



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA HİDROKSİÜRE
KULLANIMININ TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK), TOTAL
OKSİDATİF STRES (TOS) VE ANTİOKSİDAN ESER ELEMENTLER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ŞAHİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan KAYA

HATAY-2020

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA HİDROKSİÜRE
KULLANIMININ TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK), TOTAL
OKSİDATİF STRES (TOS) VE ANTİOKSİDAN ESER ELEMENTLER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ŞAHİN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan Kaya

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
19.U.007 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA HİDROKSİÜRE
KULLANIMININ TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK), TOTAL
OKSİDATİF STRES (TOS) VE ANTİOKSİDAN ESER ELEMENTLER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Gizem ŞAHİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Hasan KAYA.....(İmza)
2. Doç. Dr. Gül İLHAN(İmza)
3. Doç. Dr. Mahmut YERAL(İmza)

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	i
IV. TABLO LİSTESİ.....	iii
V. ŞEKİL LİSTESİ	iv
VI. KISALTIMA LİSTESİ	v
VII. TEŞEKKÜR	vii
VIII. ÖZET.....	viii
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Orak Hücreli Anemi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Genotip Fenotip ilişkisi.....	5
2.1.5. Patofizyoloji.....	6
2.1.6. Klinik	8
2.1.6.1. Akut Sorunlar	8
2.1.6.2. Kronik Sorunlar.....	11
2.1.7. Tanı	15
2.1.7.1. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	15
2.1.7.2. Doğum Öncesi Tanı	15
2.1.7.3. Koryon Villus Örneklemesi	16
2.1.7.4. Amniosentez.....	16
2.1.7.5. Kordosentez.....	16
2.1.8. Orak Hücreli Anemide Önleyici Tedbirler	16
2.1.9. Orak Hücreli Anemide Tedavi Stratejileri.....	16
2.1.9.1. Orak Hücreli Anemide Hidroksiüre Tedavisinin Yeri.....	17
2.2. Oksidatif Stres	22
2.2.1. Serbest Radikaller	23

2.2.1.1. Serbest Radikal Türleri	24
2.2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları	24
2.2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri	24
2.2.1.4. Serbest Radikallerin Lipit Yapılar Üzerine Etkisi	25
2.2.1.5. Serbest Radikallerin Protein Yapılar Üzerine Etkisi.....	25
2.2.1.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkisi.....	26
2.3. Reaktif Oksijen Türevleri (ROT)	27
2.3.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	27
2.3.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	27
2.3.3. Hidroksil Radikali (·OH).....	27
2.3.4. Nitrik Oksit (NO).....	28
2.3.5. Singlet Oksijen (1O ₂).....	28
2.4. Antioksidanlar	28
2.4.1. Antioksidan Özellikli Eser Elementler	30
2.4.1.2. Bakır (Cu)	32
2.4.1.3. Çinko (Zn).....	33
2.4.1.4. Selenyum (Se)	35
2.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçüm Yöntemleri	36
2.6. Orak Hücreli Anemide Total Antioksidan Kapsite (TAK) ve Total Oksidatif Stres (TOS) Düzeylerinin İlişkisi	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ	74

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Orak hücreli anemide hidroksiüre başlanması gereken durumlar.....	19
Tablo 2. Ekzojen antioksidanlar ve görevleri	29
Tablo 3. Enzim yapıda endojen antioksidanlar ve görevleri.....	29
Tablo 4. Enzim olmayan endojen antioksidanlar ve görevleri.....	30
Tablo 5. Demir bulunduran proteinler, enzimler ve görevleri.....	32
Tablo 6. Bakır bağımlı enzimler ve görevleri.....	34
Tablo 7. Çinko içeren önemli metallaoenzimler ve görevleri.....	35
Tablo 8. Oksidatif stres parametreleri ölçüm yöntemleri.....	37
Tablo 9. Eser elementler için yakma prosedürü.....	41
Tablo 10. Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. Orak hücreli anemi hastalarında yıllık ortalama ağırlı kriz sayıları...	43
Tablo 12. Hasta gruplarında OHA kronik komplikasyonlarının sıklıkları.....	44
Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerinin gruptaki sonuçları.....	45
Tablo 14. TAK, TOS ve eser elementlerin gruptaki sonuçları.....	47

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periferik yaymada orak Şekilli eritrositler.....	4
Şekil 2. Talasemi, OHA ve diğer yaygın hemoglobin hastalıklarının dünya üzerindeki yayılımı.....	5
Şekil 3. Orak hücre patofizyolojisi.....	7
Şekil 4. Orak hücreli anemi tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etki bölgeleri	17
Şekil 5. Oksidatif denge.....	23
Şekil 6. Serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı.....	25

VI. KISALTMA LİSTESİ

1O₂	: Singlet Oksijen
8-OHdG	: 8- hidroksi-2'-guanozin
AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrometri
CAT	: Katalaz
Ctrl	: Bakır Transporter 1
Cu	: Bakır
Dcytb	: Duedonal sitokrom b
DMT1	: Divalan metal transporter 1
DNA	: Deoksiribonükleikasit
dNTP	: Deoksiribonükleotid trifosfat
EPR	: Elektron Paramagnetik Rezonans Spektroskopi
Fe	: Demir
GAG	: Guanin-Adenin-Guanin
Glu	: Glutamik Asit
GPx	: Glutatyon Peoksidaz
GR	: Glutatyon Redüktaz
GSH	: Glutatyon
GSSG	: Okside Glutatyon
GST	: Glutatyon-S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HU	: Hidroksiüre
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LMWA	: Düşük Molekül Ağırlıklı Antioksidan
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
O₂-	: Süperoksit Radikali

OHA	: Orak Hücreli Anemi
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PON1	: Paraoksanaz-1
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
Se	: Selenyum
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TBA	: Tiyobarbitürik Asid
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri
TEAC	: Traloks Eşdeğer Antioksidan Kapasite
TfR1	: Transferrin Reseptörü 1
TfR2	: Transferrin Reseptörü 2
TOS	: Total Oksidatif Stres
TrxR	: Tiyoredoksin Redüktaz
Val	: Valin
Zn	: Çinko
ZnT (1-4)	: Çinko Transporter (1-4)

VII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan KAYA'ya

Çalışmamın gerçekleşmesinde çok büyük emeği olan özveri, güleryüz ve anlayışını benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösteren hocalarım, Doç. Dr. Gül İLHAN'a ve bütün saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine

Nezaketi ve yardımseverliği ile çalışmama önemli katkılarda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Karadağ'a ve emeği geçen diğer herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem ŞAHİN

2020-Hatay

VIII. ÖZET

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA HİDROKSİÜRE KULLANIMININ TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK), TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS) VE ANTİOKSİDAN ESER ELEMENTLER İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Orak hücreli anemi (OHA) otozomal resesif kalıtım gösteren, dünyada sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Oksidatif stresin OHA patogenezinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir. Hidroksiüre (HU) kullanımı ile birlikte eser element takviyelerinin OHA tedavisine katkıları araştırılmaya devam edilmektedir.

Amaç: Orak hücreli anemide HU kullanımı ve demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) eser elementlerinin oksidatif stres parametreleri olan TAK ve TOS ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya katılan bireyler; HU düzenli kullanan OHA'lı hastalar (Grup 1), HU kullanmayan veya düzensiz kullanan OHA'lı hastalar (Grup 2) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hemogram, biyokimyasal analizler, TAK (Total Antioksidan Kapasite), TOS (Total Oksidatif Stres), Fe, Cu, Zn ve Se düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler OHA hasta grupları ve sağlıklı gönüllüler için kıyaslandı.

Bulgular: Serum Fe düzeyleri; Grup 1'de $107,54 \pm 25,22$ µg/dl, Grup 2'de $148,65 \pm 49,35$ µg/dl, Grup 3'te $80,63 \pm 21,80$ µg/dl olup, istatistiksel açıdan birbirinden farklı idi ($p=0,001$). Cu düzeyleri; Grup 1'de $106,71 \pm 16,80$ µg/dl, Grup 2'de $97,53 \pm 21,95$ µg/dl, Grup 3'te $103,49 \pm 25,36$ µg/dl idi. Gruplar arasında Cu düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,208$). Zn düzeyleri; Grup 1'de $80,51 \pm 12,32$ µg/dl, Grup 2'de $74,53 \pm 12,33$ µg/dl, Grup 3'te $91,66 \pm 12,93$ µg/dl olup, istatistiksel açıdan birbirinden farklı idi ($p=0,001$). Se düzeyleri; Grup 1'de $81,31 \pm 12,15$ µg/dl, Grup 2'de $59,76 \pm 15,18$ µg/dl, Grup 3'te $102,26 \pm 23,50$ µg/dl olup, istatistiksel açıdan birbirinden farklı idi ($p=0,001$). TAK düzeyleri; Grup 1'de $3,05 \pm 0,69$ mmol/L, Grup

2’de $3,22 \pm 1,06$ mmol/L, Grup 3’te $2,15 \pm 0,48$ mmol/L olup, istatistiksel açıdan birbirinden farklı idi ($p=0,001$). TOS düzeyleri; Grup 1’de $13,26 \pm 5,55$ $\mu\text{mol/L}$, Grup 2’de $14,40 \pm 4,76$ $\mu\text{mol/L}$, Grup 3’te $14,98 \pm 6,44$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Gruplar arasında TOS düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,416$).

Sonuç: Düzenli HU kullanan OHA grubu ile Düzensiz HU kullanan veya HU kullanmayan OHA grubu arasında TAK ve TOS düzeyleri benzer olarak saptanmıştır. TAK düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre daha düşük saptanmıştır. TOS düzeyleri, OHA hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunda benzer olarak saptanmıştır. Eser element düzeylerinin OHA ile ve OHA’da düzenli HU kullanımı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu konu ile ilgili daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Orak hücreli anemi, TAK, TOS, hidroksiüre, eser element

IX. ABSTRACT

RELATIONSHIP OF HYDROXYUREA USE WITH TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY (TAC), TOTAL OXIDATIVE STRESS (TOS) AND ANTIOXIDANT TRACE ELEMENTS IN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is one of the most common hemoglobinopathies in the world with autosomal recessive inheritance. Oxidative stress has been shown to play an important role in the pathogenesis of SCA. The contribution of trace element supplements to the treatment of SCA with the use of hydroxyurea (HU) continues to be investigated.

Objective: The aim of this study is to investigate the use of HU in sickle cell anemia and the relationship of trace elements of iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn), selenium (Se) with oxidative stress parameters TAC and TOS.

Material and method: The participants in the study were divided into 3 groups: patients with SCA who used HU regularly (Group 1), patients with SCA who do not use HU or use HU irregularly (Group 2) and healthy control group (Group 3). Hemograms, biochemical analyses, TAC (total antioxidant capacity), TOS (Total oxidative stress), Fe, Cu, Zn and Se levels were measured. The data were compared for SCA patient groups and healthy volunteers.

Results: Serum Fe levels; there were statistically significant differences between Group 1 ($107,54 \pm 25,22$) $\mu\text{g/dl}$, Group 2 ($148,65 \pm 49,35$) $\mu\text{g/dl}$ and Group 3 ($80,63 \pm 21,80$) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,001$). Cu levels; there was no statistically significant difference between Group 1 ($106,71 \pm 16,80$) $\mu\text{g/dl}$, Group 2 ($97,53 \pm 21,95$) $\mu\text{g/dl}$ and Group 3 ($103,49 \pm 25,36$) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,208$). Zn levels; there were statistically significant differences between Group 1 ($80,51 \pm 12,32$) $\mu\text{g/dl}$, Group 2 ($74,53 \pm 12,33$) $\mu\text{g/dl}$ and Group 3 ($91,66 \pm 12,93$) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,001$). Se levels; there were statistically significant differences between Group 1 ($81,31 \pm 12,15$) $\mu\text{g/dl}$, Group 2 ($59,76 \pm 15,18$)

$\mu\text{g/dl}$ and Group 3 ($102,26 \pm 23,50$) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,001$). TAC levels; there were statistically significant differences between Group 1 ($3,05 \pm 0,69$) mmol/L , Group 2 ($3,22 \pm 1,06$) mmol/L and Group 3 ($2,15 \pm 0,48$) mmol/L ($p=0,001$). TOS levels; there was no statistically significant difference between Group 1 ($13,26 \pm 5,55$) $\mu\text{mol/L}$, Group 2 ($14,40 \pm 4,76$) $\mu\text{mol/L}$ and Group 3 ($14,98 \pm 6,44$) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,416$).

Conclusions: TAC and TOS levels were found to be similar between SCA group using regular HU and SCA group using irregular HU or not. TAC levels were lower in the healthy control group than in the SCA patient groups. TOS levels were similar in the SCA patient groups and in the healthy control group. Trace element levels were found to be associated with SCA and regular use of HU in SCA. Further research on this subject is required.

Key word: Sickle cell anemia, TAC, TOS, hydroxyurea, trace element

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücreli anemi (OHA) dünyada en yaygın görülen hemoglobinopatilerden biridir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Hemoglobin polimerizasyonu, eritrosit rijiditesi, vazo-oklüzyona eşlik eden kronik anemi ve hemoliz hastalık patofizyolojisinin merkezinde yer alır (1). Dünya nüfusunun en az %7'si anormal hemoglobin geni taşımakta (yaklaşık 270 milyon), her yıl 300.000-400.000 çocuk, anlamlı hemoglobin bozukluğu tanısıyla doğmakla birlikte doğumların %70'ini orak hücreli anemi oluşturmaktadır (2). Ülkemizde OHA taşıyıcılığı sıklığı % 0,3-0,6 arasında olup, bilhassa Çukurova bölgesinde bu oran %3-44'e varmaktadır (3).

Artmış reaktif oksijen türevleri (ROT), lipid peroksidasyonu ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. OHA'da eritrositlerin normalin 2 katı ROT üretme potansiyeli vardır. Oksidatif stres, serbest radikallerin ve ROT'un oluşması ile meydana gelir ve biyolojik makromoleküllere zarar vererek metabolizmalarında ve fizyolojilerinde hasar oluşturur. Eser elementlerin fizyolojik sınırlarının değişmesi, oksidan/antioksidan sistem ve ROT üretimi ile ilişkilidir (4). Aşırı hidrojen peroksit ile birleşen Fe ve Cu elementleri Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşmasına neden olur. Oluşan hidroksil radikali ise okside edici reaktif bir radikal olup DNA hidroksilasyonuna, protein agregasyonuna, membran lipid peroksidasyonuna sebep olmakta ve birçok biyomolekülle reaksiyona girebilmektedir (5).

Anti-oksidan bir madde olan nitrik oksit (NO), biyolojik etkilerini endotelial vazodilatasyon, platelet aktivitesinin inhibisyonu ve lökosit adhezyonunu azaltarak gerçekleştirir. OHA'da şu anda ana tedavi yöntemi olarak kullanılan HU, endotel hücre adhezyon moleküllerinin azaltılması, eritrosit akışkanlığının artırılması, lökosit ve trombosit sayılarının düşürülmesi gibi etkilerinin yanında bir NO donörü olması nedeniyle anti-oksidan sisteme katkıları olduğu düşünülen bir ilaçtır (6).

Kuvvetli serbest radikaller karşısında vücudun geliştirmiş olduğu total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidatif stres (TOS) rutinde kolaylıkla ölçülebilecek yöntemler olarak geliştirilmiştir.

Biz bu çalışmamızda OHA hastalarında serum TAK, TOS, Fe, Cu, Zn ve Se düzeylerinin hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklı olup olmadığını ve bu faktörlerin HU kullanımı ile değişip değişmediğini incelemeyi amaçladık.

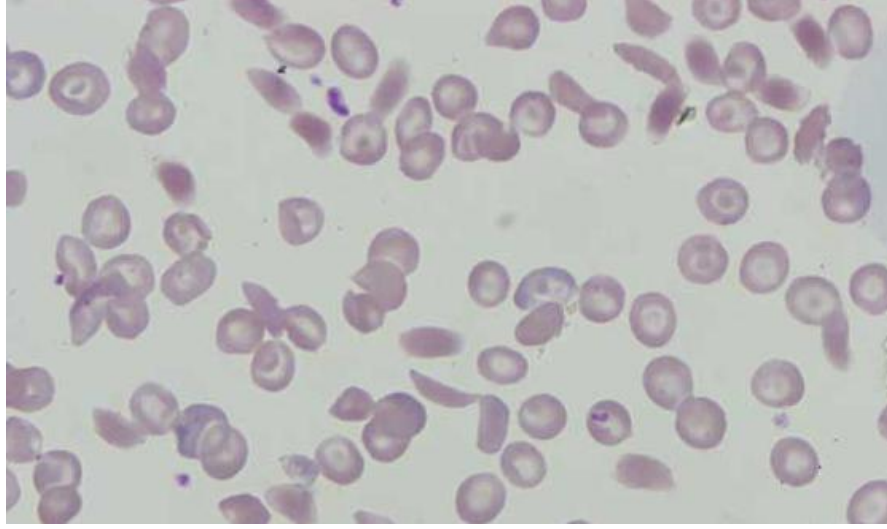


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücreli Anemi

2.1.1. Tanım

Orak Hücreli Anemi (OHA), otozomal resesif kalıtmıli yapısal bir gen bozukluğudur. OHA' da normal populyasyondan farklı olarak hemoglobin proteinin yapısi patolojik bir varyant olan Hemoglobin S (HbS) yapıсындаıdır. β -globin zincirinin 6. Pozisyonunda bulunan glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda HbS oluşur (7). Bu mutasyon, orak hücreli anemi yani homozigot (SS) taşıyıcı form SA veya Hb C, D, E ve beta talasemi gibi farklı hemoglobin anormallikleri ile birlikte olabilir. Bu genin tüm semptomatik formları (homozigot veya kombinasyon halinde) orak hücre sendromları olarak adlandırılır. Hb S oksijenin düşük olduğu ortamda polimerize olarak eritrositin diskoid yapısinin değişip hastalığa ismini veren orak hücre biçimini almasına yol açar. Orak biçimli eritrositler küçük damarlarda staza neden olur. Meydana gelen venöz staz sonucunda lökosit ve orak şekilli eritrositlerin damar duvarına yapışkanlığının artıp, kümelenip çökmeleri sonucunda mikrovasküler obstrüksiyon ve doku hipoksisi oluşur. Oluşan hipoksi, deoksi HbS oluşumunu arttırarak kısır bir döngü oluşturur (8). **şekil 1'** de orak şeklinde eritrositlerin periferik yaymadaki görüntüsü görölmektedir.



Şekil 1. Periferik yaymada orak şekilli eritrositler (Hematoloji atlasından alınmıştır.)

2.1.2. Tarihçe

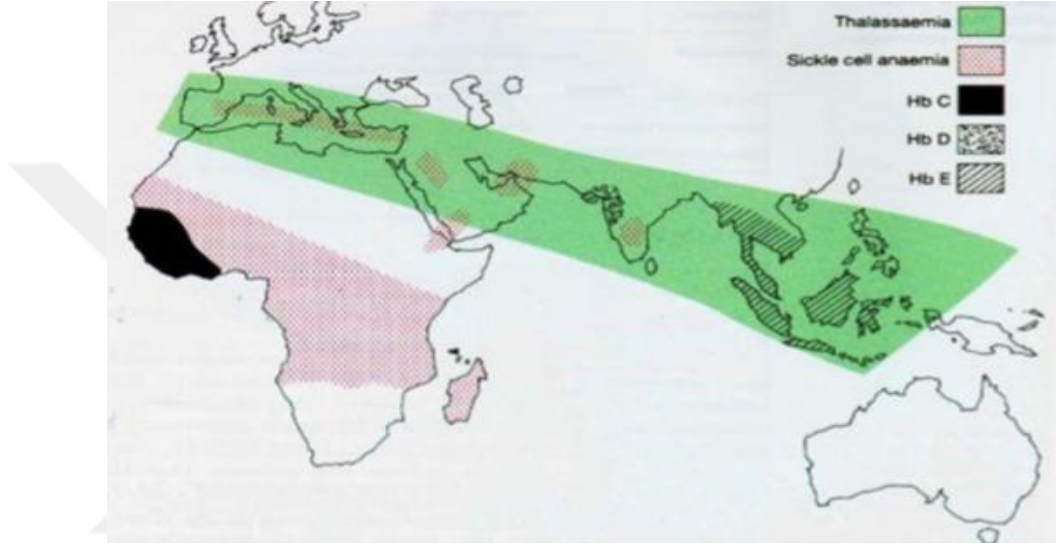
Orak hücreli anemi, Dr. James Herrick tarafından 1910 senesinde tariflenmeden çok önce Afrika’da görülen tekrarlayan ağrıların bulunduğu klinik bir olay olarak bilinmekteydi. Orak şeklindeki eritrositlerin ilk tanımı, tekrarlayan ağrılar ve anemi ile 1910 senesinde Dr James Herrick tarafınca hazırlanan raporda sunulmuştur. 1923’ te hastalığın otozomal resesif kalıtıma sahip olduğu tesbit edilmiştir. 1920 yılında Hahn ve Gillespie hastalığın patolojik temelinin Hb ile ilgisini tanımlamıştır (9).

2.1.3. Epidemiyoloji

Orak hücreli aneminin dünyada görülme sıklığını belirleyen en önemli 2 faktör orak hücre mutasyonunun oluşması ve bu mutasyonun sıtmaya karşı sağlamış olduğu korumadır. Sıtmanın fazlaca görüldüğü Orta Afrika ülkeleri OHA’nın en sık rastlandığı coğrafyalardan biridir. İtalya’nın güney, Yunanistan’ın kuzey ve Türkiye’nin güneyinde, Sicilya, Orta Doğu ve Hindistan’da da hastalığın görülme ihtimali yüksektir. Dünya’da her yıl 250.000 bebeğin, Afrika’da ise her yıl yaklaşık 130.000 bebeğin OHA ile dünyaya geldiği öngörülmektedir. Türkiye’de orak hücre taşıyıcılığı sıklığı %0,3-0,6 iken özellikle Çukurova Bölgesi’ndeki illerde bu oran %3-44’e ulaşabilmek-

tedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin istatistiklerinde taşıyıcı insidansının Adana'da %10, Antakya'da %10,5 ve Mersin'de %13,6 olduğu belirtilmiştir (4).

Talasemi, OHA ve diğer yaygın hemoglobin hastalıklarının dünya üzerindeki yayılımı **Şekil 2'** de belirtilmiştir.



Şekil 2. Talasemi, OHA ve diğer yaygın hemoglobin hastalıklarının dünya üzerindeki yayılımı (10).

2.1.4. Genotip Fenotip ilişkisi

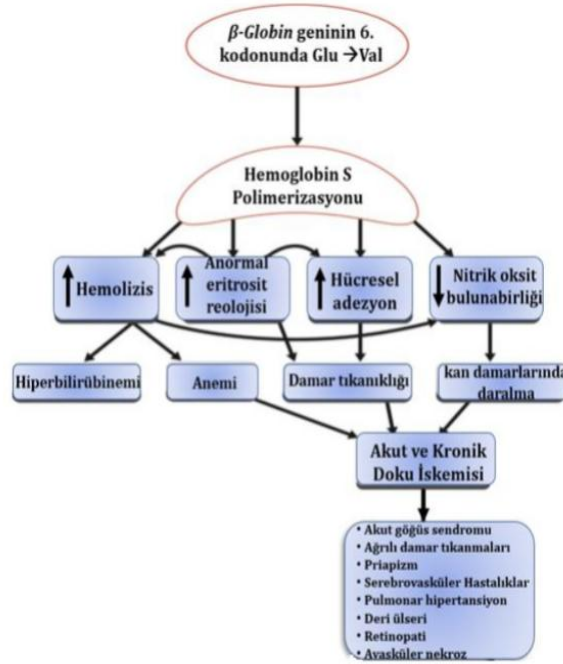
Orak hücreli anemi, genellikle yalnızca tek gen mutasyonu şeklinde homozigot hastalık (Hb SS) yapabilir. Hb S geni, Hb C gibi kristalleşme yapan hemoglobin geniyle (Hb SC) ya da β talasemi mutasyonu ile (HbS β thal) birlikte çift heterozigot olarak da karşımıza çıkabilir. β S geninin, talasemi (β^+ veya β^0) mutasyonu ile birlikteliğinde Hb S %60-95 düzeylerinde olduğundan bu hastalar ağır oraklaşma bozukluğu kliniği göstermektedir. Patofizyolojik değişiklikler çeşitli organlardaki vazooklüzyona bağlı olduğundan klinik bulgular yalnızca kısmen anemi derecesi ile ilişkilidir. Bu nedenle OHA; kan akımı, enflamasyon, adhezyon gibi globin genleri dışındaki etkenlere daha fazla bağımlıdır (11).

2.1.5. Patofizyoloji

Orak hücreli anemi patogenizinde rol alan mutant HbS, 11. kromozomun kısa kolunda bulunan, 146 aminoasitlik β globin gen lokusunun amino (-NH₂) ucunda 6. konumundaki tek mutasyon sonucu adenin bazının GAG (Guanin-Adenin-Guanin) timin bazı GTG (Guanin-Timin-Guanin) ile yer değişimiyle oluşmaktadır. DNA'nın baz sıralamasında veya içeriğinde değişime neden olan bu mutasyona bağlı olarak; β globin zincirinin amino terminalini oluşturan bu peptidin, Valin-Histidin-Lösin-Treonin-Prolin-Glutamik asit-Lizin aminoasit dizisi yerine Valin-Histidin-Lösin-Treonin-Prolin-Valin-Lizin gibi farklı amino asit dizisine, değişik fonksiyona ve düşük aktiviteye sahip bir protein içerdiği gösterilmiştir. Bu yapısal değişiklikten dolayı eritrositlerin dış zarlarında bulunan hidrofilik aminoasit yerine hidrofobik olan aminoasidin geçmesi, Hb molekülünün çözünlüğünü değiştirmektedir. Oksijenin azalmasıyla birlikte HbA'ya oranla daha hidrofobik olan HbS kademeli olarak polimerize olmaya başlar. Hb'nin fiziksel yapısında meydana gelen bozulmalar eritrositlerin Şekil değiştirmesine sebep olur ve eritrositler yeteri kadar esnek olmayan, diğerlerinden daha uzun yarımay; yani orak Őeklini alırlar. Orak Şekilli eritrositler küçük damarların tıkanmasına ve kan viskozitesini arttıracak akımın yavaşlamasına neden olur, böylece organ ve dokuların beslenme ve oksijenlenmesini bozarlar. Meydana gelen hipoksi; ağrılı krizlere, organ hasarı ve işlev kaybına, akut ve kronik süreçlerde ise doku harabiyetine sebep olur. Bunun yanında OHA'da uygulanan tekrarlayan kan transfüzyonları da doku ve organlarda demir birikimine ve organ hasarına sebep olur. Orak Şekilli eritrositlerin ömürleri kısadır ve dalak yardımıyla normal eritrositlere göre daha hızlı yıkıma uğrarlar (12). Süregelen aralıklı mikrovasküler obstrüksiyona sekonder gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidan üretimi ve lökositlerin endotele yapışmasının artması, doku harabiyeti yaparak OHA'da kronik enflamasyonu tetikler. İntravasküler hemoliz, plazmada hücre serbest hemoglobininin salınması, hemoglobinin endotel ile düz kas hücresi alana taşınması, plazmada nitrik oksit (NO) tükenmesi, oksidatif stres ve iltihaplanmaya katkıda bulunan hemin salınımı ile son bulur (13). Özetle 2 ana mekanizma hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır:

1) Vazo-oklüzyon: Oraklaşan eritrositler ve diğer enflamatuar mediyatörler endotelin aktivasyonuna yol açarak eritrosit ve lökositlerin aktive olan endotele yapışmasına, mikrosirkulasyonda tıkanmaya ve doku iskemisine yol açar. Tıkanma açılıp da kan akımı düzelince, reperfüzyon ve doku hasarına oluşur. Tekrarlayan iskemi-reperfüzyon olayları oksidan ve enflamatuar stresi artırır ve lökositoz oluşturur. Orak hücreli anemideki kronik enflamasyon, koagülasyon sistemini uyarır, trombositler aktive olur ve doku faktörü düzeyi artar. Bu değişiklikler kısır döngü şeklinde vazo-oklüzyonu daha da artırır.

2) Hemoliz: OHA'daki ikinci önemli olay da hemolizdir. İntravasküler hemoliz gelişmesiyle plazmaya serbest hemoglobin salınır. Serbest plazma hemoglobini reaktif oksijen radikallerini meydana getirir ve nitrik oksit (NO) düzeyini düşürür. Hemoliz sonucu eritrositlerdeki arginaz enzimi de plazmaya çıkar ve arjinini ornitine dönüştürerek NO üretimi için gerekli substratları azaltır. NO bazal vazodilatör tonusu ayarlar, trombosit ve hemostatik aktivasyonu ve NFκB'ye bağlı enflamatuar adhezyon moleküllerini inhibe eder. Bu olaylar sonucunda hemoliz ve progresif vaskülopati meydana gelebilir. OHA'da görülen kolelitiazis, cilt ülserleri, priapizm ve pulmoner hipertansiyonun artan hemolize bağlı olduğu düşünülmektedir (14). OHA patofizyolojisi **Şekil 3**'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Orak hücre patofizyolojisi (15).

2.1.6. Klinik

Orak hücreli aneminin klinik bulguları aynı fenotipi taşıyan hastalarda bile büyük farklılık gösterir. Bazılarında hiç ağrılı kriz gözlenmezken bazılarında yılda 6'dan fazla hastane yatışı gerekmektedir. HbF düzeyi ve α -talasemi taşıyıcılığı hastalığın seyrini etkilediği bilinen 2 önemli faktördür (16). HbF seviyesi yüksek olan hastaların mortalitesi, ağrılı kriz ve cilt ülseri olma ihtimalleri daha düşüktür. Alfa-talasemi taşıyıcılığında felç, kolelitiazis, cilt ülseri ve priapizm ihtimali daha düşüktür (17). OHA' da bulgular akut ve kronik sorunlar olmak üzere 2 başlıkta incelenir.

2.1.6.1. Akut Sorunlar

2.1.6.1.1. Akut Vazo-Okluzif, Ağrılı Olaylar

Orak hücreli aneminin en belirgin klinik bulgusu ağrılı krizlerdir. Mikrovasküler oklüzyon, lokal ağrı ve enflamasyona sebep olur. Oraklaşan eritrositlerin mikrovasküler sistemden geçiş hızını azaltan etmenler eritrositlerin endotel adezyonuna, eritrosit dehidratasyonuna ve vazomotor bozukluğa neden olarak vazo-oklüzyonu meydana getirir. Enflamatuvar mediatörler aferent sinir uçlarını stimüle ederek ağrıya neden olurlar. Hayatın 6. ayından sonra HbF'nin düşmesine bağlı olarak akut ağrılı krizler gelişmeye başlar (18). 3 yaşından küçüklerde el ve ayak parmaklarında görülen bu tabloya daktilit adı verilir (19). Klinik; ağrı, kızarıklık veya şişlikle prezente olabilir. Akut ağrılı krizlerin tedavisinde fizyopatogeneze yönelik bulunmuş bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Tedavi, semptomları gidermeye yönelik yapılan hidrasyon ve analjeziden oluşur (20). Ağrılı krizlerin geneli oral hidrasyon, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID), opioid-olmayan ve opioid analjeziklerle geçiştirilebilir (21). Bu tedaviye yanıt alınamayan vakaların poliklinik veya acil serviste hidrate edilmesi, parenteral anti-enflamatuvar ilaçlar ve analjeziklerin uygulanması gerekir. Akut ağrılı krizler ortalama 3-7 gün sürer (22). Genel durumları düzelen hastalar taburcu edilebilirken düzelme göstermeyen hastalarda hastane yatışı gerekir.

2.1.6.1.2. Akut Göğüs Sendromu

Akut göğüs sendromu OHA'lı hastalarda akut akciğer hasarının (pulmoner enfeksiyon, pulmoner yağ embolisi, pulmoner enfarkt-tromboz) bir formudur. Akciğerde gelişen enfarkt, enflamasyon, atelektazi ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu, hipoksi, pulmoner arter ve sağ ventrikül basıncında akut basınç artışına sebep olarak akut göğüs sendromuna zemin hazırlamaktadır. Alveollerdeki düşük oksijen basıncı neticesinde deoksijenize olan eritrositler, oraklaşarak birbirine, lökosit ve endotel hücrelerine yapışarak vazookluzyona neden olur; böylece doku hipoksisine gidiş hızlanır (23). Akut göğüs sendromunun semptomları; ateş, göğüs ağrısı, öksürük, hipoksi, solunum güçlüğü ve akciğer filmindeki yeni lezyonlardır (24). Hastaların yarısından fazlasında etken bulunamamakla birlikte enfeksiyöz sebepler içinde klamidya, mikoplazma, respiratuvar sinsityal virus, S. pneumoniae, S. aureus, M. hominis, rinovirus, parvovirus başta gelmektedir (25). Akut göğüs sendromunun engellenmesi ve tedavisinin en önemli noktalarından biri intensif spirometre kullanımınıdır. Tedavinin diğer basamakları: intravenöz antibiyotikler, oksijen, ağrı kesiciler ve transfüzyondur (26). Hemoglobini yüksek hastalarda hiperviskoziteyi önleme amaçlı veya basit transfüzyondan sonra hastanın kliniğinde düzelme saptanmazsa, "exchange" transfüzyon yapmak gerekebilir. Solunum güçlüğü olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. Astım tanısı veya "wheezing"i olan hastalarda bronkodilatör ve steroid kullanılabilir. Ancak steroidler OHA'daki yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (27).

2.1.6.1.3. Santral Sinir Sistemi Olayları

İnme; ana serebral ya da intraserebral damarlarda tıkanıklık veya subaraknoid kanama nedeniyle gelişebilen, OHA'lı çocuk ve genç erişkinlerin %6-17'sinde belirtilen önemli bir komplikasyondur. HbF düzeyi % 8'den düşük vakalarda riskin arttığı bilinmektedir. Öncesinde geçici iskemik atak öyküsü olanlarda, Hb düzeyi düşük olanlarda, yakın tarihte veya sık akut göğüs sendromu geçirenlerde ve sistolik hipertansiyonu olan bireylerde risk fazladır. Ani başlangıçlı hemiparezi, afazi, havale, duyu kaybı ve bilinç bozukluğu gibi semptomlar izlenebilmektedir (28).

2.1.6.1.4. Priapizm

Priapizm penisteki istemsiz, ağrılı, devamlı ereksiyondur. Erkek hastaların %5-45'inde gelişir. OHA'da priapizmin sebebi vazooklüzyon nedeniyle oluşan venöz tıkanıklıktır. 3 saatten uzun süren priapizme “uzun” (prolonged), 3 saatten az ancak birkaç dakikadan fazla süren priapizmlere kekeleyen (stuttering) priapizm denir. Uzun süre devam eden vakaların ürolojik aciliyeti bulunur. Tekrarlayan vakalar fibrozis ve empotansa sebep olabilir. Dolu mesane, uzun süren cinsel temas, travma, enfeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar (kokain, alkol, psikotropik ilaç kullanımı, sildenafil, testosteron) priapizme yol açan nedenler arasındadır (29).

2.1.6.1.5. Akut Hematolojik Olaylar

2.1.6.1.5.1. Aplastik Kriz:

Akut hematolojik olaylar içinde en sık görüleni aplastik krizdir. Bu krizlerin çoğunda etken parvovirüs B19'dur. Parvovirüs B19 kemik iliğindeki eritroid seride sitotoksik etki yaratarak hemoglobinin akut olarak düşüşüne sebep olur. Tedavide gerekiyorsa kan transfüzyonu yapılabilir. Eritropoez ortalama 10 günde düzelir (30).

2.1.6.1.5.2. Dalak Sekestrasyonu:

Dalak sekestrasyonu; ani büyüyen bir dalak, hemoglobinde 2 gram/dl veya daha fazla miktarda düşüş ve artmış eritropoez ile prezente olur. Genelde 3 ay-5 yaş arası sık görülür ve mortal seyredebilir (31). Tedavisi kan transfüzyonudur. Transfüzyon sonrası dalaktaki kan tekrar dolaşıma girebileceğinden transfüzyonla hedeflenen Hb düzeyi 8 g/dl'nin altında olmalıdır. Uzun dönemde tedavi kronik transfüzyon veya splenektomidir (32).

2.1.6.1.6. Enfeksiyonlar:

Orak hücreli anemi hastalarında tekrarlayan damar tıkanıklığına bağlı olarak dalak fonksiyonlarını yitirmeye başlar. Howell-Jolly cisimleri, eritrosit “pit”leri 6-12 ay

arasında periferik yaymada görülmeye başlar. Bu nedenle hastalarda kapsüllü bakteriler özellikle *S. Pneumoniae* ile enfekte olma hızı sağlıklı popülasyona kıyasla daha yüksektir. Erken teşhis, penisilin profilaksisi ve *S. pneumoniae*'ya karşı geliştirilen aşılarda bu enfeksiyonlarda %80'in üzerinde azalma sağlamıştır. Ancak dirençli suşlarla enfeksiyonlar hala görülmektedir (33).

2.1.6.2. Kronik Sorunlar

2.1.6.2.1. Büyüme ve Gelişme:

Orak hücreli anemi hastalarında 2 yaşına gelmeden gelişme geriliği belirginleşir. Puberte gecikir. Menarş sağlıklı popülasyondan ortalama 2-3 yıl sonra gerçekleşir. Erişkin yaşta beklenen boya ulaşıldığı halde kilo düşük kalır. Bu durumun hızlı eritrosit dönüşümü nedeniyle artmış enerji ihtiyacına bağlı olduğu sanılmaktadır (34).

2.1.6.2.2. Kemikler ve Eklemler:

2.1.6.2.2.1. Osteoporoz

Osteoporoz total kemik doku hacminde azalmayla birlikte yapısal bozulma ve bu sebeple kemik fraktürü gelişme ihtimalinde artış ile prezente olan sistemik bir kemik hastalığıdır (35). OHA'da bazı gıdaların diyetle alınmasında azalmanın (protein-enerji malnutrisyonu, vitamin D ve çinko eksiklikleri vb.) neden olduğu iskelet matürasyonunda gecikme, hormon eksiklikleri (büyüme hormonu, hipogonadizm), kronik ağrı ve fiziksel aktivitede azalma sebebiyle düşük kiloda olmak, OHA'da osteoporoz gelişmesine katkıda bulunur (36).

2.1.6.2.2.2. Avasküler Nekroz

Avasküler nekroz OHA'da özellikle femur, humerus başı ve vertebralada görülen sık rastlanan bir komplikasyondur. Erken dönem tedavide egzersiz, vitamin D ve çinko replasmanı verilebilmekle birlikte ilerleyen dönemde esas tedavi total eklem replasmanıdır (37).

2.1.6.2.2.3. Radyografik Değişimler

Orak hücreli aneminin iskelet sistemindeki karakteristik radyolojik bulgusu “ balık ağzı (h vertebra)” deformitesidir. Bu durum; vertebra santralinin vertebral arterlerdeki iskemiden dolayı yeterli kanlanamayıp; periferlerin apofiziyel arterler tarafından kanlanıp sağlam kalması ile açıklanabilir.

2.1.6.2.3. Merkezi Sinir Sistemi

Serebrovasküler olaylar sağlıklı bireylerde OHA hastalarına kıyasla daha az görülmektedir. İntraserebral ya da subaraknoidal kanamalar, iskemik serebral olaylara sık rastlanır. OHA hastalarının bazılarında geçici iskemik atak, moya moya sendromu, parestezi, nöbet geçirme, baş ağrısı, denge kayıpları ve duyma bozuklukları görülebilir (38).

2.1.6.2.4. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon OHA’lı erişkin hastaların %6-33’ ünde izlenen; morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir (39). Küçük pulmoner arterlerdeki progresif tıkanma, pulmoner vasküler rezistans artışı, kardiyak debinin düşmesi ve sonrasında gelişen sağ kalp yetmezliği birçok hastada ölüme sebebiyet verir (39).

2.1.6.2.5. Karaciğer ve Safra Kesesi

Orak hücreli anemide gelişen hepatopatinin temeli hastalığın kendi fizyopatogeneze dayanan kronik hemoliz, iskemi ve tedavi sonuçlarına dayanır. İntrahepatik kolestaz, safra kesesi taşları, kolesistit/koledokolitiazis, transfüzyonlara bağlı karaciğerde aşırı demir yüklenmesi veya viral hepatit hepatobiliyer sistemde görülen sonuçlardır (43).

2.1.6.2.6. Orak Hücre Nefropatisi

Orak hücreli anemi hastalarında böbreklerde yapısal ve/veya fonksiyonel bir takım bozukluklar görülebilmektedir (43).

2.1.6.2.6.1. Tübüler Defektler

Medullanın hipertonisitesi eritrositlerin oraklaşmasını oldukça kolaylaştırmaktadır. Böylece böbrekte idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma ve distal tübüler asidifikasyon bozukluğu gelişir. Konsantrasyon bozukluğu, artan sıvı alımına bağlı enürezis ile sonuçlanabilir. Ayrıca potasyum atılımında bozulma, fosfat geri emiliminde artış ve ürik asit atılımında artma da görülebilmektedir (43).

2.1.6.2.6.2. Hematüri

Hematüri prevalansı %13-30'dur. Yüksek prevalans, artan yaş ve erkek cinsiyetle ilişkilidir (40). Renal medulladaki hipoksi, asidite, hiperozmolarite ve hemokonsantrasyon eritrositlerde oraklaşmaya neden olur. Hematürinin oluşma nedeni, orak şekilli eritrositlerin medullada damar tıkanıklığına sebep olması daha sonrasında kan hücrelerinin damar dışına çıkmasıyla izah edilmektedir (41).

2.1.6.2.6.3. Hiperfiltrasyon

Glomerüler filtrasyon hızı çocukluk döneminde normalden yüksektir. İlerleyen dönemde normal değerlere gelir (45).

2.1.6.2.6.4. Nefrotik Sendrom

Orak hücreli anemi hastalarında nefrotik sendromların yaklaşık %40'ında son dönem börek yetmezliği gelişebilmektedir. Bu sebeple persistan proteinürisi olan OHA hastalarında 24 saatlik idrarda protein miktarı ölçümü yapılmalı, proteinüri oluşturan diğer hastalıklar açısından değerlendirilmeli ve gerekirse renal biyopsi yapılmalıdır (42). Nefrotik sendromlar içinde en sık rastlanan patolojik bulgu glomerüler hipertrofi ve fokal segmental glomerülosklerozdur. Membranoproliferatif ve immün kompleks nefropatisi de görülebilmektedir (44).

2.1.6.2.6.5. Hipertansiyon

Orak hücreli anemi hastalarının tansiyonu genel popülasyona göre düşük seyrederek ancak aralıklı hipertansiyon felç veya mortalite riskini arttırabilir (44).

2.1.6.2.6.6. Böbrek Yetmezliği

Orak hücreli anemiye bağlı kronik böbrek yetmezliği (KBY) %4-18 oranında görülebilmektedir. KBY gelişim riskini arttıran faktörler; anemi derecesinin artması, proteinüri, hipertansiyon, mikroskopik hematüri ve nefrotik sendrom olarak belirlenmiştir. OHA'lı hastalarda KBY gelişmesi erişkin mortalitesinin önemli nedenlerinden biridir (44).

2.1.6.2.7. Retinopati

Orak hücreli aneminin göz bulguları arasında virgül şeklinde konjonktival damarlar, iris atrofi, ön segment iskemisi, retinal venlerde tortuosite yer almakla birlikte, görme kaybının en sık nedeni proliferatif orak retinopatisi, vitre içi hemoraji, periferik retina neovaskülarizasyonu ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlardır. Erken teşhis ve tedavi özellikle proliferatif orak retinopatisinde oldukça önemlidir (43).

2.1.6.2.8. Bacak Ülserleri

Alt ekstremitelerde yüksek ihtimalle iç veya dış malleol etrafında yerleşen ülserler gözlenebilir. Hastaların ortalama %5-10'unda bacak ülserleri görülür. Artmış oraklaşma atakları sebebiyle meydana gelen bu ülserlerin iyileşmesi haftalar alabilmektedir (44).

2.1.6.2.9. Fertilite ve Hamilelik

Plasental oksijen azlığı eritrositlerin oraklaşması, venöz göllenme ve enfarkta sebep olur. Ağır anemi, piyelonefrit, hematüri ve tromboflebit hamilelik boyunca izlenebilir. Üçüncü trimester ve post-partum dönemde akciğer, böbrek, merkezi sinir

sistemi enfeksiyonları, kalp yetmezliği, toksemi ve endometrit riski genel popülasyona oranla daha fazladır (45).

2.1.7. Tanı

Orak hücreli anemi hastalarının ait olduğu etnik köken, geldiği yöre, aile öyküsü, şikayetlerin başlangıç zamanı ve şikayetleri tetikleyen faktörler mutlaka incelenmelidir. Fizik muayenede sarılık, solukluk, enfeksiyon bulguları, dalak büyüklüğü ve iskelet sistemindeki şekil bozukluklarına dikkat edilmelidir.

Orak hücreli anemi tanısı Hb elektroforezi ve oraklaşma testi ile konulmaktadır. Oraklaşma testi OHA ve orak hücre taşıyıcılığı ayırımı için yetersiz kalır. Bu tür durumlarda HPLC ile daha doğru tanı konulabilir. Hastalarda mutasyonun bulunması için doğum öncesi tanıda PCR yöntemi kullanılmaktadır. Hastanın anne ve babasının Hb S taşıyıcısı olduğu durumlarda hasta OHA olarak kabul edilir. Anne veya babadan biri Hb S taşıyıcı, diğeri β talasemi taşıyıcı ise hasta S β talasemi olarak değerlendirilir. Tanı genelde çocuklukta konulur. Fakat özellikle çift heterozigot (Hb S β , Hb SC...) durumlarında hastaların puberte başlayana dek bulgu vermeyeceği unutulmamalıdır.

Hastalardaki Hb seviyeleri ortalama 5-11 g/dl arasındadır. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi yükselmiş normokrom normositer anemi bulunur. Periferik yaymada orak şekilli eritrositler gözlenir. Enfeksiyon bulunmadan lökositöz ve sola kayma saptanabilir (46).

2.1.7.1. Moleküler Tanı Yöntemleri

Orak hücre bozukluklarının ve HbS'nin tanısı DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle kolaylıkla konulabilir. En fazla restriksiyon analizi tercih edilse de amplifikasyon refraktör mutasyon sistem (ARMS), alel spesifik oligonükleotid (ASO) ve direkt sekans analiziyle de tanı konabilir (47).

2.1.7.2. Doğum Öncesi Tanı

Günümüzde OHA'nın kesin bir tedavi yönteminin bulunmaması sebebiyle doğum öncesi tanı hastalığın insidansını azaltmada oldukça önem taşımaktadır.

2.1.7.3. Koryon Villus Örneklemesi

Fetal dönemde ilk trimesterde, 9-12 gibi erken haftalarda koryon villus örneklemeyle elde edilen fetal DNA incelenerek, orak hücre mutasyonunun moleküler analiziyle prenatal tanı konulabilmektedir (48). Koryon villus örneklemesinden elde edilen sitogenetik analizler %99,7 oranında tanıyı doğrulamaktadır (51).

2.1.7.4. Amniosentez

Gebeliğin 16-20. haftalarında yapılan amniosentez ile elde edilen fetal DNA'dan orak hücre mutasyonunun moleküler analizi sonucunda prenatal tanı konulabilmektedir (49).

2.1.7.5. Kordosentez

Gebeliğin 18-20. haftalarında fetal kan, ultrason ile görüntüleme eşliğinde direkt kordosentez yöntemi uygulanarak alınıp invitro olarak Hb sentezlenir. Fetal kandan kolon kromatografisi ile Hb α , β ve γ globulin zincirlerine ayrıştırılır ve fetusun sağlıklı, taşıyıcı veya hasta olup olmadığına bakılır (50).

2.1.8. Orak Hücreli Anemide Önleyici Tedbirler

Orak hücreli aneminin önlenmesinde genetik danışmanlık önem arz etmektedir. Anne ve babada OHA bulunması halinde çocuklarında HbSS olma ihtimali %25'dir. Doğumdan önce hastalığın tanısı 9-12. gebelik haftalarında koryon villustan alınan DNA örneğinde genetik değişikliğin tesbiti ile mümkündür. Fetusun HbSS taşıdığı saptanırsa ailenin de onayı ile gebelik sonlandırılabilir (41).

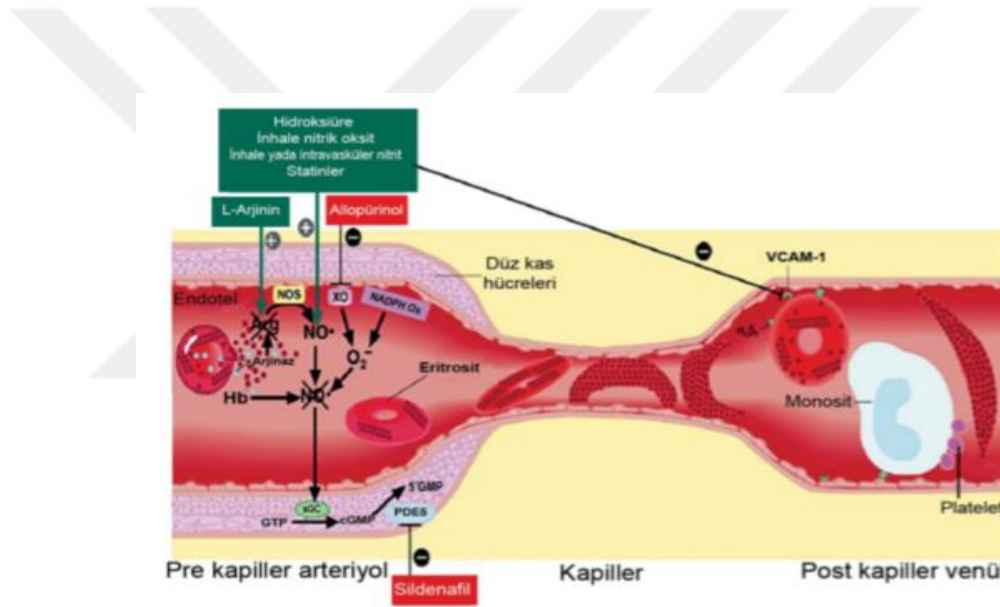
2.1.9. Orak Hücreli Anemide Tedavi Stratejileri

Orak hücreli anemi tedavisinde temel yaklaşımlar; HbF üretimini arttırmak, HbS çözünürlüğünü veya oksijen affinitesini değiştirmek, orak şekilli eritrositlerin

mikrovasküler bölgede tutunmasını azaltmak ve normal olmayan orak hücre genini değiştirmektir (51). OHA’da tedavi stratejileri genel olarak 3 başlıkta incelenebilir:

1. Destek tedaviler (Enfeksiyon profilaksisi, ağrılı kriz ve ateşli hastalıkların yönetimi, vitamin ve mineral takviyeleri gibi)
2. Hastalık modifiye edici tedaviler (HU, Transfüzyon tedavileri, L-Glutamin gibi)
3. KÜRATİF tedaviler (Hematopoetik kök hücre nakli ve gen terapisi) (52).

Orak hücreli anemi tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların etki bölgeleri **Şekil 4**’ te gösterilmiştir.



Şekil 4. Orak hücreli anemi tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etki bölgeleri (53).

2.1.9.1. Orak Hücreli Anemide Hidroksiüre Tedavisinin Yeri

Orak hücreli anemide tedavi yönetimi hem pediatrik hem erişkin hastalarda detaylı ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Günümüzde HbF yapımını arttırarak klinikte kullanılan tek ilaç hidroksiüredir. Hidroksiürenin eritrositin kendi hidrasyonu, damar duvar yapışkanlığı, kronik enflamasyonun derecesinin azaltılması, vazodilatasyonun sağlanması, granülosit ve retikü-

losit sayıları üstüne olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (8). HU; ağırlı krizlerin sıklığını, hastanede yatış süresini, akciğer ve nörolojik komplikasyonları azaltmada başarılı olmuştur ancak bir kısım hasta ilaç kullanımına yanıt vermeyebilir. HU ile tedavinin tekrarlayan transfüzyonları azaltarak yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır (54).

2.1.9.1.1. Hidroksiüenin Etki Mekanizmaları

2.1.9.1.1.1. Ribonükleotid Redüktazın İnhibisyonu

Ribonükleotid redüktaz (RR), yapısında demir elementi içeren DNA sentez ve tamirinde görevi olan bir enzimdir. HU, demir iyonları ile kompleks yaparak ribonükleosid difosfatların, DNA sentezinde ve onarımında kullanılan deoksiribonükleotit trifosfatlara (dNTP'lere) dönüşümünü engeller. Mevcut dNTP'lerin eksikliği, hücre döngüsünün S fazında duraklamasını sağlayarak hücre ölümüne sebep olur (55).

2.1.9.1.1.2. Hb F Üretimini Arttırılması

Hidroksiüre, belli sinyal yollarını ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu gerçekleştirerek gamma globin gen ekspresyonunu arttırır. Bu, fetal hemoglobin olan Hb F (HbF; $\alpha 2\gamma 2$) üretimini arttırmasına, yetişkinde baskın hemoglobin olan HbA (HbA; $\alpha 2\beta 2$) üretimini azaltmasına neden olur. Gama globin zinciri orak mutasyonundan etkilenmediğinden, OHA'da istenen etki olan Hb S konsantrasyonunun azaltılması ile oraklaşmanın engellenmesi sağlanır (56, 57).

2.1.9.1.1.3. Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Arttırılması

Nitrik oksit, güçlü bir vazodilatördür. Damar yatağında NO miktarının azalması veya tükenmesi vazokonstrüksiyona yol açar.

Hidroksiüenin NO seviyelerini 2 farklı mekanizma ile arttırdığı düşünülmektedir. Hemoliz sırasında salınan serbest hemoglobin doğal bir NO toplayıcısıdır. HU, hemolizi azaltarak serbest hemoglobinde düşüşe dolayısıyla NO seviyelerinde artışa

neden olur. Diğ er bir mekanizma hücre içerisindeki hem proteinleriyle reaksiyona girerek eritrosit ve vasküler endotel hücrelerinde NO üretimini arttırmadır (58-60).

2.1.9.1.1.4. Eritrosit Akışkanlığı ve Deformasyonu Üzerine Etkileri

Hidroksiüre, esas olarak Hb F'i arttırarak majör etkisini gösterse de; eritrosit üzerindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak kan viskozitesini azaltır ve hücre-hücre etkileşimini minimize eder. Aynı zamanda Hb S'in polimerizasyonunu önleyerek eritrositlerde meydana gelen oraklaşmayı azaltmaktadır (61).

2.1.9.1.1.5. Lökosit (WBC) Üzerine Etkileri

Lökosit (WBC) sayısındaki artış ve endoteldeki artmış nötrofil adhezyonu vazo-oklüzyon gelişimine olanak sağlar (62). İn vitro çalışmalar OHA'lı hastalardaki nötrofil aktivasyon ve nötrofilin fibronektine bağlanmasındaki artışı göstermiştir (63). OHA'da HU ve plaseboyu karşılaştıran gözlemlerde nötrofil sayıları ve ağ rılı kriz sıklığı arasında güçlü bir ters korelasyon olduğu sonucuna varılmış tır (64).

2.1.9.1.2. Hidroksiüre Başlama Endikasyonları

İki yaş ın üzerindeki HbSS ve HbS olan hastalarda HU başlanması önerilen ya da hastaya göre başlanması gereken durumlar **Tablo 1'** de özetlenmiştir.

Tablo 1. Orak hücreli anemide hidroksiüre başlanması gereken durumlar (14).

Başlanması Önerilen Durumlar	Hastaya Göre Başlanması Gereken Durumlar
Daktilit ve ağ rılı krizlerin olması	Anormal beyin MRG (sessiz infarkt varlığı)
Hb ve Hct düzeyindeki düşüklük	Nörokognitif bozukluk
WBC ve LDH seviyelerinde yükseklik	Büyüme ve gelişme geriliği
Anormal transkraniyal USG varlığı	

2.1.9.1.3. Hidroksiürenin OHA Komplikasyonları Üzerine Etkisi

Hidroksiürenin labaratuvar parametrelerindeki iyileşmenin yanısıra vazo-oklüziv olaylara bağlı ağırlı kriz ve akut göğüs sendromu gibi komplikasyonlar ile kan transfüzyon ihtiyacı ve hastaneye yatış gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. HU' nin hem yetişkin hem de çocuk OHA hastalarında sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (65). 1995' te yapılan MSH (Multicenter Study of Hydroxuurea in sickle cell anemia) çalışmasına 299 OHA hastası katılmış, çalışmada HU ve plasebo kullanımının komplikasyonlar, mortalite ve hastaneye yatış gereksinimleri kıyaslanmıştır. Yılda en az 3 ağırlı kriz geçiren en az 2 yıldır tedavi altındaki hastalarda HU kullanan grupta ağırlı kriz, akut göğüs sendromu, priapizm ve hastaneye yatış sıklığı daha az saptanırken plaseboyla kıyaslandığında ölüm, hepatik sekestrasyon ve inme arasında fark saptanmamıştır (64).

2.1.9.1.4. Hidroksiüre Kullanım Dozu ve Tedavinin İzlemi

Orak hücreli anemide HU' nin primer kullanım amacı ağırlı kriz sıklığı ve vazo-oklüzyona bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesidir. Tedavi sürecinde izlenen yan etkilerden en önemlisi kemik iliği supresyonu olup, tam kan sayımı ve retikülosit sayısı, doz arttırılırken dört haftada bir takip edilmelidir. Serum biyokimya, her 2 ayda 1 veya değişimlerle ilgili olarak aylık olarak izlenmelidir.

Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür ve 3 ayda bir 5 mg/kg/günlük artış yapılarak maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar arttırılabilir. Klinik yarar tedavinin hedefi olsa da hematolojik parametreler hidroksiürenin maksimum tolere edilebilir dozunun hesaplanmasında yol göstericidir.

Maksimum tolere edilebilir doz parametreleri aşağıda belirtilmiştir:

-Hedef mutlak nötrofil sayımı alt sınır: 1500 ila 3000/microL

-Hedef trombosit sayısı alt sınır: 80.000/microL

- Tranfüzyonsuz hedef hemoglobin alt sınır: 8 g/dl

- Hedef mutlak retikülosit sayısı alt sınır: 80.000 - 100.000/microL olmalıdır.

Yukardaki değerlerin altında bir değer saptandığında doz atlanır ve haftalık hemogram takibiyle kontrol sağlanır. Düşen değer normale döndüğünde hematolojik toksisiteye neden olan dozdan günlük 2,5 ila 5 mg/kg daha az dozda tedaviye devam edilir.

Maksimum tolere edilebilir doza ulaşıldığında, daha az aralıklarla izleme devam edilir. Sürekli izlem gereklidir, çünkü verilen dozun etkileri ve böbrek fonksiyonları zamanla değişebilir.

Doğurganlık çağındaki kadınlarda mens döneminde geręekleşen 2 hafta ve üzerindeki gecikmelerde gebelik testleri istemlere dahil edilmelidir (66).

2.1.9.1.5. Hidroksiüreye Bağlı Gelişebilen Yan Etkiler

2.1.9.1.5.1. Miyelosupresyon

Hidroksiüre kullanımında majör doz kısıtlayıcı etken miyelosupresyon yapmasıdır. Çoğu hastada bu etki tahmin edilebilir seviyelerde, doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Miyelosupresyon, HU dozunu ayarlamak için kullanılır. Düzenli hematolojik izlem ve doz azaltma yapıldığı sürece şiddetli anemi, nötropeni ve trombositopeni kontrol altına alınabilir. Bazı hastalarda ise ilacın düşük dozlarında dahi miyelosupresyon geliştiği gösterilmiştir (67, 68).

2.1.9.1.5.2. Gastrointestinal Toksikite

Hidroksiüre kullanan bazı hastalarda bulantı, kusma, anoreksi gibi etkiler görülebilmektedir.

2.1.9.1.5.3. Deri ve Tırnak Üzerine Etkiler

Hidroksiürenin yüksek dozda alınması neticesinde avuç içi ve ayak tabanında ağrı, eritem ve mukukotanöz toksisite (hiperpigmentasyon ve stomatit) görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda HU kesilmeli ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (69).

2.1.9.1.5.4. Uzun Vadede Gelişebilen Yan Etkiler

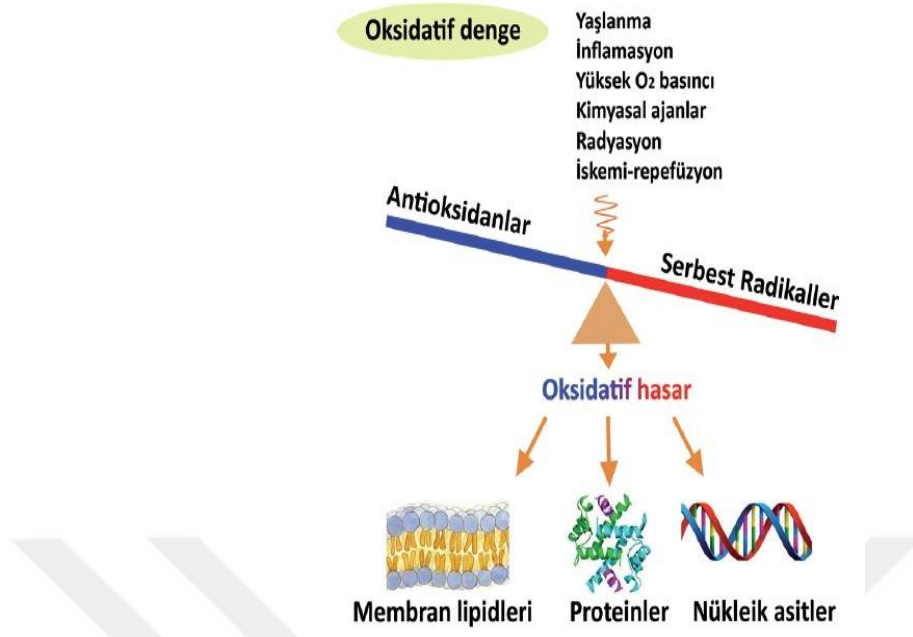
Hidroksiürenin kullanımı sonucunda gelişebilecek cinsel fonksiyon bozukluğu, sperm sayısında azalma ve fertilité üzerine muhtemel etkiler HU kullanımını sınırlayan nedenlerden bazılarıdır (70, 71).

Uzun süreli HU kullanımıyla ilgili bir diğér endişe ilacın kanserojen etki yaratıp yaratmadığıdır. Ancak HU alan OHA'lı hastalar ile HU almayan OHA'lı hastalar karşılaştırıldığında artmış malignite riskini gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır (72, 73).

2.2. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikaller ile antioksidanlar belli bir denge halindedir. (Şekil 5'te belirtilmiştir). Bu dengenin bozulması halinde oksidatif stres meydana gelmektedir (81).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) canlıda; reaktif, enerjetik ve metabolik olmak üzere üç tür mekanizmayla oluşur. Metabolik reaksiyonlar en çok SOR üretilen kaynak olarak bilinmektedir. Oluşan SOR'un yüksek derecede reaktif olması nedeniyle hücrelerde zararlı etkiler ortaya çıkar (74). Oksidatif stres nedeniyle lipidler, enzimler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA hasara uğrayabilmekte, membranlarda oluşan tahribat sonucunda DNA zincirinde rastgele kırılmalar ve bağlanmalar oluşmakta, enzim ve yapısal proteinlerin zarara uğraması hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Oksidatif stres aynı zamanda kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalık, diyabet ve otoimmün bozuklukların meydana gelmesinde de moleküler temeli oluşturmaktadır (75-77).



Şekil 5. Oksidatif denge (78).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde eşleşmemiş 1 ya da daha fazla elektron bulundurabilen elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom ya da moleküllerdir. Bu bileşikler normal metabolik yolların işleyişi esnasında çeşitli dış etmenlerin etkisiyle meydana gelebilmektedir. Aktif yapıdaki serbest radikaller hücre bileşenleriyle hızla etkileşebilme özelliğine sahiptir (79). Etkileşime giren bu moleküller elektron sayılarındaki azalma nedeniyle reaktif duruma gelirler. Serbest radikaller diğer molekülden alınan elektron ile kararlı hale gelirken, meydana gelen yeni serbest radikalle bir zincirleme reaksiyonu başlatır. Serbest radikallerin kontrolsüz biçimde üretilmesi organizmaya hasar verir. Bu hasar, zarar gören dokunun fonksiyon ve önemine bağlıdır (80). Nerede ve nasıl üretildiklerine bakılmaksızın, serbest radikallerin başlıca 3 temel mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir.

1. Kovalent bağların homolitik kırılması
2. Normal bir molekülün elektronunu kaybetmesi
3. Normal bir moleküle elektron eklenmesi

Bu mekanizmalarla meydana gelen serbest radikallerin organizmadaki pek çok yapıda hasara neden olduğu ve hücrel disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir (81).

2.2.1.1. Serbest Radikal Türleri

Serbest radikaller; hidroksil, nitrik oksit, süperoksit ve lipid peroksit radikalleri gibi farklı kimyasal yapılardan oluşur (82). Organizmadaki en önemli serbest radikaller, oksijenden meydana gelenlerdir. Oksijenin süperoksit grubuna indirgenmesi bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin sayesinde olur. Etkinliği oldukça yüksek ve hücrel hasara sebep olabilen süperoksit grubu, bakır içeren bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) yardımı ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülür. H_2O_2 , süperoksit gruplarına göre daha az etkili olup, su ve oksijen gibi daha zayıf ürünlere çevirilerek etkisiz hale getirilmeleri dokularda mevcut olan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle sağlanır (83).

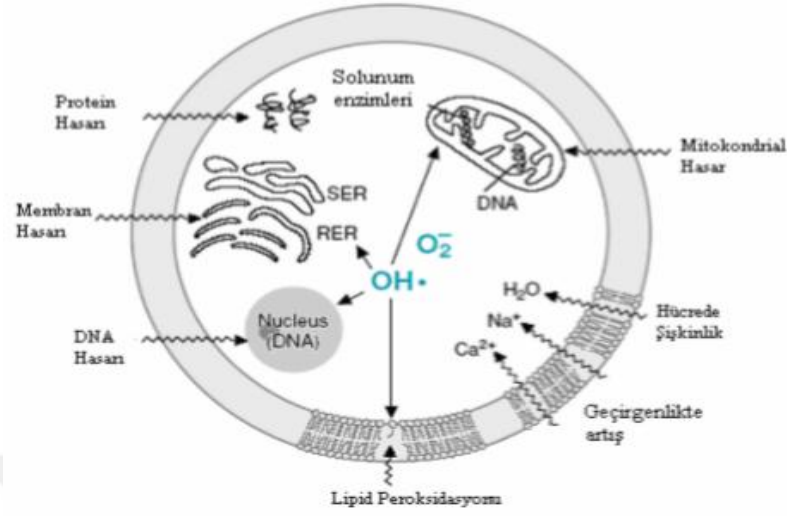
2.2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Organizma yaşam süreci boyunca endojen ve ekzojen kökenli serbest radikal oluşturan etkenlerle karşı karşıyadır. Tütün ürünleri, egzoz dumanı, hava kirliliği, iyonizan radyasyon, tarım ilaçları, endüstriyel atık ve ilaçlar ekzojen kökenli kaynakların bazılarıdır. Endojen kaynakların temelini fizyolojik ortamda gelişen metabolik yollar oluşturur. Bunlardan bazıları mitokondriyal elektron taşıma zinciri, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron taşıma sistemleri, otooksidasyon reaksiyonları, lipid peroksidasyonu, prostaglandin sentezi gibi hücre zarı olayları, oksidan enzimler (NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz, aminoasit oksidaz), fagositer hücreler, peroksizomlar ve oksidatif strese yol açan (iskemi, travma, metal intoksikasyonları, enflamasyon, kanser ve yaşlanma gibi) hadiselerdir (77).

2.2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikallerin biyolojik sistemlerde zararlı etkileri çeşitlidir. Serbest radikaller oksidatif strese karşı hassas olan nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler gibi tüm hücrel elemanlarda hasara neden olabilir (78).

Serbest radikallerin hücre üzerinde yol açtığı hasarlar **Şekil 6**'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı (84).

2.2.1.4. Serbest Radikallerin Lipit Yapılar Üzerine Etkisi

Serbest radikallerin ilk hedeflerinden biri de hücre zarıdır (85). Hücrede zar bütünlüğünün bozulması, hücre içi komponentleri oksidatif hasara karşı korumasız bırakır. Hücre zarı yapısında mevcut olan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif olarak yıkımına lipid peroksidasyonu denilmektedir (81). Lipid peroksidasyonu esnasında, poliansature yağ asitleri hidrojenini yitirir ve moleküler oksijenle birlikte reaksiyon gelişir. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri ve aldehitler, TBARS (Thio Barbituric Acid Reactive Substances) olarak adlandırılır (85). Lipid radikallerin hidrofobik yapısı sebebiyle reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküller ile meydana gelir. Membran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında ortamda kısa zincirli yağ asitlerinin bulunması membran geçirgenliğini ve mikroviskoziteyi bozar ve bu durum hücre ölümüyle sonuçlanabilir (86).

2.2.1.5. Serbest Radikallerin Protein Yapılar Üzerine Etkisi

Serbest radikaller proteinleri direkt etkilerken, proteinlerin etkilenme derecesi içerdikleri aminoasitler tarafından belirlenir. Doymamış bağ ve sülfür barındıran mo-

leküller, serbest radikallerle daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan; triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinlerle daha kolay tepkimeye girerler. Serbest radikaller, yapısal proteinlerin işlevlerini ve enzim aktivitelerini bozarak protein hasarına sebep olabilir (87). Reaktif oksijen türleri (ROT) proteinlerin primer, sekonder ve tersiyer yapılarını değiştirebilir. Primer yapıda oksidasyon sonucu modifikasyon, sekonder ve tersiyer yapıların hasarında ise proteolitik hassasiyet artar. Böylece membran proteinlerinin yapı ve fonksiyonları farklılaşır. Hemoglobinin yapısında bulunan protein kısmı da büyük ölçüde zarar görür. Hidrojen peroksit ve süper oksit radikalleri hemoglobini oksihemoglobin haline getirirler (88). Oksidatif stres, proteinler üzerinde geri dönüşümü olan veya olmayan modifikasyonlara yol açabilmektedir. Geri dönüşümü olmayan mekanizmalar oksidatif hasarın belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılan protein karbonilasyonu ve tirozin nitrasyonudur (89).

2.2.1.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkisi

DNA iyi korunan bir molekül olmasına rağmen hidroksil radikali DNA üzerine de etki eder. Bu etki hidroksil radikalının DNA bazları içindeki çift bağlara H atomu eklemesiyle ya da 2-deoksiribozun C-H bağlarından H atomu çıkararak DNA ile tepkimeye girmesiyle oluşur (90). Serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünleri DNA oksidasyonuna sebep olup baz modifikasyonlarına, tek ve çift zincirde kırılmalara, DNA-protein çapraz bağında ve deoksiriboz şekerinde hasara yol açabilir. Hidrojen peroksit, zardan hızlıca geçerek hücrede fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne neden olabilecek DNA hasarı oluşturabilir. İyonizan radyasyonla meydana gelen serbest radikaller ise DNA'yı tahrip ederek hücrede mutasyona ve ölüme sebep olabilir. Hidroksil radikali, hücrenin tüm bileşenlerinde hasar oluşturur ve zardan geçerek öteki hücrelerde de modifikasyonlara neden olabilir (91). DNA baz mutasyonlarından en çok görüleni 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin)'dir. Hidroksil radikalleri, guanin molekülünde 8. pozisyonunda etkileşime girerek oksidasyona neden olur. Modifikasyona uğramış DNA'da oluşan oksidatif hasarın neticesinde 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) oluşur. 8-OHdG formunda oksidatif transformasyona uğrayan DNA, hasar miktarının ölçülmesinde kullanılmaktadır (91).

2.3. Reaktif Oksijen Türevleri (ROT)

2.3.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

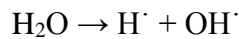
Oksijenin 1 elektron alması ve indirgenmesiyle süperoksit radikali (O₂⁻) meydana gelir (92). Mitokondride bulunan elektron taşıma zinciri (ETZ), oksijenin elektron alarak suya indirgenmesiyle ATP üretiminin yapıldığı yerdir. Ancak bu olay esnasında oksijenin ortalama %1-3'ü tam anlamıyla suya dönüşemez, ETZ'den sızan elektronlar ile oksijen indirgenir ve süperoksit radikali meydana gelir (93). Süperoksit radikalinin lipid içerisinde çözünürlüğü sınırlıdır. Serbest radikal olarak bilinir fakat direkt olarak zararlı değildir. Organizmadaki esas rolü geçiş metal iyonlarını indirgemesi ve hidrojen peroksit için kaynak oluşturmaktır (94).

2.3.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

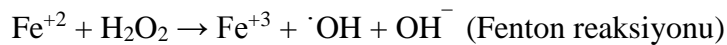
Oksijenin 2 elektron alıp indirgenmesiyle oluşan H₂O₂, bünyesinde paylaşılmamış elektron barındırmaz, bu nedenle radikal değildir (85). H₂O₂ radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri içerisinde değerlendirilir çünkü hidroksil radikalinin (OH) ve fagositer hücrelerce üretilen hipokloröz asitin öncülüdür (93). H₂O₂ üretimi çoğunlukla süperoksit dismutaz enziminin katalizörlüğü ile gerçekleşir (95).

2.3.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikali (OH) en reaktif ve hasar verici olan serbest oksijen radikali- dir (93). Suyun (H₂O) yüksek enerjili radyasyona maruziyeti OH⁻ radikalinin oluşmasına neden olur (96).



Hidrojen peroksitten endojen olarak Fenton ve Haber-Weis reaksiyonları ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (97).



2.3.4. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit, hücreler için protektif özelliğe sahip olmasının yanında oksidatif stres altında süper oksit ile reaksiyona girerek çok etkili bir oksidan olan peroksinitriti meydana getirir. Peroksinitrit, biyolojik bileşenleri etkilemesinin yanında protein yapısında bulunan tirozini nitratlaştırarak çoğu hastalığın patogenezinde rol oynar. NO ayrıca; vazomotor tonusun sağlanması, enflamasyon oluşumu, homeostazi ve vasküler hücre büyümesinde etkilidir. Fizyolojik koşullarda süper oksit dismutazın ortamda bulunması nedeniyle peroksinitrit oluşmazken, patolojik durumlarda hem süper oksit hem de peroksinitrit miktarlarında artış saptanabilir (98).

2.3.5. Singlet Oksijen ($1O_2$)

Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu bulunmadığı için gerçek bir serbest radikal olarak kabul edilmez. DNA, RNA, proteinler ve lipitleri içine alan pek çok biyomolekülle reaksiyona girerek organizmaya hasar verir (99).

2.4. Antioksidanlar

Organizma serbest radikallere ve sebep oldukları hasarlara karşı bir savunma sistemi oluşturmuştur. Serbest radikalleri ve sebep oldukları hasarları engelleyen maddeler antioksidanlar olarak isimlendirilirler (100, 101). Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı olabilirler (101). Antioksidanların sınıflandırılmaları ve görevleri **Tablo 2**, **Tablo 3** ve **Tablo 4**'te ifade edilmiştir.

Tablo 2. Ekzojen antioksidanlar ve görevleri (101).

Ekzojen Antioksidanlar	Görevleri
Vitamin C	Süperoksit ve hidroksil radikallerinin indirgenmesini sağlar. Membran lipidleri içerisinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
β -Karoten	Serbest radikalleri toplar.
Vitamin E	Süperoksit, hidroksil radikallerinin indirgenmesini sağlar. Membran lipidleri içerisinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.

Tablo 3. Enzim yapıda endojen antioksidanlar ve görevleri (101).

Endojen Antioksidanlar (Enzim yapıda olanlar)	Görevleri
Süperoksit dismutaz	Süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerinin moleküler oksijene dönüşmesini sağlayan antioksidan bir enzimdir.
Katalaz	Hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşmasını engellemek için bunları su ve oksijene parçalar.
Glutasyon peroksidaz	Hidroperoksitlerin indirgenmesinde görevlidir. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir.
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi esnasında aktif oksijenin ortama salınmasını önleyerek ROT oluşumunu önler.

Tablo 4. Enzim olmayan endojen antioksidanlar ve görevleri (101).

Endojen Antioksidanlar (Enzim olmayanlar)	Görevleri
Albumin	Hipokloröz asit radikallerini temizler. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, H ₂ O ₂ kullanarak bakırın reoksidasyonunda görev alır.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak Fenton reaksiyonunu engeller.
Laktoferrin	pH'si düşük ortamlarda demir iyonlarını bağlar.
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar.
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar.
Bilirubin	Peroksil radikali toplayıcısıdır.
Glukoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Ürat	Radikalleri toplar ve metalleri bağlar.
Melatonin	Hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Mukus	Hidroksil radikallerini toplar.

2.4.1. Antioksidan Özellikli Eser Elementler

2.4.1.1. Demir (Fe)

Vücuttaki toplam demir içeriği yaklaşık 3-4 gr'dır ve büyük çoğunluğu eritrositlerde (102). Günde 1-2 mg egzojen demir duodenum ve proksimal jejunumdan absorbe edilir. Eritropoez için günlük gereksinim olan 25 mg demirin kalanı yaşlanmış eritrositlerin fagositozuyla elde edilir (103).

Hem demirinin emilimi diyetle ilgili faktörlerden ve duodenal pH'dan etkilenmez. Bağırsakta bulunan enzimler etten gelen hemoglobini globin ve heme parçalayabilmektedir. Hem demiri Fe^{+2} olarak bulunur ve hem taşıyıcı protein 1 adında özel bir taşıyıcı protein ile duodenal enterositlere girer. Enterositlerden plazmaya geçerken inorganik demirle aynı yolu kullanır (104). Besinlerle alınan hem dışı demir ise Fe^{+3} şeklindedir. Duodenumdan emilebilmesi için lümen içindeki pH'yı azaltan mide asiditesine gerek duyulur. Ferrik demirin Fe^{+2} 'ye indirgenmesi, membrana bağlı bir redüktaz olan askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından gerçekleştirilir. Enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan "divalan metal transporter 1" (DMT1) ile ferröz demir enterositin içerisine alınır (105-107). Enterosite alınan demirin bir bölümü ferritin olarak depo edilir ve demir gerektiğinde enterositin bazolateral kısmına taşınır ve ferroportin kullanılarak plazmaya geçmesi sağlanır. Plazmaya geçen Fe^{+2} , hefaestin ile Fe^{+3} formuna okside edilir ve apotransferrine yüklenir (108, 109). Demir karaciğerden sentezlenen transferrin ile taşınır. Transferrine bağlı demirin karaciğere girebilmesi transferin reseptörü 1 (TfR1) ve transferin reseptörü 2 (TfR2) ile sağlanmaktadır. Hepatositler portal dolaşımdan topladıkları demiri depolarlar ve lazım olduğunda ferroportin aracılığı ile tekrar dolaşıma verirler (110). Demir miktarının arttığı durumlarda açığa çıkan serbest demir, SOR oluşmasına sebep olur. Bu nedenle vücutta serbest demir oluşumunun engellenmesine çalışılır (111, 112).

Vücutta bulunan demirin %65'i hemoglobinde, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü de sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve transferrindedir (113).

Demir canlılar için esansiyel bir element olup; hem ve hem-dışı demir içeren proteinlerin oksijen taşınması, mitokondriyal solunum, ksenobiyotik metabolizması,

nükleik asit replikasyonu ve onarımı, konak savunması ve hücre içi sinyal yolağı gibi hayati birçok biyolojik öneme sahiptir. Demirin anti-oksidan mekanizmalarda bunca görevi olmasına karşın aşırı serbest demir, oksijen ve hidrojen peroksit varlığında Fenton reaksiyonu sonucu serbest radikallerin oluşumunu katalizler ve potansiyel olarak daha toksik duruma gelir. Serbest radikaller ise DNA, protein ve yağ içeren yapılarda büyük ölçüde hasar yaratır (114, 115). OHA'lı hastalarda kan transfüzyonları ve anemi kriziyle birlikte dalak, orak şekilli eritrositleri yok etmeye böylece yeni eritrosit üretiminin uyarılmasına yol açar. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi artar ve organlarda demir birikimi görülebilir. Oksidatif hasar durumunda ve demir varlığında serbest radikallerin üretimi artmaktadır (12).

Hayatsal fonksiyonların devamı için kritik öneme sahip demir içeren bazı proteinler, enzimler ve görevleri **Tablo 5**'te belirtilmiştir.

Tablo 5. Demir bulunduran proteinler, enzimler ve görevleri (116).

Protein ve Enzimler	Görevleri
Hemoglobin	Oksijenin taşınması
Myoglobin	Kas kasılması için oksijenin depo edilmesi
Myeloperoksidaz	Bakterilerin etkisiz hale getirilmesi
Alfa gliserofosfat dehidrogenaz	Egzersiz toleransı
Katalaz	Eritrositlerde peroksit üretilmesi
Sitokromlar	ATP üretilmesi, elektron taşınımı, proteinlerin sentezi
Ferritin	Demirin depolanması
Hemosiderin	Demirin depolanması
Mitokondriyal dehidrogenaz	Elektronların taşınımı
Monoamin oksidaz	Katekolaminlerin metabolize edilmesi
Ribonükleotid redüktaz	Lenfositlerde DNA yapımı, doku büyümesi
Transferrin	Demir taşınımı
Ksantin oksidaz	Ürik asidin metabolize edilmesi

2.4.1.2. Bakır (Cu)

Bakır, vücutta eser miktarda bulunan organizmanın işlevlerinin devamında önem teşkil eden bir elementtir. Vücutta toplam 100 mg kadar Cu mevcuttur. Bakırın emilimi öncelikle mide ve duodenumdan yapılır. Günlük yiyeceklerle alınan 2-5 miligram bakırın yaklaşık 0.6-1.6 miligramı emilebilmektedir. Bağırsaklardaki serbest bakır, aminoasitlerle kompleks yaparak mukozadan geçer (117). Emilimi gerçekleştirilen plazma bakırının %10-15'i albumin ve aminoasitlere zayıf bağlanırken; seruloplazmin, plazmadaki bakıra daha kuvvetli bağlanmış durumdadır (110). Bakır transporter 1 (Ctr1) ve DMT1, bakırın bağırsaklardan emiliminde görev alır. Ctr1, intestinal hücrelerin fırçası kenarlarında bakır transportunu da sağlamaktadır (118).

Karaciğerin bakır metabolizmasındaki rolü oldukça önemlidir. Bakırın bir bölümü karaciğerde depolanırken çoğu aposeruloplazmin ile birleşip seruloplazmini meydana getirir. Bunun yanında demir metabolizmasında, dokuların gelişiminde, enerji üretilmesinde, santral sinir sistemi ve beyin fonksiyonlarında önemli görevleri olan enzimlerin yapısında bulunur. Bakır esas olarak safra yolu ile atılmakla birlikte belli miktarının idrarla atıldığı bilinmektedir (119).

Enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında demir düzeyi azalırken, bakır ve seruloplazmin düzeyleri artmaktadır. Bakır, enfeksiyon durumunda aktive olan lenfositlerden interlökin 2 üretimini sağlar ve bakır eksikliğinde immun cevapta yetersizlik meydana gelebilir (110, 120).

Bakır, antioksidan özellikli bazı enzimlerin allosterik komponenti veya kofaktörüdür. Bunun dışında farklı genlerin genetik ekspresyonlarında ve bakır bağımlı düzenleyici mekanizmalarda da görev alabilir (121). Sitokrom C oksidaz, tirozinaz, askorbik asit oksidaz gibi enzimler bunların bazılarıdır. Bu enzimlerin elektron transfer tepkimelerinde rolleri bulunmaktadır. Örneğin mitokondride enerji oluşması, bazı oksidanlardan korunma, melanin ve katekolaminlerin yapımı için bakır içeren enzimler gereklidir (122). Bakır bağımlı enzimlerden bazıları **Tablo 6'** da belirtilmiştir.

Enzim	Görevi
Sitokrom c oksidaz	ETZ'de elektron taşınımı, ATP üretimi
Lizil oksidaz	Kollajen çapraz bağlarının yapımı, kemik oluşumu
Dopamin beta hidroksilaz	Dopaminden norepinefrin sentezi
Tirozinaz	Melanin üretilmesi
Sülfidril oksidaz	Keratin çapraz bağlarının yapımı
Cu/Zn süperoksit dismutaz	Antioksidan savunma, SOR oluşumunun engellenmesi
Seruloplazmin	Bakır transportu ve ferooksidaz
Hefaestin	Enterosit içerisinde ferooksidaz aktivitesi ve demir emilimi
Amin oksidaz	Primer amin oksidasyonu, tümör hücrelerinin büyümesinin engellenmesi

Tablo 6. Bakır bağımlı enzimler ve görevleri (120).

2.4.1.3. Çinko (Zn)

Çinko, insanda demirden sonra en fazla bulunan eser elementtir. Çinkonun biyolojik açıdan önemi, çok sayıda enzimin yapısına katılması ve fonksiyonlarını düzenlemesine bağlıdır (123). Erişkindeki total vücut çinko miktarı demirinkine benzer şekilde ortalama 1,5 ila 2,5 gr arasındadır (124). Esas olarak duodenum ve jejunumdan daha az oranda ileum ve kalın bağırsaktan emilebilmektedir (125). Kanda çoğunlukla albümin (%60-70), alfa₂-makroglobülin (%30-40) ve daha az oranda transferin ve serbest amino asitlerden histidin ve sisteine bağlanarak taşınmaktadır (126). Organizmada dört farklı çinko taşıyıcısı bulunmaktadır (Zn T1-4). Zn T-1, çinkonun emiliminde rol alırken, Zn T-(2-4) çinkonun farklı dokulara alınmasında ve dışarı atılımında görev alır. Zn T-2 bağırsak, böbrek ve testislerde bulunurken Zn T-3 sinir dokusunda, Zn T-4 ise daha fazla beyin ve meme dokusunda bulunmaktadır. Zn T-1 düzeyi diyetle alınan çinko ile belirlenir (127, 128).

Çinkonun metabolik olayların devamında, protein, enerji, karbonhidrat, nükleik asit, lipid ve hem sentezinde, homeostaziste, gen ekspresyonunda, immün sistemin

matürasyonunda, doku sentezinde, embriyogenezde, oksidatif stresin yönetiminde, apoptoziste ve yaşlanmada önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (129).

Kuvvetli bir elektron alıcısı ve oksidatif duruma bağlı yüksek affinite bir elektron vericisi olan çinko, antioksidan işlevlerini iki farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirmektedir:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik olan selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallere karşı koruyucu, sülfürden zengin proteinler olan metal-lotiyoneinlerin sentezini uyarır.

Dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyan metal-lotiyonein-lerin ve antioksidan özellik gösteren bir enzim olan süperoksit dismutazın yapısında çinko bulunmaktadır (130).

Yapısında çinko içeren bazı metalloenzimler ve görevleri **Tablo 7**'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Çinko İçeren Önemli Metalloenzimler ve Görevleri (131).

Metalloenzimler	Görevleri
Karbonik anhidraz	CO ₂ ve HCO ₃ metabolizması
Timidin kinaz	Nükleik asit ve proteinlerin yapımı
DNA polimeraz	Nükleik asit ve proteinlerin yapımı
RNA polimeraz	Nükleik asit ve proteinlerin yapımı
Delta aminolevünilik asit dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat dehidrogenaz	Aminoasitlerin deaminasyonu, üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Aminoasitlerin deaminasyonu, üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glukoz ve glukoneogenez
Laktat dehidrogenaz	Glukoz metabolizması
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Proteinlerin sindirilmesi, folat Emilimi
Aminopeptidaz	Proteinlerin sindirilmesi, folat Emilimi
Alkalen fosfataz	İntestinal fitaz

2.4.1.4. Selenyum (Se)

Selenyum; vücut için yüksek konsantrasyonlarda toksik, düşük konsantrasyonlarda esansiyel olan bir eser elementtir (132). Yetişkinlerde selenyumun $\sim 55 \mu\text{g}/\text{gün}$ alınması eksikliği önlemede yeterlidir fakat alınan miktar $11 \mu\text{g}/\text{gün}$ 'den düşük olursa eksiklik meydana gelebilir (133). Selenyum vücutta en fazla duodenumdan absorbe edilir. Plazmada taşınması düşük dansiteli β -lipoprotein, α -1, α -2 globülinler ile gerçekleştirilir. Genellikle böbrekler yoluyla itrah edilmektedir.

Dört selenyum atomu kovalent bağ ile Glutasyon peroksidaz enzimindeki sisteine bağlıdır. Selenyum biyolojik etkilerini selenoproteinler aracılığıyla göstermektedir. Selenosistein aslında sistein aminoasidinde bulunan sülfür atomlarından birinin selenyum atomu ile yer değiştirmesi ile oluşur. Selenosisteinler, biyolojik pH'da anyonik haldedir, bunun sayesinde elektron alışverişi ile biyolojik redoks reaksiyonlarını gerçekleştirirler (134). Tip 1 iyodotironin deiyodinaz metalloenzimi yapısında selenyum bulundurur ve T4'ün T3'e dönüşmesinde rol oynar. Selenoprotein P, fonksiyonu henüz tam belirlenememiş olan bir taşıyıcı proteindir ve serbest radikallerin hasarladığı vasküler endotel hücrelerin antioksidanı olduğu düşünülmektedir (135).

Selenyumun antioksidan özelliği bir selenoprotein olan glutasyon peroksidaz (GPx) tarafından sağlanırken, yine bir selenoprotein olan tiyoredoksin redüktaz (TrxR) aracılığıyla da nükleer etkilerini gerçekleştirir (136). GPx hidrojen peroksit ve diğer oksidan etkili moleküllerin seviyesini azaltır, lipid membranlar üzerinde koruyucu etki, düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonun engellenmesi ve trombosit agregasyonunu baskılayarak antioksidan etkiler meydana getirir (137, 138). Selenyumun bazı kanserlere karşı koruyucu özellik gösterebildiği, erkek fertilesini artırdığı, kardiyovasküler koruma sağladığı ve astımda enflamatuar mediatörlerin yapımını azalttığı görülmüştür (135).

Selenyum, vücutta antioksidan savunma sistemi, bağışıklık sistemi, kalp, kas ve kemik metabolizması gibi birçok olayda rolü olan esansiyel bir elementtir. Her ne kadar düşük miktarlar günlük gereksinimi karşılarsa da selenyum metabolizmanın normal işlevlerini sürdürebilmesi için mutlak olarak gereklidir (139).

2.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçüm Yöntemleri

Oksidatif stresin belirlenmesinde, genellikle lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ile süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimler ve alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümünden yararlanır. Oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan bazı yöntemler **Tablo 8**'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri (140).

Radikallerin ölçülmesi	Elektron paramagnetik rezonans spektrometresi (EPR)
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçülmesi	Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi
	Protein hasarının belirlenmesi
	DNA hasarının belirlenmesi
Antioksidan savunma sistemi ölçülmesi	Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi: Süperoksid dismutaz (SOD) Glutatyon peroksidaz (GPx) Katalaz (CAT) Glutatyon-S-transferaz (GST) Glutatyon redüktaz (GR)
	Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi
	Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA); Alfa-tokoferol, Askorbik asit, Glutatyon ve Melatonin
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Fe, Cu, Zn, Se, Mn elementleri

2.6. Orak Hücreli Anemide Total Antioksidan Kapsite (TAK) ve Total Oksidatif Stres (TOS) Düzeylerinin İlişkisi

Vücutta serbest radikal üretimi ile serbest oksijen radikallerindeki artışı baskılayan antioksidan savunma sistemi arasında bir denge bulunmaktadır. Oksidatif hasar, bu dengenin bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. Kanda serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyen pek çok antioksidan madde bulunmaktadır. Vitamin C ve E, ürik asit, albümin, bilirubin gibi antioksidan moleküller ve glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz gibi antioksidan enzimler hücreleri oksidan moleküllerin olumsuz etkilerinden

korumaktadır. Bu antioksidan maddelerin serumdaki miktarları tek tek ölçülebilir fakat bu zaman alan ve daha pahalı kompleks teknikleri gerektirmektedir. Son zamanlarda geliştirilen serumdaki enzimatik ve enzimatik olmayan tüm antioksidanların durumunu gösterebilen bir ölçüm yöntemi olan TAK, özellikle lipid, protein, DNA gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına sebep olan serbest radikal reaksiyonlarına karşı ölçülebilmektedir (141).

Orak hücreli anemide eritrositlerde meydana gelen oraklaşma, endotel disfonksiyonu, NO biyoyararlanımındaki azalma, artmış enflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres; üretimi artmış olan ROT'un ortadan kaldırılmasında bazı dengesizlikler meydana getirir. Artan oksidatif stres; eritrosit, lökosit ve trombositlerin endotele adhezyonunu kolaylaştırarak vazo-okluzif olayların gelişimini tetikler (142).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI); TOS'un TAK oranı bu yöntemde OSI olarak belirlenir. Hesaplama TAK mol/L cinsine çevrilir. Bu değer bir anlamda oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtı hakkında fikir verir. OSI ne kadar düşükse vücut oksidatif stresten o derece az etkilenmiştir (143).

Paraoksonaz-1 (PON1) ve Arilesteraz da lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri nedeniyle çeşitli oksidatif çalışmalarda kullanılmıştır (144).

Günümüzde yeni geliştirilen yöntemlerle oksidatif stresin çeşitli hastalıklardaki yeri ve önemi araştırılmaktadır. Oksidatif stresin ve HU kullanımının OHA' da önemli rolü olduğu bilinmekle beraber serbest radikal kinetiğini etkileyen yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir (145).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurulundan onay alınarak; Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara, çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmamıza Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji bölümünde OHA tanısı ile izlenen ve düzenli HU kullanan 37 hasta, HU kullanmayan veya düzensiz kullanan 36 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikte 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Hidroksiüre düzenli kullanan OHA'lı hastalar: Grup 1

Hidroksiüre kullanmayan veya düzensiz kullanan OHA'lı hastalar: Grup 2

Sağlıklı kontrol: Grup 3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Orak hücreli anemi hastaları ve kontrol grubu 18-56 yaş aralığında seçildi. Kronik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon ya da diğer ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, son 3 ay içerisinde ağırlı kriz geçirmiş OHA hastaları, düzenli kan transfüzyon programında olan hastalar, aktif enfeksiyon yada enflamasyon bulguları olanlar, gebeler, imza yetkisi olmayanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin anamnezleri sorgulandı, genel fizik muayeneleri yapıldı ve OHA'lı hastalar yıllık ağırlı kriz sayısı, osteoporoz, bacak ülserleri, avasküler nekroz, serebrovasküler hastalık ve akut göğüs sendromu öyküleri açısından sorgulandı.

Hemogram, C-Reaktif Protein (CRP) ve biyokimyasal analizler (AKŞ, ALT, AST, albumin, total bilirubin, direk bilirubin, ürik asit, LDH, serum demir bağlama

kapasitesi, ferritin, B12 ve folat) TAK, TOS, demir, bakır, çinko ve selenyum düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler orak hücreli anemi hasta grupları ve sağlıklı gönüllüler için kıyaslandı.

TAK: Tam otomatik bir metoddur. Kuvvetli serbest radikaller karşısında vücudun total antioksidan kapasitesini ölçer. Bu metotta; Fe^{+2} -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile fenton reaksiyonu oluşturarak hidroksil radikalini meydana getirir. Bu kuvvetli ROT, indirgenerek düşük pH'da rengi olmayan o-dianisidin molekülüyle etkileşime girer ve sarı-kahverengi dianisidil radikallerini meydana getirir. Dianisidil radikalleri, ileri oksidasyon reaksiyonlarına girerek renk oluşmasını artırır. Fakat örneklerdeki antioksidanlar oksidasyon reaksiyonlarını engelleyerek renk oluşumunu durdurabilmektedir. Bu reaksiyondaki renk değişimleri otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

TOS: Tam otomatik kolorimetrik bir metoddur. Örnekte bulunan oksidantlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamdaki gliserol bu tepkimeyi ortalama üç kat hızlandırmaktadır. Ferrik iyonlar düşük pH'da "xilenol orange" ile renkli bir kompleks oluştururlar. Numune içindeki oksidantların miktarıyla rengin şiddeti ilişkilidir. Oluşan bu renk spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (146, 147).

Tam kan sayımı, Mindray marka otomatik kan sayımı cihazında çalışıldı. Biyokimya parametrelerimiz ve anti-oksidan parametrelerimiz olan TAK ve TOS Hastanemiz Merkez Laboratuvarında, Abbott C-8000 marka otoanalizörde tanımlı olan protokollere uygun şekilde spektrofotometrik olarak çalışıldı.

Eser elementler (Fe, Cu, Zn, Se), Perkin Elmer marka atomik absorpsiyometrede çalışıldı. Mikrodalga fırınımız Berghof'tur. Numuneler okumaya hazır olması için analizi yapılacak yaklaşık 2 ml serum veya kan numunesinden alındı ve üzerine 5 ml % 65 lik nitrik asit (HNO_3) eklendi. Çalkalandıktan sonra yaklaşık 20 dk bekletildi ve kapakları kapatıldı. Yakma prosedürü **Tablo 9'da** açıklamalarıyla birlikte belirtilmiştir.

Tablo 9. Eser elementler için yakma prosedürü

Adım	1	2	3
T (°C) (temperature)	160°C	190°C	50°C
P (bar) (pressure)	50	50	0
Power (%) (power)	80	90	0
Ta (min.) (ramp.)	5	1	0
Time (min) (time)	5	10	0

1) 160 °C ye 5 dk.'da çıkartıldı. 2) 160 °C de 5 dk. bekletildi. 3) 190 °C ye 1 dk.'da çıkartıldı. 4) 190 °C de 10 dk. bekletildi. 5) 50 °c'ye Soğutmaya alındı.

Elde edilen çözeltinin son hacmi ultra saf su ile 10 ml'ye tamamlandı. Bu numunelerden 1'er ml alındı ve tekrar ultra saf su ile son hacmi 10 ml olacak şekilde seyreltildi ve cihazda okuma işlemi yapıldı. Eser elementler atomik absorpsiyometrede kendi lambalarında okundu.

İstatistik analizleri

Verilerin Shaphiro Wilk testi ile normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student- t testi, normal dağılıma sahip olmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal verilerin 2'den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılan özellikler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 37 HU düzenli kullanan OHA hastası, 36 HU kullanmayan veya düzensiz kullanan OHA hastası ve 35 sağlıklı gönüllü olmak üzere 108 kişi katılmıştır.

Çalışmaya katılanlar;

Hidroksiüre düzenli kullanan OHA'lı hastalar: Grup 1,

Hidroksiüre kullanmayan veya düzensiz kullanan OHA'lı hastalar: Grup 2

Sağlıklı kontrol: Grup 3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tablo 10. Grupların yaş ve cinsiyet açısından dağılımları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş Ort ± SS (Min-Max)	31,57 ± 7,98 (18-53)	34,31 ± 9,47 (19-56)	29,31 ± 5,28 (21-44)
Kadın n (%)	14 (37,8)	19 (52,8)	21 (60)
Erkek n (%)	23 (66,2)	17 (47,2)	14 (40)

Tablo 10 incelendiğinde; Grup 1'de 14 kadın (%37,8), 23 erkek (%66,2), yaş ortalamaları (31,57 ± 7,98); Grup 2'de 19 kadın (%52,8), 17 erkek (%47,2), yaş ortalamaları (34,31 ± 9,47); Grup 3'te 21 kadın (%60), 14 erkek (%40), yaş ortalamaları (29,31 ± 5,28) olarak gözlemlenmiştir.

Tablo 11. Orak hücreli anemi hastalarında yıllık ortalama ağırlı kriz sayıları

Değişkenler	Grup 1 (n=37) Ort ± SS	Grup 2 (n=36) Ort ± SS	t	*p
Yıllık ağırlı kriz sayısı	2,03 ± 1,24	2,03 ± 1,32	-0,003	0,998

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. *p değeri student t testinden elde edilmiştir.

Tablo 11 incelendiğinde; Grup 1 ve Grup 2 yıllık ağırlı kriz ortalamalarının birbirine eşit olduğu (2,03); standart sapmalarının farklı olduğu gözlenmiştir. İstatiksel olarak iki grup arasında ağırlı kriz sayıları bakımından fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Hasta gruplarında OHA kronik komplikasyonlarının sıklıkları

Kronik Komplikasyon		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	χ^2	p*
Avasküler nekroz öyküsü	Var	15 (40,5)	6 (16,7)	5,075	0,024
	Yok	22 (59,5)	30 (83,3)		
Akut göğüs sendromu öyküsü	Var	1 (2,7)	0 (0,0)	0,986	0,321
	Yok	36 (97,3)	36 (100,0)		
Serebrovasküler hastalık öyküsü	Var	1 (2,7)	5 (13,9)	3,027	0,082
	Yok	36 (97,3)	31 (86,1)		
Bacak ülseri öyküsü	Var	4 (10,8)	0 (0,0)	4,118	0,042
	Yok	33 (89,2)	36 (100)		
Osteoporoz öyküsü	Var	9 (24,3)	6 (16,7)	0,655	0,418
	Yok	28 (75,7)	30 (83,3)		

*Ki Kare Testi

Tablo 12 incelendiğinde; Grup 1 ve Grup 2’de sorgulanan osteoporoz, avasküler nekroz, bacak ülserleri, serebrovasküler hastalık ve akut göğüs sendromu bakımından ilişkiler incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar gözlenmiştir:

Grup 1’de avasküler nekroz öyküsü oranı (%40,5) Grup 2’ye (%16,7) kıyasla daha yüksek bulunmuş olup; aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlenmiştir (p=0,024).

Bacak ülseri öyküsü oranı Grup 1’de (%10,8) Grup 2’ye (%0,0) göre daha yüksek bulunmuş olup; aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlenmiştir (p=0,042).

Osteoporoz, serebrovasküler hastalık ve akut göğüs sendromu öyküleri gibi OHA kronik komplikasyonlarının varlığı açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin gruptaki sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
SDBK (mg/dl)	^{ab} 177,14 ± 83,29	^{ab} 168,03 ± 74,01	^c 276,80 ± 89,30	0,001
Ferritin (ng/ml)	^{ab} 550,0 ± 682,1	^a 984,4 ± 2209,0	^b 51,7 ± 58,2	0,016
B12 (pg/ml)	474,59 ± 397,10	387,44 ± 180,44	469,40 ± 228,24	0,352
Folat (ng/ml)	16,55 ± 15,07	14,61 ± 17,36	9,39 ± 3,79	0,073
LDH (IU/L)	^{ab} 450,76 ± 188,17	^{ab} 496,33 ± 176,94	^c 195,69 ± 35,22	0,001
CRP (mg/L)	^{bc} 6,55 ± 6,55	^c 8,92 ± 8,78	^b 3,56 ± 1,38	0,003
AKŞ (mg/dl)	87,43 ± 8,38	88,75 ± 10,98	85,40 ± 9,19	0,336
Kre (mg/dl)	0,63 ± 0,24	0,63 ± 0,28	0,75 ± 0,18	0,055
ALT (U/L)	28,30 ± 15,68	23,22 ± 10,77	21,63 ± 18,70	0,160
AST (U/L)	^b 41,19 ± 21,46	^b 42,97 ± 17,90	^a 19,86 ± 7,04	0,001
Albumin (g/dl)	^a 4,29 ± 0,42	^a 4,32 ± 0,39	^b 4,59 ± 0,26	0,001
T.bilirubin (mg/dl)	^a 3,00 ± 1,90	^a 3,54 ± 5,27	^b 0,90 ± 0,36	0,002
D. bilirubin (mg/dl)	0,75 ± 0,66	1,26 ± 3,61	0,25 ± 0,11	0,142
Ürik asit (mg/dl)	^a 5,94 ± 2,47	^a 6,66 ± 2,33	^b 4,91 ± 1,36	0,003

*SS: Standart Sapma, Ortalama değerlerinin yanında bulunan ^{a,b,c} üst indisleri Anova test sonrası ikili karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir. Farklı harf indisleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (p<0.05)

Anova LSD post hoc testi ile ikili karşılaştırma sonuçları incelendiğinde; SDBK ortalama değerlerinin Grup 1’de (177,14 ± 83,29) mg/dl ve Grup 2’de (168,03 ± 74,01) mg/dl olup, istatistiksel açıdan benzer olduğu, Grup 3’ün (276,80 ± 89,30) mg/dl, Grup 1 ve Grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,001).

Ortalama LDH değerlerinin Grup 1 (450,76 ± 188,17) IU/L ve Grup 2’de (496,33 ± 176,94) IU/L benzer olduğu, Grup 3’ün (195,69 ± 35,22) IU/L Grup 1 ve Grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p=0,001).

Ortalama CRP değerleri Grup 1 (6,55 ± 6,55) mg/L için Grup 2 (8,92 ± 8,78) mg/L ve Grup 3 (3,56 ± 1,38) mg/L ile istatistiksel açıdan benzerlik gösterirken Grup

2’de Grup 3’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir (p=0,003).

Ortalama AST değerlerinin Grup 1 (41,19 ± 21,46) U/L ve Grup 2’de (42,97 ± 17,90) U/L benzer olduğu, Grup 3’te (19,86 ± 7,04) U/L Grup 1 ve Grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p=0,001).

Ortalama WBC sayısı; Grup 3’te (6,31 ± 1,27) x 10³ /ml, Grup 1’de (9,38 ± 2,65) x 10³ /ml ve Grup 2’ de (11,22 ± 3,83) x 10³ /ml olup Grup 3’te diğerlerine göre anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir (p=0,001). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Ortalama Hb düzeyleri; Grup 3’te (14 ± 1,5) g/dl Grup 1’de (9,5 ± 1,4) g/dl ve Grup 2’de (8,8 ± 1,6) g/dl olup, Grup 3’te diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir (p=0,001). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Ortalama Plt sayıları; Grup 1’de (371,16 ± 136,14) x10³/µl, Grup 2’de (430,28 ± 160,02) x10³/µl ve Grup 3’te (251,91 ± 51,73) x10³/µl olup istatistiksel açıdan birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Ferritin düzeyleri; Grup 1’de (550,0 ± 682,1) ng/ml, Grup 2’de (984,4 ± 2209,0) ng/ml, Grup 3’te (51,7 ± 58,2) ng/ml olup istatistiksel açıdan birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,016).

Tablo 14. TAK, TOS ve eser elementlerin gruplardaki sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	*p
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
TAK (mmol/L)	^a 3,05 ± 0,69	^{ab} 3,22 ± 1,06	^c 2,15 ± 0,48	0,001
TOS (µmol/L)	13,26 ± 5,55	14,40 ± 4,76	14,98 ± 6,44	0,416
Fe (µg/dl)	^a 107,54 ± 25,22	^b 148,65 ± 49,35	^c 80,63 ± 21,80	0,001
Zn (µg/dl)	^a 80,51 ± 12,32	^b 74,53 ± 12,33	^c 91,66 ± 12,93	0,001
Cu (µg/dl)	106,71 ± 16,80	97,53 ± 21,95	103,49 ± 25,36	0,208
Se (µg/dl)	^a 81,31 ± 12,15	^b 59,76 ± 15,18	^c 102,26 ± 23,50	0,001

*SS: Standart Sapma, Ortalama değerlerinin yanında bulunan ^{a,b,c} üst indisleri Anova test sonrası ikili karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir. Farklı harf indisleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (p<0.05).

Tablo 14 incelendiğinde; ortalama TAK düzeylerinin Grup 1’de (3,05 ± 0,69) mmol/L, Grup 2’de (3,22 ± 1,06) mmol/L, Grup 3’te (2,15 ± 0,48) mmol/L olduğu; Grup 1 ve Grup 2’nin istatistiksel açıdan benzer olduğu ve Grup 3 değerlerinin Grup 1 ve Grup 2’den istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p=0,001).

Ortalama TOS düzeyleri için her 3 grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0,416).

Serum ortalama demir (Fe) düzeyleri; Grup 1’de (107,54 ± 25,22) µg/dl, Grup 2’de (148,65 ± 49,35) µg/dl ve Grup 3’te (80,63 ± 21,80) µg/dl olup istatistiksel açıdan birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Serum ortalama çinko (Zn) düzeyleri; Grup 1’de (80,51 ± 12,32) µg/dl, Grup 2’de (74,53 ± 12,33) µg/dl ve Grup 3’te (91,66 ± 12,93) µg/dl olup istatistiksel açıdan birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Serum ortalama bakır (Cu) düzeyleri için her 3 grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0,208).

Serum ortalama selenyum (Se) düzeyleri; Grup 1'de (81,31 ± 12,15) µg/dl, Grup 2'de (59,76 ± 15,18) µg/dl, Grup 3'te (102,26 ± 23,50) µg/dl olup istatistiksel açıdan birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,001).



5. TARTIŞMA

Orak hücreli anemi, otozomal resesif geçiş gösteren, sık rastlanan bir hemoglobin hastalığıdır. OHA'da dismorfik eritrositlerin normalin 2 katı ROT üretme potansiyeli vardır. Fe ve Cu pro-oksidan özellik taşıırken Zn ve Se antioksidan özelliktedir (148, 149). Eser elementlerinin normal fizyolojik sınırlarının değişmesinin antioksidan sisteme ve ROT üretimi üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir (4). Oksidatif stres antioksidan mekanizmaların tükenmesine yol açarak OHA patogenezinde rol alır (146). HU biyolojik aktivitesinin bir kısmını NO verici özellikleri ile oksidatif stresin neden olduğu hasarı hafifleterek gerçekleştirmektedir (150).

Çalışmamızın amacı OHA hastalarında düzenli HU kullanımının, demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) eser elementleri ve oksidatif stres parametreleri olan TAK, TOS ile ilişkisini sağlıklı kontrol grubu ile de kıyaslayarak araştırmaktır.

Çalışmamızda HU düzenli kullanan grup ile HU düzensiz kullanımı olan veya kullanmayan grup arasındaki komplikasyonlar incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında yıllık ağırlı kriz sayısı ortalamaları bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Charache ve arkadaşlarının yaptığı 21 klinikten 299 OHA hastasının katıldığı çalışmada HU alan 152 OHA hastasının yıllık ağırlı kriz sayısı ortalaması plasebo verilen 147 hastaya göre daha düşük saptanmıştır (151).

Ballas ve arkadaşlarının 299 OHA hastası ile yaptığı bir çalışmada HU ve plasebo verilen 2 grup OHA hastasında ağırlı kriz nedeniyle hastanede yatış süreleri ve ihtiyaç duyulan opioid miktarı kıyaslanmıştır. HU verilen grupta ağırlı kriz nedeniyle hastanede yatış süreleri daha az ve ihtiyaç duyulan toplam opioid miktarı daha düşük olarak saptanmıştır (152).

Çalışmamızda Grup 1'de avasküler nekroz öyküsü varlığı oranı Grup 2'ye kıyasla daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,024$). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak; Adekile ve arkadaşlarının yaptığı OHA'lı yaşları 6-20 arasında değişen 40 kişilik bir ça-

lışmada HU 6ncesi 11 kişide (%27,5) değişik derecelerde avask6ler nekroz saptanırken HU kullanım sonrası daha 6nce lezyonları olan 5 kişinin lezyonlarının stabil kaldığı, diğer 5 kişideki lezyonların progrese olduğu, 1 kişinin ise lezyonlarının radyolojik olarak gerilediği, avask6ler nekroz açısından toplam prevelansın HU kullanımını sonrasında %32,5 olarak değiştiği g6zlenmiştir (153).

Best ve arkadaşlarının 6nceden ortalama 6 yıl HU kullandığı bilinen 14 bacak 6lseri olan hastada yaptığı çalışmada, hastaların %64' 6nde çoklu bacak 6lserleri olduğu g6sterilmiş. HU tedavisinin kesilmesiyle 6lserlerin iyileştiği ve tedavinin yeniden başlanmasıyla 2 hastada 6lserlerin yeniden geliştiği g6r6lm6řt6r. Buna g6re hidroksti6renin; olduğu zaman HU tedavisinin kesilmesini gerektiren bacak 6lserlerine neden olabildiği g6r6lm6řt6r (154). Çalışmamız literat6rle uyumlu olup bacak 6lseri 6yk6s6 g6zlenme oranı Grup 1'de Grup 2'ye oranla daha y6ksek bulunmuştur.

Kosaryan ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada en az 2 yıl HU kullanmış talasemi maj6r hastaları ile d6zenli kan transf6zyonu yapılan talasemi maj6r hastaları arasında osteoporoz sıklığının ilişkisi araştırılmıştır. HU kullanan grupla diğer grup arasında kemik dansiteleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (155). Bizim alışmamızda da Grup 1 ve Grup 2 arasında osteoporoz 6yk6s6 açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Ofakunrin ve arkadaşlarının 4-17 yaşları arasındaki 54 OHA'lı çocukta yaptıkları çalışmada başlangıç ve 12 aylık HU kullanımları sonrasındaki sonuçlar incelendiğinde 12 aylık HU kullanımını sonrasında akut g6ę6s sendromu sıklığında azalma meydana getirdiği g6sterilmiştir (156). Charache ve arkadaşlarının yaptığı 21 klinikten 299 OHA hastasının katıldığı çalışmada HU alan 152 OHA hastasının akut g6ę6s sendromu gelişme sıklığının plasebo verilen 147 hastaya g6re daha az olduğu g6r6lm6řt6r (151). Bu literat6rlerden farklı olarak bizim alışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında akut g6ę6s sendromu sıklığı bakımından istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. Bunun sebebinin HU'nin d6zensiz de olsa 2. Grupta da kullanılması ve HU kullanan grubun HU'ye başlamadan 6nce daha sık atak geçirmesi olabileceğini d6ř6n6yoruz.

Opoka ve arkadaşlarının Uganda'da yaptığı çalışmada 81 HU kullanan (1 yıl boyunca HU tedavisi verilmiş.), 83 plasebo verilen OHA'lı çocuklardan oluşan 2 grup;

transkaranal doppler ile orta serebral arter veya internal carotid arterden bakılan ortalama velosite değerleri açısından birbiri ile karşılaştırılmıştır. HU kullanan kullanan çocukların ortalama %80'inde normal akım hızları saptanırken placebo alan gruptakilerin %77 'sinde normal akım değerleri saptanmıştır (157). Bizim alışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında serebrovasküler hastalık öyküsü açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda serebrovasküler hastalık açısından ek görüntüleme tetkiği istenmemiş olup geçmişe yönelik sorgulama yapılmıştır. Ek görüntüleme ve tetkikler işığında gruplar arasında fark tesbit edilebileceği düşünülmüştür.

Hidroksiüre, OHA tedavisinde hastalık modifiye edici yararları kanıtlanmış bir ilaçtır. Eritrosit-endotel adezyonu, kan akışkanlığı, oraklaşma ve koagülasyon yatkınlığı gibi hastalık patofizyolojisini hedef alan yeni ilaçlar geliştirilmesine rağmen HU yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir. HU ribonükleotid redüktazı geri dönüşümlü şekilde inhibe ederek hücre bölünmesinin S fazında durmasına neden olur. Hematopezin HU ile geçici olarak duraksatılması bir tür stres eritropezi gelişmesine neden olur. Sonuçta erken eritroid progenitrlerinden Hb F yapımının arttırılması sağlanır. Miyelopoez zerine doz bağımlı ve geçici olarak nötropeni yaptığı bilinen HU, WBC ve platelet sayılarını da düşürerek kronik enflamasyon üzerine olumlu etkiler sağlar (65).

Lobo ve arkadaşlarının 1760 kişilik, 3-18 yaş aralığında HU kullanan ve kullanmayan OHA'lı 2 grup arasında retrospektif olarak değerlendirdiği mortalite verilerine göre HU ile tedavi edilen çocukların enfeksiyon, akut göğüs sendromu gibi sebeplerle gerekleşen sağkalım oranının (%99,5) HU ile tedavi edilmeyen gruba (%94,5) oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,01). Aynı çalışmanın subgruplarında 1 yıllık HU kullanımı öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında Hb, MCV, HbF seviyelerinde artış gözlenirken; WBC, Plt, nötrofil ve retikülosit sayılarında azalma saptanmıştır (158).

Bizim alışmamızda sağlıklı grup ve OHA hasta grupları arasında WBC, Hb ve Plt sayıları karşılaştırılmış olup;

WBC düzeyleri; Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2' ye oranla anlamlı düzeyde düşük olarak gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Hb düzeyleri; Grup 3' te Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Plt sayıları; Grup 3'te en düşükken; Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek saptanmıştır. Bu verilere göre platelet sayısı literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. WBC ve Hb ortalama değerlerinin Grup 1 ve Grup 2'de benzer olarak saptanıp, bu durumun literatürden farklı oluşunu HU'ye başlanma zamanlarının farklılığı, kullanım dozlarının farklılığı ve 2. Gruptaki bazı OHA hastalarının düzensiz de olsa HU kullanımına bağlı olduğunu düşündük.

Antwi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya 90 OHA hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Serum demir ve bakır düzeyleri OHA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Serum çinko düzeyleri ise OHA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Cu/Zn oranı OHA'lı hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (159).

Ansari ve arkadaşlarının β -talasemi majörde HU kullanımının kan transfüzyon ihtiyacı üzerine etkilerini araştırdığı bir çalışmada 152 hastaya 2 yıl boyunca HU tedavisi verilmiştir. Çalışmadan 6 ay önceki transfüzyon gereksinimleri kontrol grubu kabul edilmiştir. 2 yıl sonunda %41 hastada transfüzyon gereksinimi olmamıştır, %39 hastada transfüzyon gereksinimi %50 den fazla azalmıştır, %20 hastada transfüzyon gereksinimi %50 den daha az oranda azalmıştır (160).

Italia ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise ratlara demir yüklemesi yapıldıktan sonra demir şelatörleri, HU ve bunların kombinasyonları belirli süreler boyunca ratlara verilmiştir. HU ile birlikte demir şelatörleri verilen ratların karaciğer ve kalplerinden alınan dokulardaki kuru demir ağırlıkları diğer tedavilerin verildiği gruplara göre daha düşük saptanmıştır (161).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HU düzenli kullanan OHA grubundaki Fe düzeyleri, HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA grubuna göre daha düşük saptanmıştır. OHA hasta gruplarındaki serum Fe düzeyi beklendiği gibi kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. HU'nin metal içeren proteinlerle etkile-

şerek redox tepkimeleri ve serbest radikal oluşumu üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Prooksidan elementler olan demir ve bakırın zayıf şelatörü olan HU'nin terapötik indeksi, bu elementlerin aşırı birikiminin gözlemlendiği OHA ve talasemi gibi hastalıklarda değişim gösterebilmektedir (162).

Pellegrini ve arkadaşlarının 34 OHA, 9 OHA taşıyıcısı ve 35 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada plazma Cu düzeyleri OHA hastalarında, taşıyıcı ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda OHA'da HU'nin düzenli kullanımı ile Cu düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Cu düzeyleri açısından OHA hasta grupları ve sağlıklı grup arasında fark saptanmamıştır. Düzensiz de olsa her 2 grupta HU kullanımı olmasının, plazma Cu düzeylerinin sağlıklı gruba benzer olmasında rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Wasnik ve arkadaşlarının yaşları 10-20 arasında değişen 33 OHA hastası ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada serum Zn düzeyleri OHA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (164).

Pellegrini ve arkadaşlarının OHA, OHA taşıyıcıları ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak yaptığı çalışmada da serum Zn düzeyleri OHA'lı hastalarda OHA taşıyıcıları ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (163).

Literatür araştırılması yapıldığında OHA hastalarında düzenli HU kullanımının serum Zn düzeyleri ile ilişkisini değerlendiren başka çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda OHA gruplarında serum Zn düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. HU düzenli kullanan OHA grubundaki serum Zn değerleri, HU kullanmayan veya düzensiz kullanan OHA grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu doğrultuda HU düzenli kullanımının, antioksidan özellikleri yanında birçok yaşamsal fonksiyonda rolü bulunan Zn elementinin serum düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Delesderrier ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında 40 yaş üstü 51 OHA hastasında yaptığı çalışmada selenyumun hemoliz ve enflamasyon parametreleri ile ilişkisi araştırmıştır ve OHA hastalarının çoğunda selenyum eksikliği gözlenmiştir. Selenyumun analiz edilen antioksidan besinler arasında hemolizin esas belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (165).

Asemi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 70 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) hastasının 35'ine 6 hafta boyunca selenyum takviyesi verilmiştir. Altı hafta sonra selenyum takviyesi verilmeyen grupla kıyaslandığında; selenyum takviyesi verilen grupta bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, CRP gibi oksidatif stres belirteçlerinin daha düşük, serum glutatyon düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. İki grup arasında serum NO ve TAK düzeyleri açısından ise fark saptanmamıştır (166).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak OHA hasta gruplarındaki selenyum düzeyleri sağlıklı gruptan daha düşük saptanmış olup; HU düzenli kullanan OHA hastalarında serum selenyum düzeyleri, HU kullanmayan veya düzensiz kullanan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda HU kullanımının antioksidan bir eser element olan selenyum düzeylerini arttırabileceği ve OHA hastalarında selenyum replasman tedavisinin oksidatif stresi azaltmaya ve antioksidan kapasiteyi arttırmaya yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Organizmada oksijen metabolizması sonucu oluşan ROT, eritrositler üzerinde oksidatif stres oluşmasına neden olur. Bu metabolik ROT üretimi hemoglobinopatisi olan hastalarda daha fazladır ve lipid peroksidasyonu yaparak oksidatif hasara yol açar. OHA' da iskemi-reperfüzyon döngülerinde plazmaya salınan Hb de oksidatif stresi arttırır. Artan oksidatif stres eritrosit, lökosit ve plateletlerin endotele adezyonunu kolaylaştırarak vazo-oklüzyonun gelişmesine neden olur. OHA' da artmış oksidatif stresi tolere etmek için daha etkili çalışan bir antioksidan sistem gerekmektedir. OHA' da Hb S varlığı ve Hb S' in hemolizi nedeniyle oluşan ROT göz önüne alındığında HU' nin NO ve Hb F yapımını arttırma gibi mekanizmalar ile antioksidan sistem üzerine etkilerini görebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (171).

Torres ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya yaş ortalamaları 28 ± 15 olan; 20 HU kullanan OHA hastası, 13 HU kullanmayan OHA hastası ve hemoglobinopatisi olmayan 96 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Serum TBARS, TAK ve glutatyon seviyeleri kıyaslanarak oksidatif stres durumu değerlendirilmiştir. Serum TAK değeri OHA hastalarında (HU alan ve almayan) sağlıklı gruba göre daha yüksek saptanmıştır. HU alan OHA hastalarının serum TAK değerleri HU almayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (167).

Nader ve arkadaşlarının 2017 yılında oksidatif stres üzerine yaptığı bir çalışmada 22 HU kullanan OHA hastası, 12 HU kullanmayan OHA hastası ve 17 sağlıklı kontrol grubunda eritrosit nitrit oranı ve ROT seviyeleri kıyaslanmıştır. Eritrosit nitrit içeriği HU alan OHA hastalarında HU almayan OHA hastalarına ve sağlıklı grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Eritrositlerdeki ROT seviyeleri OHA'lı hasta gruplarında sağlıklılara göre daha yüksek; HU kullanmayan OHA hastalarındaki ROT seviyeleri ise HU kullanan hasta grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada da HU' nin Hb F üretimi ve NO verici özellikleri ile oksidatif stres üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (6).

Belini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OHA hastalarında farklı tedavi biçimlerine göre lipit peroksidasyonu ve antioksidan kapasite markerları, tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. Buna göre Grup 1: Transfüzyon tedavisi ve demir şelasyon tedavisi alan OHA hastaları (n=20), Grup 2: HU ve demir şelasyon tedavisi alan OHA hastaları (n=10), Grup 3: Sadece folik asit verilen OHA hastaları (n=15) olarak belirlenmiş. Başlangıç ve tedavi sonrası zamanlarda TBARS ve trolox-equivalent capacity (TEAC) değerleri ölçülmüştür. Buna göre sadece folik asit alan OHA hastalarındaki TBARS değerleri diğer 2 gruptan daha yüksek saptanmıştır. Hem demir şelatörü hem de HU+demir şelatörü alan gruplarda tedavi sonrası TBARS ve TEAC değerleri azalmıştır. Tedavi sonrası sadece folik asit alan OHA hastalarında TEAC değerlerinde artış olmamıştır. Demir şelatörü ve HU kullanımı sonrasında lipit peroksidasyonunda azalma saptanmıştır (168).

Bizim çalışmamızda TAK düzeyleri; HU düzenli kullanan OHA hastaları ile HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarda istatistiksel açıdan benzerlik gösterirken sağlıklı bireylerdeki TAK düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

Total oksidatif stres (TOS) değerleri açısından HU düzenli kullanan OHA hastaları, HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları, TAK değerlerinin OHA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oluşu bakımından literatür ile uyumlu idi. TAK ve TOS değerleri için HU düzenli kullanan grup ile düzensiz HU kullanan veya kullanmayan

grup arasındaki benzerliğin her iki grupta düzensiz de olsa HU kullanımı olması, HU başlangıç zamanlarının ve kullanım dozlarının gruplar arasında farklı oluşu, çalışmanın tek merkezde kısıtlı hasta sayısı ile yürütülmüş olması, sigara, destekleyici vitamin kullanımı gibi ek faktörlerin varlığı nedeni ile olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda antioksidan özellikteki elementlerden olan selenyum ve çinko, sağlıklı grupta OHA hasta gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Selenyum ve çinko, HU düzenli kullanan OHA grubunda, HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun HU kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. HU'nin NO donörü olması ve Hb F yapımını artırıcı etkilerinin yanısıra antioksidan özellikteki eser element seviyeleri üzerine de etki göstererek antioksidan kapasiteyi arttırabileceği ve bu elementlerin HU ile birlikte destek tedavide kullanılmasının olumlu sonuçları olabileceğini düşünüyoruz.

Sağlıklı kontrol grubundaki antioksidan özellikteki eser element düzeylerinin OHA hasta gruplarından daha yüksek olması, sağlıklı gruptakilerin normal hemoglobin yapısına sahip olmaları nedeniyle daha az oksidatif strese maruz kalmaları; dolayısıyla antioksidan parametreler ve eser elementlerin de normal fizyolojik sınırlar içerisinde kalması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda pro-oksidan özellik gösteren demirin serum düzeylerinin de HU kullanımı ile ilişkili olduğunu ve HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarında daha yüksek demir ve ferritin değerleri saptandığını gördük. Bu bulgular değerlendirildiğinde HU'nin serum demir ve ferritin seviyelerini düşürücü etkisi olduğu ve demir şelasyonunda kullanılan ilaçların etkisinin HU kullanımı ile arttırılabileceği çıkarılabilecek başka bir sonuç olmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubu genç yaştaki bireylerden oluşmaktadır.

2. Çalışmamızda HU düzenli kullanan OHA hastaları ve HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastaları arasında yıllık ortalama ağırlı kriz sayıları bakımından fark saptanmamıştır.

3. Çalışmaya katılan OHA hastaları kronik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; serebrovasküler hastalık, akut göğüs sendromu ve osteoporoz öyküleri açısından HU düzenli kullanan OHA hastaları ve HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastaları arasında anlamlı fark saptanmazken; bacak ülseri ve avasküler nekroz öykülerinin HU düzenli kullanan OHA hastalarında HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarına göre daha fazla olduğu görülmüştür.

4. OHA hasta gruplarında HU kullanım şeklinin hemogram üzerindeki etkileri, sağlıklı kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde;

Kan WBC düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına oranla anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. OHA hasta grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Hemoglobin düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. OHA hasta grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Platelet sayıları; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarında, HU düzenli kullanan OHA hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır.

5. Serum Fe düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarında, HU düzenli kullanan OHA hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır.

6. Serum Cu düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubu ve OHA hasta grupları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

7. Serum Zn düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. HU düzenli kullanan OHA hastalarında, HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır.

8. Serum Se düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. HU düzenli kullanan OHA hastalarında, HU düzensiz kullanan veya kullanmayan OHA hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır.

9. Serum TOS düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubu ve OHA hasta grupları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

10. Serum TAK düzeyleri; Sağlıklı kontrol grubunda OHA hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. OHA hasta grupları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hasta sayısının sınırlı olması, çalışmamızın tek merkezli bir çalışma oluşu, OHA hastalarının HU tedavisine başlama zamanlarının birbirinden farklı olması, HU kullanım öyküsünün hastaların beyanına dayanması, sigara, antioksidan özellikli takviye ilaç kullanımı gibi faktörler konusunda net bilginin olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Bu çalışmada OHA'lı hastalarda düzenli HU kullanımının antioksidan eser elementler ile ilişkilendirilerek oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine etkileri sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırılarak araştırılmıştır.

Sonuç olarak, OHA hastalarında oksidatif stres ile ilgili komplikasyonları azaltmak için HU'nin düzenli kullanımı ve HU ile birlikte antioksidan özellikteki eser elementlerin yardımcı tedavilerde kullanılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* (London, England). 2010;376(9757):2018-31.
2. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(9):a011692.
3. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, Başlamışlı F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *European journal of epidemiology*. 1995;11(2):181-4.
4. Kızıler AR, Aydemir B, Kurtoğlu E, Ayşegül U. Beta talasemi minörlü hastalarda eser element ve oksidatif hasar ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14(1):28-32.
5. Organization WH. Trace elements in human nutrition and health. 1996.
6. Nader E, Grau M, Fort R, Collins B, Cannas G, Gauthier A, et al. Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: Impact on RBC deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 2018;81:28-35.
7. Mburu J, Odame I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. *International journal of laboratory hematology*. 2019;41:82-8.
8. Guedes JV, Alpoim PN, Rios DR, Pinheiro MdB. Sickle cell disease: Hemostatic and inflammatory changes, and their interrelation. *Clinica Chimica Acta*. 2019.
9. Çetin DN, Delibaş D. Orak hücreli anemi hastalığı ve taşıyıcılarında nefropati değerlendirilmesinde nötrofil jelatinaz ilişkili lipokanın yeri.
10. Hoffbrand VA PJ. *Color Atlas of Clinical Hematology*. 3th ed2000. 85-7 p.
11. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Current molecular medicine*. 2008;8(7):600-8.

12. Söylemez-Gökyer D, Kayaaltı Z. Türkiye’de Orak Hücreli Anemi Dağılımı, Patofizyolojisi ve Demir Toksisitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2016;20(2):92-9.
13. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016;127(7):801-9.
14. Türk Hematoloji Derneği HematoLog 2014: 4-1 Orak Hücreli Anemi: Fizyopatogenez ve Klinik Bulgular ed.
15. Meier ER, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: past successes and future challenges. *Pediatric research*. 2017;81(1-2):249-58.
16. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(1):11-6.
17. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood*. 1989;74(4):1403-8.
18. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(6):881-5.
19. Stevens M, Padwick M, Serjeant G. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. *Clinical pediatrics*. 1981;20(5):311-7.
20. Rees DC, Olujuhunbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2003;120(5):744-52.
21. Dampier C, Ely E, Brodecki D, O’Neal P. Home management of pain in sickle cell disease: a daily diary study in children and adolescents. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(8):643-7.

22. Raphael JL, Kamdar A, Beavers MB, Mahoney DH, Mueller BU. Treatment of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease in a day hospital. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(1):82-5.
23. Akay N, Tugcu D, Tuna R, Ocak S, Karaman S, Unuvar A, et al. Orak Hücreli Anemili Hastada Akut Göğüs Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease: Case Report and Review of the Literature. *Çocuk Dergisi*.19(1):37-42.
24. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*. 1997;89(5):1787-92.
25. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(25):1855-65.
26. Saylor RL, Watkins B, Saccente S, Tang X. Comparison of automated red cell exchange transfusion and simple transfusion for the treatment of children with sickle cell disease acute chest syndrome. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(12):1952-6.
27. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*. 1998;92(9):3082-9.
28. Wang W. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. *Wintrobe's clinical hematology*. 2004.
29. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood*. 2000;95(1):78-82.

30. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease: B19 parvovirus studies during a 7-year period. *American Journal of Diseases of Children*. 1992;146(11):1328-30.
31. Topley JM, Rogers D, Stevens M, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1981;56(10):765-9.
32. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1990;117(2):194-9.
33. Johnston JR, Newman S, Struth A. Increased susceptibility to infection in sickle cell disease: defects of opsonization and of splenic function. *Birth defects original article series*. 1975;11(1):322-7.
34. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(1):7-12.
35. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):S3-S11.
36. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
37. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, Jergesen HE, Haberkern CM, Kammen BF, et al. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease: results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *JBJS*. 2006;88(12):2573-82.
38. Canatan D. Orak hücre anemisi. *XXX Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitabı Sayfa*. 2003;93.

39. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):886-95.
40. Kaze FF, Kengne A-P, Atanga LC, Monny Lobe M, Menanga AP, Halle M-P, et al. Kidney function, urinalysis abnormalities and correlates in equatorial Africans with sickle cell disease. *Clinical kidney journal*. 2012;6(1):15-20.
41. Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition*. 2009:1181-97.
42. Şimşek B, Bayazit AK, Ergin M, Soran M, Dursun H, Kilinc Y. Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(6):877-9.
43. İlhan N, Acıpayam C, Atçı N, İlhan Ö, Tuzcu EA, Oktay G, et al. Orak Hücre Anemisi Olan Çocuklarda Göz Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2014;23(2):90-5.
44. Hassan A, Gayus DL, Abdurashed I, Umar MA, Ismail DL, Babadoko AA. Chronic leg ulcers in sickle cell disease patients in Zaria, Nigeria. *Archives of International Surgery*. 2014;4(3):141.
45. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstetrics and gynecology*. 1996;87(2):199-204.
46. Orak Hücre Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu. In: Derneği TH, editor. 2011. p. 55.
47. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985;230(4732):1350-4.
48. Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *Journal of medical screening*. 2001;8(1):8-14.

49. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2002;16(5):611-27.
50. Patrinos GP, Kollia P, Papadakis MN. Molecular diagnosis of inherited disorders: lessons from hemoglobinopathies. Human mutation. 2005;26(5):399-412.
51. Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. The Lancet. 2002;360(9333):629-31.
52. Meier ER. Treatment Options for Sickle Cell Disease. Pediatric clinics of North America. 2018;65(3):427-43.
53. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, et al. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. Translational Research. 2008;152(2):67-80.
54. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, 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(12):2354-63.
55. Singh A, Xu YJ. The Cell Killing Mechanisms of Hydroxyurea. Genes. 2016;7(11).
56. Franco RS, Yasin Z, Palascak MB, Ciralo P, Joiner CH, Rucknagel DL. The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of sickle cells. Blood. 2006;108(3):1073-6.
57. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. American journal of hematology. 1989;32(2):104-11.
58. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. The Journal of clinical investigation. 2003;111(2):231-9.

59. Gladwin MT, Shelhamer JH, Ognibene FP, Pease-Fye ME, Nichols JS, Link B, et al. Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2002;116(2):436-44.
60. Pacelli R, Taira J, Cook JA, Wink DA, Krishna MC. Hydroxyurea reacts with heme proteins to generate nitric oxide. *Lancet (London, England).* 1996;347(9005):900.
61. Gardner RV. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *The Ochsner journal.* 2018;18(4):377-89.
62. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood.* 2010;115(26):5300-11.
63. Kasschau MR, Barabino GA, Bridges KR, Golan DE. Adhesion of sickle neutrophils and erythrocytes to fibronectin. *Blood.* 1996;87(2):771-80.
64. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine.* 1996;75(6):300-26.
65. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. Expert opinion on drug safety. 2015;14(11):1749-58.
66. Estep JH, Smeltzer MP, Kang G, Li C, Wang WC, Abrams C, et al. A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. *American journal of hematology.* 2017;92(12):1333-9.
67. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama.* 2003;289(13):1645-51.
68. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *American journal of hematology.* 2010;85(6):403-8.

69. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood*. 2014;124(26):3850-7; quiz 4004.
70. DeBaun MR. Hydroxyurea therapy contributes to infertility in adult men with sickle cell disease: a review. *Expert review of hematology*. 2014;7(6):767-73.
71. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Blood*. 2014;124(24):3538-43.
72. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(6):2039-45.
73. McGann PT, Howard TA, Flanagan JM, Lahti JM, Ware RE. Chromosome damage and repair in children with sickle cell anaemia and long-term hydroxycarbamide exposure. *Br J Haematol*. 2011;154(1):134-40.
74. Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 2010;17(2):143-53.
75. Pellegrini N, Miglio C, Del Rio D, Salvatore S, Serafini M, Brighenti F. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009;60(sup2):12-22.
76. Ratnam DV, Ankola D, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MR. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of controlled release*. 2006;113(3):189-207.
77. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the Comet assay. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2009;681(1):51-67.
78. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):331-6.
79. Kehrer JP. Free radicals in biology: sources, reactivities, and roles in the etiology of human diseases. *Natural antioxidants in human health and disease*. 1994:25-62.

80. Demir AY, Metin A. Akne Vulgaris ve Oksidatif Stres. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2011;21(2):75-82.
81. Kılınç K. Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002;33(2):110-8.
82. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):S23-S30.
83. MERCAN U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2004;15(1):91-6.
84. Antmen Ş. Beta talasemide oksidatif stres. *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana*. 2005.
85. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
86. KAVAS GÖ. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1989;9(1):1-8.
87. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1).
88. Davies K, Delsignore M, Lin S. Protein damage and degradation by oxygen radicals. II. Modification of amino acids. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262(20):9902-7.
89. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(11):4405-9.
90. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free radical biology and medicine*. 1995;18(6):1033-77.
91. Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(41):25409-12.

92. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(12):747-52.
93. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
94. Cheeseman K, Slater T. An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*. 1993;49(3):481-93.
95. Halliwell B. Oxygen radicals: a commonsense look at their nature and medical importance. *Medical biology*. 1984;62(2):71.
96. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*. 2001;31(11):1287-312.
97. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;2(3).
98. Henle ES, Linn S. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(31):19095-8.
99. Ryter SW, Tyrrell RM. Singlet molecular oxygen (1O_2): a possible effector of eukaryotic gene expression. *Free radical biology and medicine*. 1998;24(9):1520-34.
100. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995;1.
101. Aydemir B, SARI EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*. 2009;2(2):56-60.
102. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annual review of genomics and human genetics*. 2000;1(1):75-98.
103. Che J, Yang J, Zhao B, Zhang G, Wang L, Peng S, et al. The Effect of Abnormal Iron Metabolism on Osteoporosis. *Biological trace element research*. 2019:1-13.

104. Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nature Reviews Genetics*. 2000;1(3):208.
105. Kappas A, Drummond GS, Galbraith RA. Prolonged clinical use of a heme oxygenase inhibitor: hematological evidence for an inducible but reversible iron-deficiency state. *Pediatrics*. 1993;91(3):537-9.
106. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*. 1997;388(6641):482.
107. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood*. 1999;93(12):4406-17.
108. Vulpe CD, Kuo Y-M, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephhaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature genetics*. 1999;21(2):195.
109. Li L, Vulpe CD, Kaplan J. Functional studies of hephaestin in yeast: evidence for multicopper oxidase activity in the endocytic pathway. *Biochemical Journal*. 2003;375(3):793-8.
110. Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(4-5):313-27.
111. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1261-76.
112. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, Sjöström M, Diaz L, Stehle P, et al. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(3):340.
113. Andrews NC, Bridges K. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. *Nathan Oski's Hematol Infancy Child*. 1998;5:423-61.

114. Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Viteri FE. Both iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *The Journal of nutrition*. 2000;130(3):621-8.
115. Walter PB, Knutson MD, Paler-Martinez A, Lee S, Xu Y, Viteri FE, et al. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2002;99(4):2264-9.
116. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*: Elsevier; 2005.
117. Evans G. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiological reviews*. 1973;53(3):535-70.
118. Danks D. Copper deficiency in humans. *Annual review of nutrition*. 1988;8(1):235-57.
119. Coulson W, Weissman N, Carnes W. Cardiovascular studies on copper-deficient swine. 7. Mechanical properties of aortic and dermal collagen. *Laboratory Investigation*. 1965;14:303-9.
120. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Current drug metabolism*. 2012;13(3):237-50.
121. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(5):952S-9S.
122. Grace N, Lee J. Effect of Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, and Zn supplementation on the elemental content of soft tissues and bone in sheep grazing ryegrass/white clover pasture. *New Zealand Journal of Agricultural Research*. 1990;33(4):635-47.
123. Mateo M, Bustamante J, Quiros J, Manchado O. A study of the metabolism of zinc its metalloenzymes in diabetes mellitus. *Biomedicine/[publiee pour l'AAICIG]*. 1975;23(4):134-6.
124. King J, Cousins R. Zinc. *Modern Nutrition in Health and Disease*, ed Shilis ME. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore); 2014.

125. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *The American journal of physiology*. 1989;256(1 Pt 1):G87-91.
126. Whitney E, Rolfes S. *Understanding Nutrition*. 10th Edn., Thomson. Wadsworth Publishing Company, Belmont, CA; 2005.
127. Hempe JM, Cousins RJ. Cysteine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(21):9671-4.
128. O'Dell BL. Cysteine-rich intestinal protein (CRIP): a new intestinal zinc transport protein. *Nutrition reviews*. 1992;50(8):232-3.
129. Beyersmann D. Homeostasis and cellular functions of zinc. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. 2002;33(12):764-9.
130. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International journal of dermatology*. 2002;41(9):606-11.
131. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. 2019;11(10).
132. Safaralizadeh R, Kardar G, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. *Nutrition Journal*. 2005;4(1):32.
133. Whanger P. Selenium and its relationship to cancer: an update. *British journal of nutrition*. 2004;91(1):11-28.
134. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *The lancet*. 2000;356(9225):233-41.
135. Brown KM, Arthur J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition*. 2001;4(2b):593-9.

136. Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxidants & redox signaling*. 2005;7(11-12):1715-27.
137. Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(18):1756-60.
138. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *Journal of cardiovascular risk*. 1996;3(1):42-7.
139. Kielczykowska M, Kocot J, Pazdzior M, Musik I. Selenium - a fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2018;27(2):245-55.
140. Eken A. rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2017.
141. Yağci R, Özyurt H, Akbaş A, Aydın B, Özlük E, Ekşioğlu M, et al. Behçet Hastalığında Toplam Antioksidan Kapasite, Toplam Oksidan Durum ve Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri. *Retina-Vitreous/Journal of Retina-Vitreous*. 2007;15(4).
142. Bhagat S, Thakur AS. Influence of beta-Globin Haplotypes on Oxidative Stress, Antioxidant Capacity and Inflammation in Sickle Cell Patients of Chhattisgarh. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2019;34(2):201-6.
143. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1070-4.
144. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CL, et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;26(7-8):892-904.
145. Gizi A, Papassotiriou I, Apostolakou F, Lazaropoulou C, Papastamataki M, Kanavaki I, et al. Assessment of oxidative stress in patients with sickle cell

- disease: The glutathione system and the oxidant–antioxidant status. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011;46(3):220-5.
146. Baliga S, Chaudhary M, Bhat SS, Bhatiya P, Thosar N, Bhansali P. Determination of total antioxidant capacity of saliva in sickle cell anemic patients—A cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2017;35(1):14.
147. Biswal S, Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Parida P, Pal A. Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. *Hematology*. 2019;24(1):1-9.
148. Ajibola KA, Adedokun KA. Assessment of iron status and interplay between lipid peroxidation and antioxidant capacity in common hemoglobin variants in Osun State, southwestern Nigeria. 2019;35(6):358-64.
149. Hasanato R. Alterations in serum levels of copper, zinc, and selenium among children with sickle cell anemia. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(5):1287-91.
150. Koncic MZ, Barbaric M, Perkovic I, Zorc B. Antiradical, chelating and antioxidant activities of hydroxamic acids and hydroxyureas. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2011;16(8):6232-42.
151. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1317-22.
152. Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF, Castro OL, Smith WR, Waclawiw MA. Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: effects on hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home. *Journal of pain and symptom management*. 2010;40(6):870-82.

153. Adekile AD, Gupta R, Al-Khayat A, Mohammed A, Atyani S, Thomas D. Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(2):e27503.
154. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Petitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Annals of internal medicine*. 1998;128(1):29-32.
155. Kosaryan M, Zadeh MF, Shahi VK. The bone density of thalassemic patients of Boo Ali Sina Hospital, Sari, Iran in 2002 does hydroxyurea help? *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2004;2 Suppl 2:303-6.
156. Ofakunrin AOD, Oguiche S, Adekola K, Okpe ES, Afolaranmi TO, Diaku-Akinwumi IN, et al. Effectiveness and Safety of Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Anaemia Children in Jos, North Central Nigeria. *Journal of tropical pediatrics*. 2019.
157. Opoka RO, Hume HA, Latham TS, Lane A, Williams O, Tymon J, et al. Hydroxyurea to lower TCD velocities and prevent primary stroke: the Uganda NOHARM sickle cell anemia cohort. *Haematologica*. 2019.
158. Lobo CL, Pinto JF, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;161(6):852-60.
159. Antwi-Boasiako C, Dankwah GB, Aryee R, Hayfron-Benjamin C, Doku A, N'guessan BB, et al. Serum Iron Levels and Copper-to-Zinc Ratio in Sickle Cell Disease. *Medicina*. 2019;55(5):180.
160. Ansari SH, Shamsi TS, Ashraf M, Perveen K, Farzana T, Bohray M, et al. Efficacy of hydroxyurea in providing transfusion independence in beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(5):339-43.
161. Italia K, Colah R, Ghosh K. Hydroxyurea could be a good clinically relevant iron chelator. *PloS one*. 2013;8(12):e82928.

162. Konstantinou E, Pashalidis I, Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Interactions of hydroxycarbamide (hydroxyurea) with iron and copper: implications on toxicity and therapeutic strategies. *Hemoglobin*. 2011;35(3):237-46.
163. Pellegrini Braga JA, Kerbauy J, Fisberg M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 1995;45(3):198-203.
164. Wasnik RR, Akarte NR. Evaluation of Serum Zinc and Antioxidant Vitamins in Adolescent Homozygous Sickle Cell Patients in Wardha, District of Central India. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(8):Bc01-bc3.
165. Delesderrier E, Cople-Rodrigues CS, Omena J, Kneip Fleury M. Selenium Status and Hemolysis in Sickle Cell Disease Patients. 2019;11(9).
166. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmailzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(10):1235-42.
167. Torres Lde S, da Silva DG, Belini Junior E, de Almeida EA, Lobo CL, Cancado RD, et al. The influence of hydroxyurea on oxidative stress in sickle cell anemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2012;34(6):421-5.
168. Belini Junior E, da Silva DG, Torres Lde S, de Almeida EA, Cancado RD, Chiattonne C, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in sickle cell anaemia patients receiving different treatments and medications for different periods of time. *Annals of hematology*. 2012;91(4):479-89.

8. ÖZGEÇMİŞ

27 Ağustos 1989 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdum. İlkokulu Cemil Şükrü Çolakoğlu İlkokulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2003-2007 yılları arasında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ankara Ufuk Üniversitesi'nde 2008 yılında tıp eğitimime başladım. Tıp fakültesinden 2014 yılında mezun oldum ve 01.03.2016 tarihinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. 27.12.2017 tarihinde 2014 Eylül TUS'unun (Tıpta Uzmanlık Sınavı) yeniden açıklanması sebebiyle Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesini tercih ederek görevime başladım ve buradaki görevime halen devam etmekteyim.