*. 2008;27(4).
47. Sadat-Ali M, Al Elq A. Sickle cell anaemia: is it a cause for secondary osteoporosis? *West Afr J Med* 2007; 26(2):134-7.
48. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, et al. Secondary osteoporosis due to sickle cell anemia: do sex steroids play a role? *Indian J Med Sci* 2008; 62(5):193-8.
49. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006; 81(4):236-41.
50. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011;153:538-40.

51. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, et al. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Clinics* 2011; 66:801-5.
52. Straube S, Andrew Moore R, Derry S et al. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;141:10-3.
53. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
54. Jackson TC, Krauss MJ, DeBaun MR, et al. Vitamin D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(3):261-6.
55. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. *Bone* 2013; 52(1):206-11.
56. Adams-Graves P, Daniels AB, Womack CR, et al. Bone mineral density patterns in vitamin D deficient African American men with sickle cell disease. *Am J Med Sci* 2014; 347(4):262-6.
57. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol* 2012; 159(2):211-5.
58. Osunkwo I. Complete resolution of sickle cell chronic pain with high dose vitamin D therapy: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(7):549-51.
59. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2):102-9.
60. el-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr* 1992; 38(6):307-13.
61. Al-Saqladi AW, Cipolotti R, Fijnvandraat K, et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr* 2008; 28(3):165-89.
62. Singhal A, Davies P, Wierenga KJ, et al. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):386-90.

63. Li MM, Fogarty J, Whitney KD, et al. Repeated testicular infarction in a patient with sickle cell disease: A possible mechanism for testicular failure. *Urology* 2003; 62(3):551
64. Dada OA, Nduka EU. Endocrine function and haemoglobinopathies: relation between the sickle cell gene and circulating plasma levels of testosterone, luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in adult males. *Clin Chim Acta* 1980; 105(2):269-73.
65. Abbasi AA, Prasad AS, Ortega J, et al. Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia. Studies in adult male patients. *Ann Intern Med* 1976; 85(5):601-5.
66. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:181-182.
67. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res* 2007; 61(5):607-13.
68. White JG. Ultrastructural features of erythrocyte and hemoglobin sickling. *Arch Inter Med* 1974; 133(4):545-62.
69. Koshy M, Entsuaah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989; 74:1403-8.
70. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia: Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-22.
71. Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res* 2008; 32(9):1338-53.
72. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008; 93:741-52.
73. Charache S. Treatment of sickle cell anemia. *Ann Rev Med* 1981; 32:195-206.
74. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1):30-6.

75. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010; 115:2354-63.
76. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96(1):76-9.
77. Porter JB, Shah FT. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(6):1109-30.
78. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010; 148:466-75.
79. Chatterjee R, Bajoria R. Critical appraisal of growth retardation and pubertal disturbances in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1202:100-14.
80. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(3):268-75.
81. Jia P, Xu YJ, Zhang ZL, et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. *J Orthop Res* 2012; 30(11):1843-52.
82. Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat Med* 2009; 15:259-66.
83. Roodman GD. Osteoclasts pump iron. *Cell Metab* 2009; 9(5):405-6.
84. Gu Z, Wang H, Xia J, et al. Decreased ferroportin promotes myeloma cell growth and osteoclast differentiation. *Cancer Res* 2015; 75:2211-21.
85. Zhou J, Ye S, Fujiwara T, et al. Steap4 plays a critical role in osteoclastogenesis in vitro by regulating cellular iron/reactive oxygen species (ROS) levels and cAMP response element-binding protein (CREB) activation. *J Biol Chem* 2013; 288:30064-74.
86. Xie W, Lorenz S, Dolder S, et al. Extracellular Iron is a Modulator of the Differentiation of Osteoclast Lineage Cells. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(3):275-83.

87. Wang L, Fang B, Fujiwara T, et al. Deletion of ferroportin in murine myeloid cells increases iron accumulation and stimulates osteoclastogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2018; 293:9248-9264.
88. Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood* 2010; 116:2582-9.
89. Guggenbuhl P, Fergelot P, Doyard M, et al. Bone status in a mouse model of genetic hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(8):2313-9.
90. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000; 355:2051-2.
91. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95:26-36.
92. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.
93. Cario H, Holl RW, Debatin KM, et al. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003; 162(3):139-146.
94. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134:438-44.
95. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Final Height and Endocrine Complications in Patients with β -Thalassaemia Intermedia: Our Experience in Non-Transfused Versus Infrequently Transfused Patients and Correlations with Liver Iron Content. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11:e2019026.
96. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Statural Growth and Prevalence of Endocrinopathies in Relation to Liver Iron Content (LIC) in Adult Patients with Beta Thalassaemia Major (BTM) and Sickle Cell Disease (SCD). *Acta Biomed* 2018;89:33-40.
97. Al Harbi M, Khandekar R, Kozak I et al. Association between Sickle Cell Trait and the Prevalence and Severity of Diabetic Retinopathy. *PloS one* 2016; 11:e0159215.

98. Morrison JC, Schneider JM, Kraus AP, et al. The prevalence of diabetes mellitus in sickle cell hemoglobinopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:192-5.
99. Mohamed AA, Al-Qurashi F, Whitford DL. Does Sickle Cell Disease Protect Against Diabetes Mellitus?: Cross-sectional study. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015; 15:e116-e119.
100. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362:1090-101.
101. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-180.
102. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA and Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:218-25.
103. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, et al. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2000; 82:204-8.
104. Prasad AS. Malnutrition in sickle cell disease patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:423-4.
105. Hibbert JM, Creary MS, Gee BE, et al. Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(5):680-7.
106. Akohoue SA, Shankar S, Milne GL, et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatr Res* 2007; 61:233-8.
107. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012; 23(3):949-55.
108. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(7):901-6.
109. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, et al. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136:666-72.

110. Garadah TS, Hassan AB, Jaradat AA, et al. Predictors of abnormal bone mass density in adult patients with homozygous sickle-cell disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015; 8:35-40.
111. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10):2359-2381.
112. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2005; 293:2257-64.
113. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
114. Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. *PloS one* 2015; 10:e0119908.
115. Lee MT, Licursi M, McMahan DJ. Vitamin D deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:643-7.
116. Han J, Saraf SL, Zhang X, et al. Patterns of opioid use in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2016; 91:1102-1106.
117. Schottker B, Brenner H. Vitamin D as a Resilience Factor, Helpful for Survival of Potentially Fatal Conditions: A Hypothesis Emerging from Recent Findings of the ESTHER Cohort Study and the CHANCES Consortium. *Nutrients* 2015; 7:3264-78.
118. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348:g1903.
119. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48-54.
120. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, et al. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999; 45:23-30.
121. Ozen S, Unal S, Erçetin N, et al. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turk J Haematol* 2013; 30:25-31.

122. Martins PR, Kerbauy J, Moraes-Souza H, et al. Impaired pubertal development and testicular hormone function in males with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54:29-32.
123. Phillips G, Becker B, Keller VA, et al. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1992; 92:567-70.
124. Parshad O, Stevens MC, Hudson C, et al. Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 1989; 11:309-15.
125. Karazincir S, Balci A, Yonden Z, et al. Thyroid Doppler indices in patients with sickle cell disease. *Clin Imaging* 2013; 37:852-5.
126. Soliman AT, Darwish A, Mohammed SH, et al. Circulating growth hormone (GH), insulin-like growth factor-I (IGF-I) and free thyroxine, GH response to clonidine provocation and CT scanning of the hypothalamic-pituitary area in children with sickle cell disease. *J Trop Pediatr* 1995; 41:285-9.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BMD: Bone Mineral Density

DM: Diabetes Mellitus

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GFR: Glomerular Filtration Rate

Hb: Hemoglobin

HbF: Hemoglobin F

HbS: Hemoglobin S

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

HSCT: Hematopoetic Stem Cell Transplantation

HU: Hidroksiüre

LH: Luteinleştirici Hormon

NTB: N-K-T-B Antijen

OPG: Osteoprotegerin

OHA: Orak Hücreli Anemi

RANKL: Receptor Activator of NK-KB Ligand

RBC: Red Blood Cell

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

25 OH D vitamini: 25 Hidroksi D vitamini

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması	25
Tablo 2: Hastaların laboratuvar değerleri	26
Tablo 3: Alkalen fosfataz ile ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	27
Tablo 4: Kreatinin ile ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	28
Tablo 5: Kalsiyum ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	28
Tablo 6: D vitamini ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	29
Tablo 7: Parathormon ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	29
Tablo 8: TSH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	30
Tablo 9: FSH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	30
Tablo 10: LH ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	30
Tablo 11: Açlık kan şekeri ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	31
Tablo 12: HOMA skoru ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	31
Tablo 13: Bilinen hipotiroidi tanısı ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	32
Tablo 14: Bilinen DM tanısı ve ferritinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	32