



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

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA VOLBRAİN  
YÖNTEMİ İLE BEYİN VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN  
BİYOKİMYASAL İSKEMİK BELİRTEÇLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI  
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu DÜZEL ASIG  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr.Öğr.Üyesi Gülen BURAKGAZİ**

**HATAY-2019**

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

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA VOLBRAİN  
YÖNTEMİ İLE BEYİN VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN  
BİYOKİMYASAL İSKEMİK BELİRTEÇLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu DÜZEL ASIG  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Dr. Öğr. Üyesi Gülen BURAKGAZİ**

**Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından 19.U.003 proje numarası ile desteklenmiştir**

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA VOLBRAİN YÖNTEMİ  
İLE BEYİN VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN BİYOKİMYASAL İSKEMİK  
BELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Burcu DÜZEL ASIG**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Dr.....

Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Dr.....

Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1 .....

2 .....

3 .....

# I. İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| I. İÇİNDEKİLER .....  | III  |
| II. TABLO LİSTESİ.....  | V    |
| III. ŞEKİL LİSTESİ.....   | VI   |
| IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ.....   | VIII |
| V. TEŞEKKÜR .....   | X    |
| VI. ÖZET .....  | XI   |
| VII. ABSTRACT.....  | XIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....   | 3    |
| 2.1 Orak Hücre Hastalığı.....   | 3    |
| 2.1.1 Tanım .....   | 3    |
| 2.1.2 Epidemiyoloji.....  | 4    |
| 2.1.3 Patofizyoloji.....  | 5    |
| 2.1.4 Klinik.....   | 7    |
| 2.1.4.1 Akut komplikasyonlar .....  | 7    |
| 2.1.4.2 Kronik komplikasyonlar .....  | 13   |
| 2.1.5 Tanı.....   | 18   |
| 2.1.6 Tedavi.....   | 19   |
| 2.1.6.1 Transfüzyon tedavisi.....   | 19   |
| 2.1.6.2 Hidroksikarbamid (hidroksiüre )tedavisi .....   | 20   |
| 2.1.6.3 Glutamin .....  | 21   |
| 2.1.6.4 Kök hücre nakli.....  | 21   |
| 2.1.6.5.Gen terapisi.....   | 21   |
| 2.2 Biyokimyasal belirteçler (NSE (Nöron spesifik enolaz), S100B( calcium-binding protein B ), Periostin, P-GFAP(glial fibrillary acidic protein) ve TGF β1(transforming growth factor-beta ))..... | 21   |
| 2.2.1 NSE.....  | 22   |
| 2.2.2 S100B.....  | 22   |
| 2.2.3 Periostin .....   | 23   |
| 2.2.4 P-GFAP.....   | 23   |
| 2.2.5 TGF- β1 .....   | 24   |

|  |    |
|--|----|
| 2.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve volum MRG.....                                  | 25 |
| 2.4 Orak hücre anemisi ve beyin volum değişiklikleri.....                                  | 31 |
| 2.5 Normal beyin yapıları fizyoloji, gros anatomi ve görüntüleme anatomisi.....            | 31 |
| 2.5.1 Beyin (serebrum).....  | 31 |
| 2.5.1.1 Lobar yapılar (frontal, paryetal, temporal, oksipital).....                        | 33 |
| 2.5.1.2 İnterhemisferik bağlantılar (korpus kallosum,anterior ve posterior kommissur)..... | 35 |
| 2.5.1.3 Bazal ganglionlar ve talamus.....  | 35 |
| 2.5.2 Beyin sapı.....  | 40 |
| 2.5.3 Serebellum.....  | 41 |
| 3.GEREÇ VEYÖNTEM.....  | 42 |
| 3.1 Hastalar ve çalışma planı.....   | 42 |
| 3.2 Numunelerin toplanması ve hazırlanması.....  | 42 |
| 3.2.1. Kullanılan cihazlar.....  | 43 |
| 3.2.2 Rutin biyokimyasal analizler.....  | 43 |
| 3.2.3ELİSA ölçümleri.....  | 43 |
| 3.2.3.1 TGF $\beta$ 1 ölçümü.....  | 43 |
| 3.2.3.2 Periostin ölçümü.....  | 43 |
| 3.2.3.3 S100B ölçümü.....  | 44 |
| 3.2.3.4 NSE ölçümü.....  | 44 |
| 3.2.3.5 GFAP ölçümü.....   | 44 |
| 3.3Manyetik rezonans görüntüleme ve volum MRG.....   | 44 |
| 3.4 İstatistiksel analiz.....  | 45 |
| 4.BULGULAR.....  | 47 |
| 4.1 Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi.....                                      | 47 |
| 4.2 Volumetrik MRG bulgularının değerlendirilmesi.....                                     | 51 |
| 5.TARTIŞMA.....  | 61 |
| 6.SONUÇ.....   | 71 |
| 7. KAYNAKLAR.....  | 72 |
| 8. EK-1.....   | 83 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ.....   | 86 |

## II. TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> OHA’da SVO riski ile ilişkili klinik, biyokimyasal ve radyolojik faktörler..... | 10 |
| <b>Tablo 2</b> Ateşi olan OHA’lı hastalarda hastaneye yatış endikasyonları.....                 | 13 |
| <b>Tablo 3.</b> OHA’lı hastalarda böbrek tutulum spektrumu.....                                 | 19 |
| <b>Tablo 4.</b> OHA’lı hastalarda transfüzyon endikasyonları.....                               | 22 |
| <b>Tablo 5.</b> OHA’lı hastalarda hidroksiüre tedavisi endikasyonları.....                      | 23 |
| <b>Tablo 6.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait hemogram parametreleri.....                     | 57 |
| <b>Tablo 7.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimya parametreleri.....                    | 58 |
| <b>Tablo 8.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait biyobelirteç parametreleri.....                 | 61 |
| <b>Tablo 9.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait hacim değeri ile volbrain parametreleri....     | 64 |
| <b>Tablo 10.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait % değeri ile volbrain parametreleri.....       | 69 |

### III. ŞEKİL LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. OHA patofizyolojik algoritması.....                                 | 4  |
| Şekil 2. OHA'nın dünya üzerinde dağılımı.....                                | 5  |
| Şekil 3. RBC'ler ve diğer enflamatuar mediatörler endotelin aktivasyonu..... | 6  |
| Şekil 4. OHA'da mikroskopik bulgular.....                                    | 7  |
| Şekil 5. OHA'lı hasta periferik yayma örneği.....                            | 26 |
| Şekil 6. Çeşitli yöntemlerle talamus manuel segmentasyon yöntemleri.....     | 30 |
| Şekil 7. Gri ve beyaz cevher MRG görüntüsü.....                              | 35 |
| Şekil 8. Beyin T1A MRG görüntüsü.....  | 36 |
| Şekil 9. Beyin T2A MRG görüntüsü.....  | 37 |
| Şekil 10. Frontal lob anatomisi.....   | 38 |
| Şekil 11. Paryetal lob anatomisi.....  | 39 |
| Şekil 12. Temporal lob anatomisi.....  | 40 |
| Şekil 13. Korpus kallosum anatomisi.....                                     | 41 |
| Şekil 14. Bazal ganglion şekilsel anatomisi.....                             | 42 |
| Şekil 15. Bazal ganglionlar T1A görüntüsü.....                               | 43 |
| Şekil 16. Bazal ganglionlar T2 görüntüsü.....                                | 44 |
| Şekil 17. Kaudat nükleus MRG anatomisi.....                                  | 45 |
| Şekil 18. Putamen MRG anatomisi.....   | 45 |
| Şekil 19. Globus pallidus MRG anatomisi.....                                 | 46 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 20.</b> Talamus MRG anatomisi.....  | 47 |
| <b>Şekil 21.</b> Beyin sapı MRG anatomisi.....   | 48 |
| <b>Şekil 22.</b> Serebellum MRG anatomisi.....   | 49 |
| <b>Şekil 23.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında TGF $\beta$ 1 karşılaştırma grafiği.....                         | 59 |
| <b>Şekil 24.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında S100B karşılaştırma grafiği.....                                 | 59 |
| <b>Şekil 25.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında P-GFAP karşılaştırma grafiği.....                                | 60 |
| <b>Şekil 26.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında Periostin karşılaştırma grafiği.....                             | 60 |
| <b>Şekil 27.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında NSE karşılaştırma grafiği.....                                   | 61 |
| <b>Şekil 28.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında beyaz cevher volumu ( $\text{cm}^3$ ) karşılaştırma grafiği..... | 63 |
| <b>Şekil 29.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında BOS volumu ( $\text{cm}^3$ ) karşılaştırma grafiği.....          | 63 |
| <b>Şekil 30.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında toplam beyin volümü (%) karşılaştırma grafiği.....               | 65 |
| <b>Şekil 31.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında sağ kaudat nükleus volümü (%) karşılaştırma grafiği.....         | 66 |
| <b>Şekil 32.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında globus pallidus volümü (%) karşılaştırma grafiği.....            | 66 |
| <b>Şekil 33.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında hipokampus volümü (%) karşılaştırma grafiği.....                 | 67 |
| <b>Şekil 34.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında amigdala volümü (%) karşılaştırma grafiği.....                   | 67 |
| <b>Şekil 35.</b> Kontrol ve hasta grupları arasında sol nükleus accumbens volümü (%) karşılaştırma grafiği.....      | 68 |



#### IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ALT</b>    | : Alanin tranaminaz  |
| <b>AST</b>    | : Aspartat transaminaz   |
| <b>BOS</b>    | : Beyin omurilik sıvısı  |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı tomografi   |
| <b>BUN</b>    | : Blood urea nitrogen  |
| <b>Ca</b>     | : Kalsiyum   |
| <b>Cr</b>     | : Kreatinin  |
| <b>CRP</b>    | : C- reaktif protein   |
| <b>CSSCD</b>  | :Cooperative study of sickle cell disease                          |
| <b>EBH</b>    | : Erken beyin hasarı   |
| <b>Fe</b>     | : Serum demir  |
| <b>G6PD</b>   | : Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz                                     |
| <b>GBH</b>    | : Gecikmiş beyin hasarı  |
| <b>GFR</b>    | : Glomerüler filtrasyon hızı                                       |
| <b>Glu</b>    | : Glutamik asit  |
| <b>Hb</b>     | : Hemoglobin   |
| <b>HbA</b>    | : HemoglobinA  |
| <b>HbF</b>    | : Hemoglobin F   |
| <b>HbS</b>    | : HemoglobinS  |
| <b>HMKÜTF</b> | : Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi |
| <b>K</b>      | : Potasyum   |
| <b>LDH</b>    | : Laktat dehidrogenaz  |
| <b>MCA</b>    | : Orta serebral arter  |
| <b>MCH</b>    | : Mean corpuscular hemoglobin                                      |
| <b>MCV</b>    | : Mean corpuscular volum   |
| <b>MGUS</b>   | : Monoclonal gammopathy of undetermined significance               |
| <b>MRG</b>    | : Magnetik Rezonans Görüntüleme                                    |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik rezonans görüntüleme                                    |

|                                |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Na</b>                      | : Sodyum                            |
| <b>NSE</b>                     | : Neuron spesifik enolaz            |
| <b>OHA</b>                     | : Orak Hücre Hastalığı              |
| <b>P- GFAP</b>                 | : Glial fibrillary acidic protein   |
| <b>PHT</b>                     | : Pulmoner hipertansyon             |
| <b>Rbc</b>                     | : Red blood cell                    |
| <b>S100B</b>                   | : S100 calcium-binding protein B    |
| <b>SAK</b>                     | : Subaraknoid kanama                |
| <b>SCD</b>                     | : Sickle Cell Disease               |
| <b>SDBK</b>                    | : Serum demir bağlama kapasitesi    |
| <b>SI</b>                      | : Serebral infarct                  |
| <b>SSS</b>                     | : Santral sinir sistemi             |
| <b>SVO</b>                     | : Serebrovasküler olaylar           |
| <b>TAMV</b>                    | : Trans arterial mean velocity      |
| <b>TE</b>                      | : The echo time                     |
| <b>TGF <math>\beta</math>1</b> | : Transforming growth factor beta 1 |
| <b>TİA</b>                     | : Transiskemik atak                 |
| <b>TKD</b>                     | : Transkraniyal doppler             |
| <b>TR</b>                      | : The repetition time               |
| <b>Val</b>                     | : Valin                             |
| <b>WBC</b>                     | : White blood cell                  |

## V.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde emek ve desteklerini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Sinem KARAZİNCİR olmak üzere tüm hocalarıma, Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden sürekli faydalandığım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülen BURAKGAZİ'ye

Tez sürem boyunca her daim sorularımı yanıtlayan kıymetli vaktini bana ayıran

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN 'a

Asistanlık sürecim boyunca başta Ayça SEYFETTİN olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün Arş. Gör. Dr arkadaşlarıma

Beni büyütüp bugünlere getiren canım annem, babam ve kardeşlerime

Varlığıyla beni tamamlayan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, beni ben yapan sevgili eşim Hasan Cıvan ASIG'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

**Dr. Burcu DÜZEL ASIG**

## VI. ÖZET

### **Orak Hücre Anemili Hastalarda Volbrain Yöntemi İle Beyin Volüm Ölçümünün Biyokimyasal İskemik Belirteçlerle Karşılaştırılması**

**Amaç:** Çalışmamızda orak hücre anemisi hastalarında volbrain yöntemi ile beyin volum ölçümü yapıp hastaların biyokimyasal iskemik belirteçlerle kıyaslanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dahiliye-Hematoloji polikliniğine başvuran, 30 orak hücre anemili krizsiz hasta ile bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahiledildi. Hastalardan sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne 8 ml kan alındı. Alınan kanlarda TGF  $\beta$ 1, S100B, GFAP, Periostin ve NSE biyobelirteçleri çalışıldı. T1A ince kesit sekansını içeren kontrastız beyin MRG yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından Periostin ve NSE ( $p<0.001$ ) değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir. Yapılan volum MRG'de hasta ve kontrol grubunda beyaz cevher, beyin omurilik sıvısı, total beyin volumu ve sağ serebral hemisfer değerleri arasında çok yüksek düzeyde ( $p<0.001$ ) total serebral hemisferlerde ( $p=0.001$ ) ve sol serebral hemisferde ( $p=0.002$ ) yüksek düzeyde, bilateral amigdala ( $p=0.012$ ), sol globus pallidus ( $p=0.022$ ), total globus pallidus ( $p=0.024$ ), sağ hipokampus ( $p=0.025$ ), bilateral hipokampus ( $p=0.026$ ), sol hipokampus ( $p=0.035$ ), sol amigdala ( $p=0.037$ ), sol nükleus akkumbens ( $p=0.039$ ) ve sağ kaudat nükleus ( $p=0.048$ ) değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir.

**Sonuç:** Orak hücre anemisi hastalığında volbrain yöntemi ile beyin volum hesabı, NSE ve Periostin ölçümü literatürde ilk defa bizim çalışmamızda yapılmıştır. Çalışmamızda OHA hastalarında kontrol grubuna kıyasla konvansiyonel MRG ile saptanamayan beyin volüm değişiklikleri nicelikel olarak saptamıştır. Konvansiyonel MRG'nin normal olması durumunda bile anormal sonuçları bulunan volum MRG OHA'nın nörolojik komplikasyonlarıntakibinde konvansiyonel MRG'nin yerini

alabilir. Ayrıca; değerlendirilen biyobelirteçlerden bazılarının birbirleriyle ve beyin bazı alt birim volumleri ile korelasyonu olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Orak hücre anemisi, beyin volüm ölçümü, volbrain, TGF $\beta$ 1, S100B, GFAP, Periostin, NSE



## VII. ABSTRACT

### **Comparison of Brain Volume Measurements Obtained by Volbrain System with Biochemical Ischemic Markers in Patients with Sickle Cell Anemia.**

**Background and aim:** The aim of this study was to be assure brain volume by volbrain method in SCA patients and to compare the with biochemical ischemic markers.

**Material and method:** Thirty patients with sickle cell anemia and thirty healthy individuals with age and gender match who admitted to the Hematology Clinic of Hatay Mustafa Kemal University Research Hospital were included in the study. 8 ml of blood samples were obtained from the participants and the samples were stored in yellow-cap biochemistry tubes. TGF  $\beta$ 1, S100B, GFAP, Periostin and NSE biomarkers were measured in bloodsamples. Non-contrast brain magnetic resonance imaging including the T1W thin section sequence was performed.

**Results:** Significant statistical differences were observed for Periostin and NSE ( $p < 0.001$ ) values in the patients and control groups. Involumetric MR imaging; very high significant statistical differences ( $p < 0.001$ ) were observed between the patient and control groups for whitematter, cerebrospinalfluid, total brain volume and right cerebral hemisphere values. For bilateral amygdala ( $p = 0.012$ ), left globus pallidus ( $p = 0.022$ ), total globus pallidus ( $p = 0.024$ ), right hippocampus ( $p = 0.025$ ), bilateral hippocampus ( $p = 0.026$ ), left hippocampus ( $p = 0.035$ ) left amygdala ( $p = 0.035$ ), nucleus incumbent ( $p = 0.039$ ) and right caudate nucleus ( $p = 0.048$ ) values significant statistical differences were observed.

**Conclusion:** In this study, brain volume measurement by volbrain method and NSE and Periostin levels were evaluated for the first time in patients with sickle cell anemia. In our study, brain volume changes that were not detected by conventional MRI in SCA patients were determined quantitatively. In the future, because it can detect abnormal findings that cannot be detected on conventional MR imaging; In monitoring neurological complications of sickle cell anemia patients,

volume MRI may replace conventional MRI. In addition, some of the biomarkers evaluated were correlated with each other and some subunit volumes of the brain.

**Keywords:** Sickle cell anemia, Brain volume measurement, Volbrain, TGF  $\beta$ 1, S100B, GFAP, Periostin, NSE.







## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada günümüze dek yaklaşık 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunların yaklaşık %60'ı klinik olarak önemlidir. Anormal hemoglobinlerin %90'ı alfa, beta, delta veya gama zincirindeki tek aminoasit değişikliklerinden oluşur. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığı %5.1, olup; yaklaşık 266 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Halk sağlığı problemi olan anormal hemoglobinlerin başta gelenleri HbS, HbE, HbD, HbC ve HbO-Arab'dır (1). Orak Hücre Anemisi (OHA), ilk defa 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında bir hemolitik anemili hastasının periferik yaymasında orak hücrelerin tespit edilmesiyle tanımlanmıştır. Hastanın periferik yaymasında orak hücreler yanında çekirdekli eritrositlerin görülmesi, ayrıca ağır anemi, kardiyomegali, sarılık ve lökositöz bulguları saptanmıştır (2). Taşıyıcı sıklığı %8-10, hasta sayısı ise 50.000 civarındadır. Ayrıca Karaibler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi(Türkiye, Yunanistan, İtalya), Orta-Doğu ve Hindistan bölgesinde sık görülür. Türkiye'de hemoglobinopatiler ile ilgili öncü çalışmalar, Muzaffer Aksoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde yapılmıştır. 2010'lu yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik, moleküler çalışmalar yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 civarındadır (3) .

OHA hastalığının önemli komplikasyonlarından biri santral sinir sistemi tutulumudur. Hipoksi sonrasında vazokluzyonlarla seyreden bir hastalık olan orak hücre anemisinde bu durum görülebilmektedir. Kontrastsız beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerlendirmesi non invaziv, iyonizan radyasyon içermeyen kontrast madde kullanılmayan beyin dokusunun en ayrıntılı incelemesini sağlayan görüntüleme yöntemidir. T1 ağırlıklı ince kesit aksiyel imajlarla volbrain uygulamasını kullanarak beyin içerisindeki bütün anatomik yapıların ayrı ayrı volum hesabı yapılabilmektedir. Literatürde volbrain uygulamasını kullanarak bazı hastalıklarda volüm hesabı yapılmış olup orak hücre hastalarında beyin volum hesabı

yapılmamıştır. NSE (Nöron spesifik enolaz), S100B (calcium-binding protein B), Periostin, P-GFAP (glial fibrillary acidic protein) ve TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor-beta) gibi iskemi ve enfarkt ile artan biyokimyasal belirteçler yapılan çalışmalarda orak hücre anemisinin serebral (beyin) tutulumu ve vasklüopati (damar hastalığı) ile de uyumluluk göstermektedir. Daha önce bir serebrovasküler olay öyküsü bulunmayan ve kriz geçirmemiş orak hücre anemili hastalarda; henüz herhangi bir bulgunun ortaya çıkmadığı dönemde; beyin hacim ölçümlerinde bir azalmanın varlığının saptanması ve azalmanın hangi anatomik lokalizasyonda olduğunun tespit edilmesi hastanın prognozu hakkında bilgi verebilir.

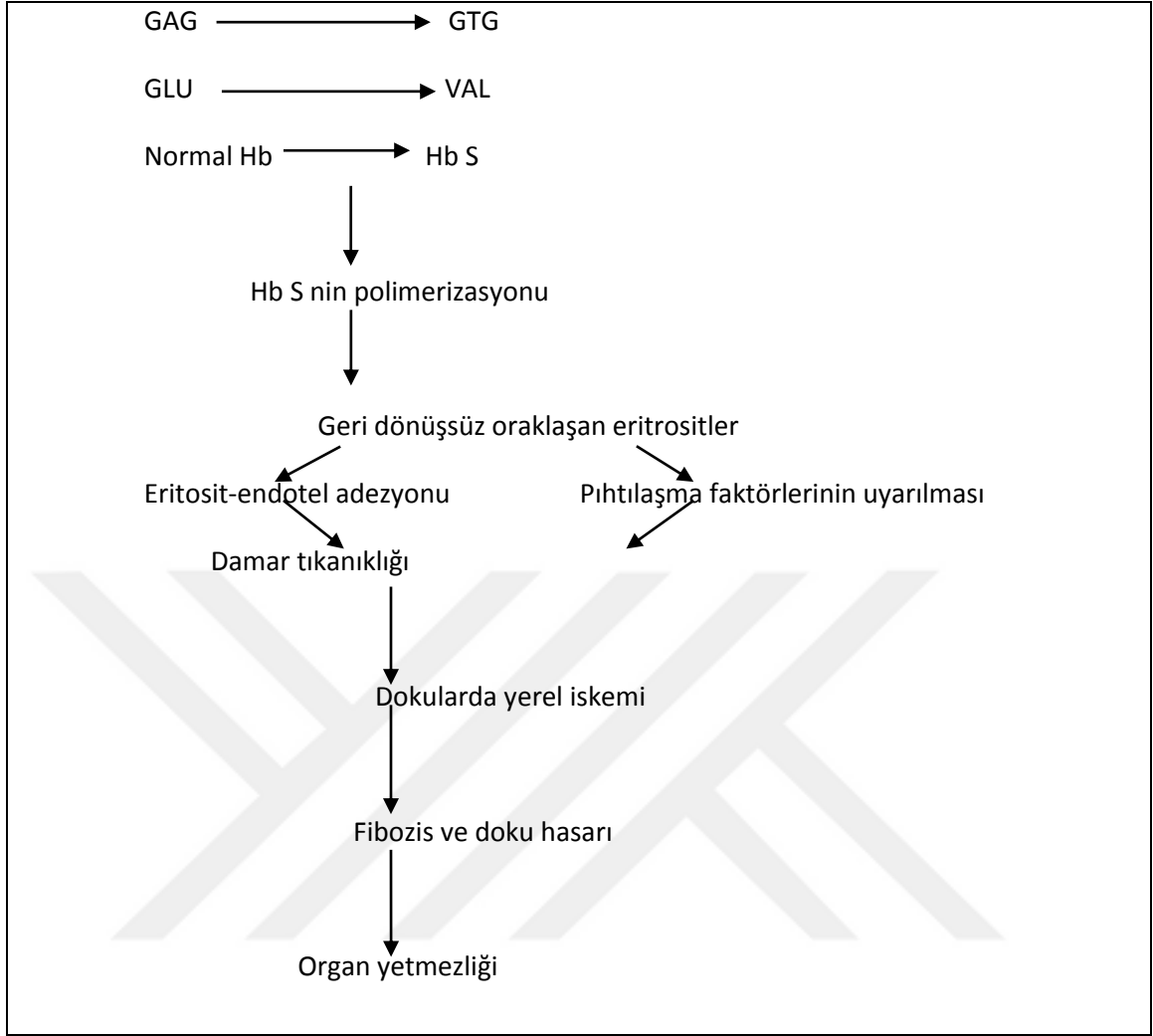
Çalışmamızda OHA hastalarında beyin volum ölçümü yapıp hastaların biyokimyasal iskemik belirteçlerle kıyaslanması amaçlanmıştır. Bu nedenle Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı polikliniği tarafından takipli herhangi bir şikayeti olmayan, son 3 ay içerisinde kan transfüzyonu almamış, krizde olmayan, konvansiyonel beyin MR bulguları normal olan, serebrovasküler olay öyküsü olmayan erişkin hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Orak Hücre Hastalığı

#### 2.1.1 Tanım

Orak hücre anemisi otozomal resesif (OR) geçiş gösteren ve yapısal gen bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Orak hücre anemisinde hemoglobin (Hb) proteininin yapısı normal insanlardan farklı olarak, anormal bir Hb tipi olan Hemoglobin S (HbS) proteindir. Orak hücre sendromları HbS ile beraber olan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Orak hücre anemisi HbS'in homozigot (HbSS) şeklini tanımlar. HbS, beta zincirinin 6.aminoasidi olan glutamin yerine valin geçmesi ile yani baz düzeyinde GAG yerine GTG gelmesi ile oluşur. Yapısal fomülü,  $\alpha_2\beta_2$  6Glu-Val, veya  $\alpha_2\beta_2^S$  veya  $\alpha_2\beta_2$  ovaldir. Taşıyıcılık formu; SA, Homozigot formu: SS, birleşik formları S-Beta, S-Alfa, S-C, S-D şeklindedir. Normal hemoglobin (Hb) yapısındaki 11. kromozomun  $\beta$  zincirinin 6. dizininde bulunan glutamik asitin (glu) yerini valinin (val) almasıyla anormal bir hemoglobin olan hemoglobin S (HbS) oluşur. HbS hemoglobin A'ya (HbA) göre daha pozitif yüklüdür, deoksijene durumlarda polimerize olur. Bu protein, oksijenli ortamda işlevini yerine getirebilirken, düşük oksijenli ortamda eritrositlerin orak şekline dönüşmesine sebebiyet verir. Bu eritrositler, özellikle küçük damarlarda staza neden olur, kümelenerek çöker. Bunun sonucundada rijit yapıli eritrositler oluşur ve mikrodamar obstrüksiyonu gelişir (4).

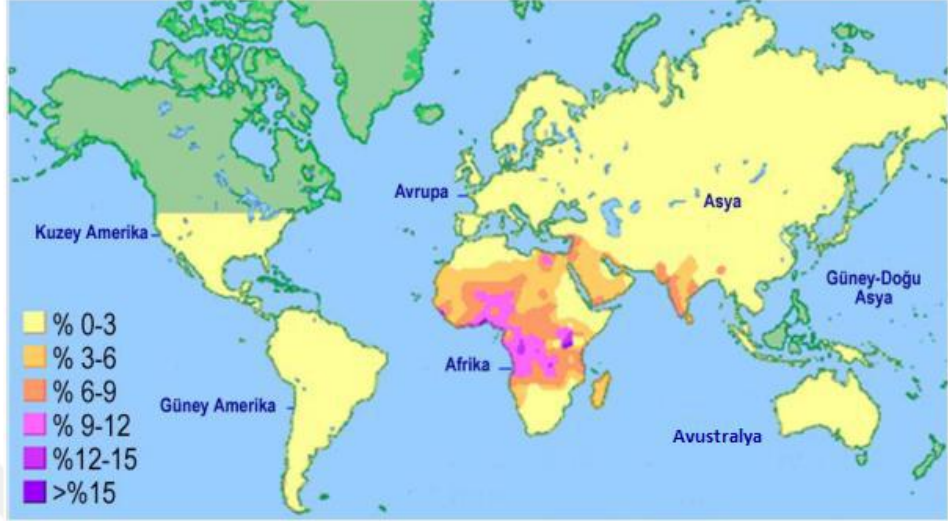


**Şekil 1. OHA patofizyolojik algoritması (5)**

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Hastalığın dünyadaki insidansını belirleyen en önemli iki etken orak hücre mutasyonunun oluşması ve sıtmaya karşı sağladığı korumadır. Sıtma hastalığının nispeten sık görüldüğü Orta Afrika ülkeleri orak hücre hastalığının en sık izlendiği coğrafyalardan biridir. İtalya'nın güney, Yunanistan'ın kuzey ve Türkiye'nin güney bölgelerini de içine alan Akdeniz komşuluğundaki ülkelerde, Sicilya, Orta Doğu ve Hindistan'da OHA ile sık olarak karşılaşmaktadır. Heryıl dünyada 250.000 bebeğin, Afrika'da ise her sene yaklaşık 130.000 bebeğin OHA ile dünyaya geldiği öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her sene yeni doğan siyahî bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı %8-10 iken; Batı Afrika'da oran %25-30'lara kadar çıkmaktadır. Türkiye'de orak hücre taşıyıcılığı sıklığı % 0.3-0.6 arasında iken, bilhassa Çukurova yöresinde bazı illerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin istatistiklerine göre taşıyıcı

sıklığının Adana'da %10, Antakya'da %10.5 ve Mersin'de %13.6 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastalığın Antalya'da %2.5, Diyarbakır'da %0.5, Muğla'da %0.5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (6).



Şekil 2. OHA'nın dünya üzerinde dağılımı (7)

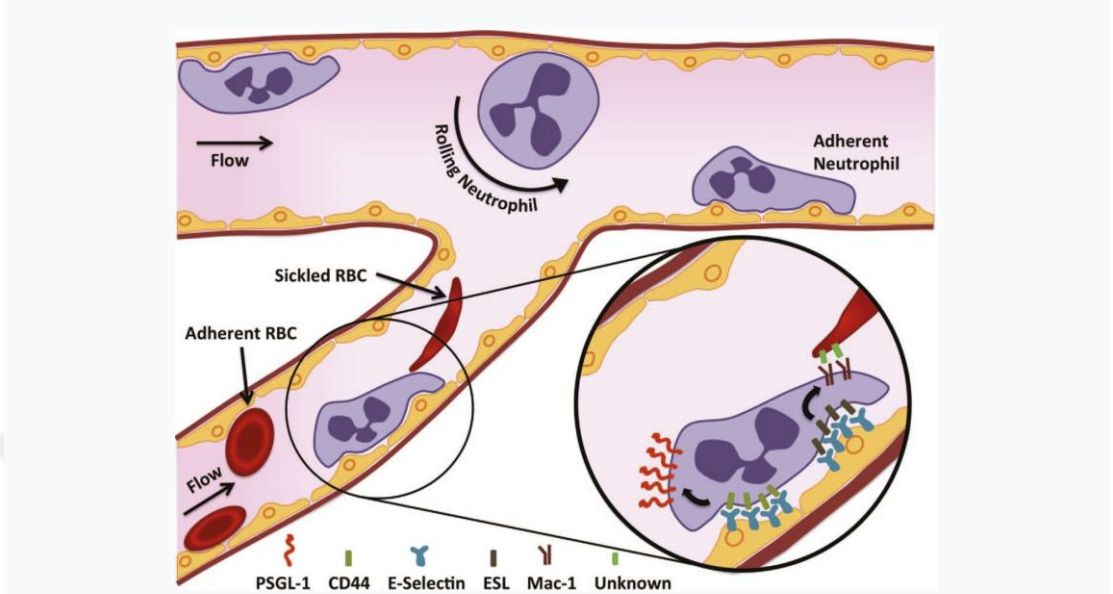
### 2.1.3 Patofizyoloji

Deoksijene orak hemoglobinin polimerizasyonu kırmızı kan hücrelerinin (RBC) reforme olabirliğinin azalmasına neden olur. Kan hücreleri arasındaki yapışkan olayların karmaşık etkileşimi sayesinde, bu değiştirilmiş eritrositler damar sistemini tıkayabilir, ağrı, hemolitik anemi, organ yaralanması ve erken ölüm gibi olayları tetikleyebilmektedir. OHA'nin moleküler temeli iyi karakterize edilmiş olsa da, vazooklüzyonu altında yatan karmaşık mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır.

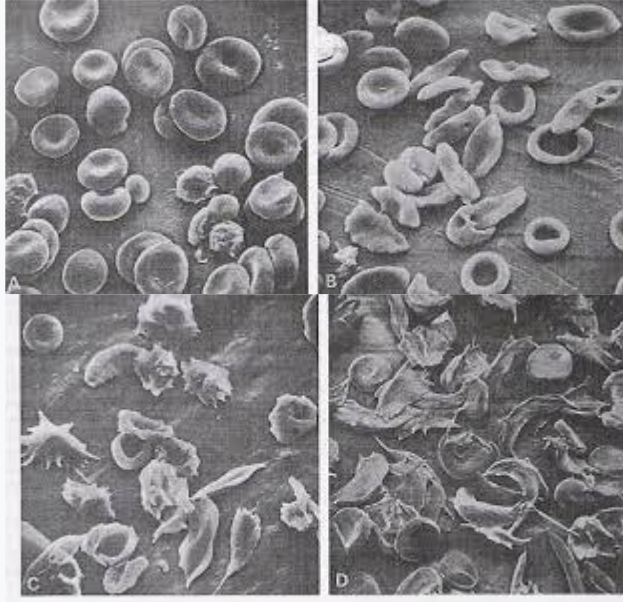
Devam eden, aralıklı mikrovasküler tıkanmalara ikincil iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidan üretimi ve lökositlerin endotele yapışmasının artması, ardından dokulara ekstrasvazyon ve son olarak da dokulara zarar verilmesi nedeniyle OHA'da kronik enflamasyon tetiklenir.

İntravasküler hemoliz, plazmada hücre serbest hemoglobinin salınması hemoglobinin endotel ile düz kas hücreleri arasındaki alanlara taşınması, plazmada

nitrik oksit tükenmesi ve subendoteliyal boşluklar, oksidatif stres ve iltihaplanmaya katkıda bulunan hemin salımı ile sonuçlanır (8).



Şekil 3. SS-RBC'ler ve diğer enflamatuar mediatörler endotelin aktivasyonunu indükler. Hasar görmüş ve uyarılmış endotel, lökositleri toplamaya hazırlanıyor. Endotel üzerindeki E-selektin, nötrofilinin ön kenarında polarize bir aktive edilmiş  $\alpha M\beta 2$  integrin (Mac-1) ekspresyonu üreten sekonder bir aktive edici sinyal dalgası oluşturur. Dolaşımdaki diskoid ve orak şekilli eritrositler bu patofizyoloji sonrasında postkapiller venüllerde venooklüzyona sebep olur (9).



Şekil 4. OHA'da mikroskopik bulgular

- Normal oksijenize kan içerisinde mikrosferosit
- Hafif şekil bozukluğu bulunan kırmızı kan hücreleri
- Hafif oksijensizlik durumunda periferi çıkıntılı kırmızı kan hücreleri
- Belirgin oksijensizlik durumunda oraklaşmış kırmızı kan hücreleri (9)

#### **2.1.4 Klinik**

Orak hücreli aneminin klinik bulguları aynı fenotipi taşıyan hastalar arasında bile büyük bir değişiklik gösterir. Bazı hastalar hiç ağrılı kriz yaşamadıkları halde, bazıları yılda 6 kereden fazla hastaneye yatmak zorunda kalabilir. Şu ana kadar hastalığın seyrini etkileyen iki genetik etmen tanımlanmıştır: HbF düzeyi ve  $\alpha$ -talasemi taşıyıcılığı. Bebeklikten sonra HbF düzeyi yüksek seyreden hastaların mortalitesi, ağrılı kriz ve cilt ülseri olma riskleri daha düşüktür. Alfa-talasemi taşıyıcılarında da felç, kolelitiazis, cilt ülseri ve priapizm riski daha düşüktür. Farklı yaşlarda değişik klinik sorunlar gözlenir (10).

##### **2.1.4.1 Akut komplikasyonlar**

###### **Akut vazo-okluzif, ağrılı olaylar**

Orak hücreli anemide kliniğe neden olan temel patofizyoloji akut, vazo-okluzif olaylardır. Mikrovasküler sistemin tıkanılığı ağrı ve inflamasyona neden olur. Orak şeklindeki eritositler dolaşıma girdiğinde endotel adezyonu sonrasında vazookluzona neden olur. Bu oklüzyon bihassa kemik iliğinde görülür ve nekrozlara yola açabilir. İnflamatuvar transmitterler aferent sinir uçlarını uyararak ağrı oluştururlar. Akut ağrılı olaylar HbF düzeyiyle ters orantılı olarak genellikle doğumdan 6 aydan sonra izlenmeye başlar. Erişkin ve adolesanlarda vertebra, sternum, kostalar ve pelvis gibi yassı kemikler tutulurken; üç yaşın altındaki çocuklarda daktilit olarak adlandırılan el ve ayak parmak tutulumları görülmektedir. Klinik ağrı, eritem ve şişlik ile prezente olabilir. Akut ağrılı krizlerin tedavisinde fizyopatogeneze yönelik kanıtlanmış bir tedavi bulunmazken şu an için tedavi semptomatik olup hidrasyon ve analjeziden ibarettir. Ağrılı krizlerin bir çoğu evde oral hidrasyon, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID), opioid-olmayan ve opioid analjeziklerle kontrol altına alınmaya çalışılabilir. Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalar poliklinikte veya acilde intravenöz hidrasyon, intravenöz veya intranusküler anti-enflamatuvar ilaçlar ve analjezikler ilaçlarla tedavi edilir. Yatan

hastaların akut göğüs tablosu gelişmesini önlemek için intensif spirometri kullanmaları önerilir. Genelde akut ağrılı krizler 3-7 gün sürerler (11).

### **Akut göğüs sendromu**

Orak hücreli anemi hastalığında ölümlerin en önde gelen ve morbiditenin 2. sıklıktaki nedeni akut göğüs sendromudur. Akut göğüs sendromunun klinik bulguları arasında göğüs ağrısı, ateş, öksürük, hipoksi, solunum sıkıntısı ve AC filminde beliren yeni lezyonlar yer alır. Hastalığı teşhisinin konulabilmesi için bütün bu bulguların aynı anda bulunması gerekmez. Özellikle görüntüleme bulguları klinik bulguların 24-48 saat gerisinden gelir. Akut göğüs sendromu çocuklarda yetişkinlere oranla 3 kat sık görülür ama erişkinlerde hastalık tablosu daha ağır seyreder. Hastaların yarısı hastaneye akut ağrı krizi ile yatırılmış hastalar arasından tespit edilir. Akut göğüs sendromunun nedenleri arasında pnömoni, in situ oraklaşmaya bağlı olarak akciğer infarktı, kemik iliğinden kaynaklanan yağ embolisi ve pulmoner emboli bulunur. Vakaların yarısından fazlasında etkenin ne olduğu bulunamazken, enfeksiyöz tabloların en önemli sebepleri arasında klamidy, mikoplazma, S. Aureus, respiratuvar sinsityal virus, S. pneumoniae, parvovirus, M. Hominis ve rinovirus gelir. Akut göğüs sendromunun önlenmesi ve tedavisinin en önemli noktalarından biri intensif spirometre kullanımınıdır. Spirometre ventilasyonu destekleyerek sendromun ilerlemesini engellenebilir. Tedavinin diğer etmenleri intravenöz antibiyotikler (hem 3. jenerasyon sefalosporin, hem de makrolid veya kinolon), oksijen, ağrı kesiciler ve transfüzyondur. Ağrı kesici ve intravenöz hidrasyona dikkat edilmeli, hastanın sıvı dengesi ve sedasyon durumu sık sık kontrol edilmelidir. Hipoksisi olan hastalarda erken transfüzyon ile olayın ilerlemesi engellenebilir. Hemoglobini yüksek olan hastalarda hipervizkoziteyi önlemek için veya basit transfüzyondan sonra hastanın klinik durumunda düzelme gözlenmezse, “exchange” transfüzyon yapmak gerekebilir. Solunum sıkıntısı olan hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaçları olabilir. Astım tanısı olan ve/veya “wheezing”i olan hastalarda bronkodilatör ve steroid kullanılabilir. Ancak steroidler orak hücreli anemideki yan etkilerinden dolayı çok dikkatli kullanılmalıdır (12, 13).



## Felç

Cooperative study of sickle cell disease (CSSCD) verilerine göre akut iskemik serebrovasküler olay (SVO) 20 yaştan küçük çocukların %11'inde, 45 yaşın altındaki yetişkinlerin de %24'ünde görülüyordu. Transkranyal Doppler (TKD) taraması ve felç riski yüksek olanların kronik transfüzyon tedavisine başlamasıyla beraber bu oran çocuklarda %2-3'e düşmüştür. SVOkliniği ile gelen hasta stabilize edilip; hemen sonra kranial tomografi ile kanama ekarte edilmelidir. Ondan sonra basit ve exchange transfüzyon yöntemleri ile HbS yüzdesi %30'un altına indirilmeye çalışılır. İlk tedavi olarak exchange transfüzyon uygulanan hastaların klinik seyirlerinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu hastalar akut dönemden sonra herhangi bir tedavi almayıp sadece klinik izleme alınırsa, yeniden felç geçirme riski %70'dir. Bunu önlemek için HbS yüzdesini %30'un altında tutacak şekilde kronik transfüzyon tedavisine başlanır. Buna rağmen hastaların %15-20'sinde felç tekrarlayabilir. Hatta bu hastalar MRG ile takip edilirse, %45'inde sessiz veya klinik beyin enfarktları olduğu görülmüştür. Transfüzyon tedavisini belli bir süre sonra durdurma çalışmaları başarısız olmuş, hastalar tekrar felç geçirmişlerdir. Günümüzde çocuklar 2 yaşından itibaren yıllık TKD taramaları ile takip edilmekte ve TKD hızı anormal olanlara (Trans arterial mean velocity(TAMV)  $\geq 200$  cm/sn) kronik transfüzyon tedavisi önerilmektedir. Transfüzyon tedavisi bu grup çocuklarda felç riskini %90 azaltmıştır (31). Transfüzyon tedavisinden sonra beyin MRA sonuçları ve TKD sonuçları normal olan çocuklarda transfüzyon tedavisi kesilince TKD hızı tekrar yükselmiş ve bazı çocuklar felç geçirmiştir. O yüzden şu anda tek önerilen tedavi kronik transfüzyondur (14, 15).

**Tablo 1. OHA’da SVO riski ile ilişkili klinik, biyokimyasal ve radyolojik faktörler**

|  |
|--|
| <b>KLİNİK</b><br>Geçici iskemik atak öyküsü<br>Bakteriyel menenjt öyküsü<br>Yakın zamanda geçirilmiş akut göğüs sendromu (2 hafta içinde)<br>Sık akut göğüs sendromu geçirme<br>Sistolik hipertansyon<br>Nokturnal hipoksemi<br>İnme öyküsü bulunan Hb SS kardeş varlığı |
| <b>LABORATUVAR</b><br>Alfa gen delesyonunun olmaması<br>Düşük düzeyde kararlı hemoglobin konsantrasyonu<br>Belirli HLA haplotipleri  |
| <b>RADYOLOJİK</b><br>Anormal transkranyal dopler ultrasonografi<br>Manyetik rezonans görüntüleme sessiz enfarkt varlığı  |

### **Priapizm**

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyonudur. Erkeklerin %5-45’inde görülür. Orak hücreli anemide ise vazooklüzyona bağlı venöz tıkanma priapizmin nedenidir. Priapizm 3 saatten uzun sürüyorsa uzun (prolonged) priapizm 3 saatten az fakat birkaç dakikadan uzun sürüyorsa kısa (stuttering) priapizm denir. Priapizm uzun sürüyorsa ürolojik acil sınıfına girer. Tedavinin amacı ağrıyı gidermek, ereksiyonu tedavi etmek ve fertilitiyi korumaktır. Hastalara priapizm başlar başlamaz, sıvı alımını arttırmaları ve oral analjezik kullanmaları, idrar

çıkarmaya çalışmaları ve ılık su ile duş yapmaları önerilir. İki saatten uzun süren durumlarda hastalar acile gitmeli ve burada intravenöz sıvı ve ağrı kesicilerle tedavi edilmelidir. 4-6 saatten uzun süren vakalarda penil aspirasyon ve korporanın 1:1.000 epinefrin ile irrigasyonu denenebilir. Bu tedaviye rağmen priapizm gerilemez ise basit veya exchange transfüzyon yapmak gerekebilir. Orak hücreli anemi, priapizm, exchange transfüzyon ve sonrasında gelişen felç sendromuna ASPEN sendromu adı verilmiştir. Tekrarlayan olgularda her gece yatmadan önce ağızdan 30 mg psödoefedrin, leuprolide enjeksiyonu (gonadotropin salgılayan hormon analogu), kronik transfüzyon tedavisi ve “shunt” ve benzeri cerrahi müdahaleler gerekebilir (16).

### **Akut hematolojik olaylar**

#### **a) Aplastik kriz**

Akut hematolojik olayların arasında en sık görülen aplastik krizdir. Bu krizlerin çoğunda etken olarak parvovirus B19 tespit edilmiş olup; klinikte ateş ile prezente olmaktadır. Parvovirus B19 kemik iliğinde direkt sitotoksik etki oluşturarak akut olarak hemoglobinin düşmesine neden olur. Tedavi, semptomatik olarak gerekiyorsa, kan transfüzyonu vermektir. Eritropoez yaklaşık 10 gün içinde kendiliğinden düzelir.

#### **b) Dalak sekestrasyonu:**

Hızlı gelişen splenomegali, hemoglobinde 2 gr/dl veya fazlası bir düşüş ve artan eritropoez klinikte ilk göze çarpan bulgulardır. Trombositopeni de görülebilir. 3 ay-5 yaş arası çocuklarda en sık izlenir. Klinik seyir mortal seyredir. Tedavisi dikkatli kan transfüzyonudur. Bazen transfüzyon sonrası dalaktaki kan tekrar dolaşıma girdiğinden genellikle transfüzyonla amaçlanan hemoglobin düzeyi 8 g/dl'nin altında olmalıdır. %50 vakada dalak sekestrasyonu tekrarlar. Uzun dönemli tedavisi kronik transfüzyon veya dalağın cerrahi olarak çıkarılmasıdır (16) .

#### **2.1.4.1.6 Enfeksiyonlar**

Orak hücreli anemide tekrarlanan vazo-oklüzyonlara sekonder dalak non fonksiyone olur. 6-12 ay arasında Howell-Jolly cisimleri, eritrosit “pit”leri periferik

yaymada izlenmeye başlar. Buna sekonder olarak kapsüllü bakteri enfeksiyon yatkinlığında artış izlenmektedir. Erken tanı, penisilin profilaksisi ve aşı sonrasında enfeksiyon sıklığı belirgin azalma göstermektedir. Ancak yine de özellikle rezistan suşlarla enfeksiyonlar görülmektedir. Bu yüzden orak hücreli anemisi olan çocuklarda ateş acil olarak tedavi edilmelidir. Bu çocuklar hemen hastaneye getirilmeli, hemogram ve kan kültürü yapılmalı ve intravenöz sefalosporin ile tedavi edilmelidir. 6 aylıktan büyük, genel durumu iyi ve enfeksiyon açısından yüksek risk taşımayan çocuklar (toksik görünüm,  $\geq 40$  °C ateş, alyuvarlar  $30000/\text{mm}^3$ , daha önce bakteriyemi geçiren çocuklar) hastaneye yatırılmadan (iki gün üstüste intravenöz seftriakson ile) da tedavi edilebilir. Konjuge pnömokok aşısı (PCV-13) ve 23-değerlikli polisakkaritkonjuge pnömokok aşısı bütün orak hücre anemili çocuklara verilmelidir. Ayrıca bu çocuklar, özellikle HbSS, HbS $\beta^0$  talasemi grupları, 2 aydan 5 yaşına kadar penisilinle profilaksi almalıdır. Orak hücreli anemide osteomyelit riski toplumun geri kalanına kıyasla yüksektir. Bunun nedeninin vazo-oklüzyon sonucu kemik iliğinde oluşan iskemi ve enfarkt olduğu düşünülmektedir. En yaygın etkenler salmonella ve stafilokoktur. Antibiyotik seçimi buna göre yapılmalıdır (17).

**Tablo 2. Ateşi olan OHA'lı hastalarda hastaneye yatış endikasyonları (18)**

|   |
|---|
| 3 yaşın altında ve ateşi 38.6 °C nin üzerinde olanlar   |
| Ateşi 40°C nin üzerinde olan tüm OHA hastaları  |
| Septik görünüm  |
| Peteşi ve purpura varlığı   |
| Hipotansiyon  |
| Santral venöz katater varlığı   |
| Geçirilmiş streptokokkus pnömonisine bağlı bakteriyemi öyküsü   |
| Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına ait belirtilerin olması                                    |
| Pulmoner komplikasyonlar  |
| Aplastik kriz   |
| Sekestrasyon krizi  |
| İnme ya da nörolojik bozukluklar  |
| Priapizm  |
| Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/\text{L}$ üzerinde veya $5 \times 10^9/\text{L}$ altında olanlar |
| Trombosit sayısının $150 \times 10^9/\text{L}$ altında olması   |
| Hemoglobin sayısında önceki dönemlere göre düşüklük   |

## 2.1.4.2 Kronik komplikasyonlar

### Büyüme ve gelişme

Orak hücreli anemi büyüme ve gelişmeyi belirgin bir şekilde kötü etkiler. Boy ve kilo bu çocuklarda yaş grubuna kıyasla belirgin düşük seyredir. Erişkinlerde ise genellikle boya oranla kiloları düşüktür. Bunun nedeninin de hızlı eritrosit dönüşümü nedeniyle artan enerji ihtiyacına bağlı olduğu düşünülmektedir. Puberte kız ve erkeklerde 2-3 yıl gecikir (19).

### Kemik ve eklemler

#### a) Osteoporoz

Osteoporoz (OP) düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik dokunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik fragilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir kemik hastalığı olarak tanımlanır. Artmış eritropoez döngüsü, artan hemoliz ve vitamin defisitleri hastalığın prognozunu kötüleştirmektedir (20).

#### b) Avasküler nekroz

Özellikle femur, humerus başı ve vertebralarda görülür (21).

#### c) Radyografik değişiklikler

OHA'da iskelet sistemi radyolojik bulgusu "balık ağzı (H vertebra)" deformitesidir. Bu durumun patofizyolojisi; verterbrasantralininvertebralarterlerdeki iskemiden dolayı yeterince kanlanamaz iken; periferlerin apofizyel arterler tarafından beslenip ve sağlam kalması olarak açıklanabilir.

### Merkezi sinir sistemi

#### a) Sessiz enfarktlar ve nörokognitif eksiklikler

Orak hücreli anemili hastaların %22'sinde sessiz beyin enfarktları (SCI) izlenebilir. Sessiz serebral infarktlar, bilinen fokal nörolojik

semptomları olmayan serebral görüntüleme çalışmalarında tanımlanan lezyonlardır; bununla birlikte, bu tür lezyonlar nörobilişsel eksikliklerle ilişkili olabilir. Bu nedenle, "sessiz bir infarkt", klinik olarak önemsiz bir durum olarak düşünülmemelidir. Serebral arteriyel stenozun SCI için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. En çok etkilenen alanlar görsel-motor bağlantı, dikkat, konsantrasyon, aritmetik, hafıza ve okumadır (22).

#### **b) Moya-moya sendromu**

Moyamoya hastalığı olarak adlandırılan fenomen ilk olarak 1955 yılında Takeuchi ve Shimizu tarafından tanımlanmıştır. Bu isim, sigara dumanı havasını andıran kollateral damarların anjiyografik görünümünün tanımlayıcısıdır. Hastalık bilinmeyen etiyojiye sahiptir. Wills poligonu ve kollateral damarlarda daralmayla seyrederek. Bunun, tunika intima'nın progresif fibrolameller kalınlaşmasının ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda TIA ve SVO geçirme riski çok yüksektir (23).

#### **Pulmoner hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyon erişkin hastaların %6-33'ünde görülür ve morbidite ve mortalitenin önemli etmenlerinden biridir. On yıldır devam eden kalıcı intravasküler hemoliz, kronik vaskülopatiye yol açar ve hastaların% ~10'unda pulmoner hipertansiyon geliştirir. Küçük pulmoner arteriyollerin progresif tıkanması, pulmoner vasküler dirençte artış, kardiyak debinin azalması ve sonunda sağ kalp yetmezliği bu komplikasyonun geliştiği birçok hastada ölüme sebep olur (24).

#### **Karaciğer ve safra kesesi**

Orak hücre anemisine sekonder gelişen hepatopati temel olarak orak hücre anemisi sürecinden (iskemi, sekestrasyon ve intrahepatik kolestaz) veya kronik hemolizden (safra kesesi taşları, kolesistit, koledokolitiazis) veya kan transfüzyonları (karaciğerde aşırı demir yükü veya viral hepatit) gibi tedavi sonucu ile ilişkili olabilir.

#### **a) Safra kesesi taşları**

Genellikle kronik hemolizle ilişkili olan safra kesesi taşları çocukluk çağında sık görülür, ancak S $\beta$ -talasemi veya HbSC hastalığı olan hastalarda daha az sıklıkta görülür.

#### **b) İntrahepatik kolestaz/hepatopati**

Safra kesesi taşlarının komplikasyonları olarak prezente olabilir.

#### **c) Hepatit**

Hastalığın kendisi veya tedavisi sonucu hepatik hasara neden olabilir.

### **Orak hücre nefropatisi**

Böbrek hastalığı, OHA'lı genç erişkin hastalarda yaygın ve ciddi bir komplikasyondur.

#### **a) Tübüler defektler**

OHA'daki böbrek hastalığı, normal kan düzeyleri olan aldosteron ve renin varlığında, idrarla asitlenme bozukluğu olan tübülopati olarak da görülebilir. Bu genellikle hiperürisemi ile ilişkili olan azalmış potasyum tübüler atılım nedeniyle hiperkalemiye neden olur. Tübülopati varlığında ACE inhibitörü kullanımı tedavide kontrendikedir.

#### **b) Hematüri**

OHA nefropatisi sıklıkla hematüri ile prezente olabilir. Hematüri ve albuminüri birlikteliği sıktır. Mikroalbuminüri genellikle proteinüriden önce gelir ve papiller nekroz nedeniyle mikroskobik hematüri ile ilişkili olabilir.

c) **Hiperfiltrasyon**

GFR çocuklukta normalden yüksektir. Yaş arttıkça normal değerlere düşer.

d) **Nefrotik sendrom**

En sık görülen patolojik bulgu glomerüler hipertrofi ve fokal segmental glomerülosklerozdur. Membranoproliferatif ve immunkompleks nefropati de görülebilir.

e) **Hipertansiyon**

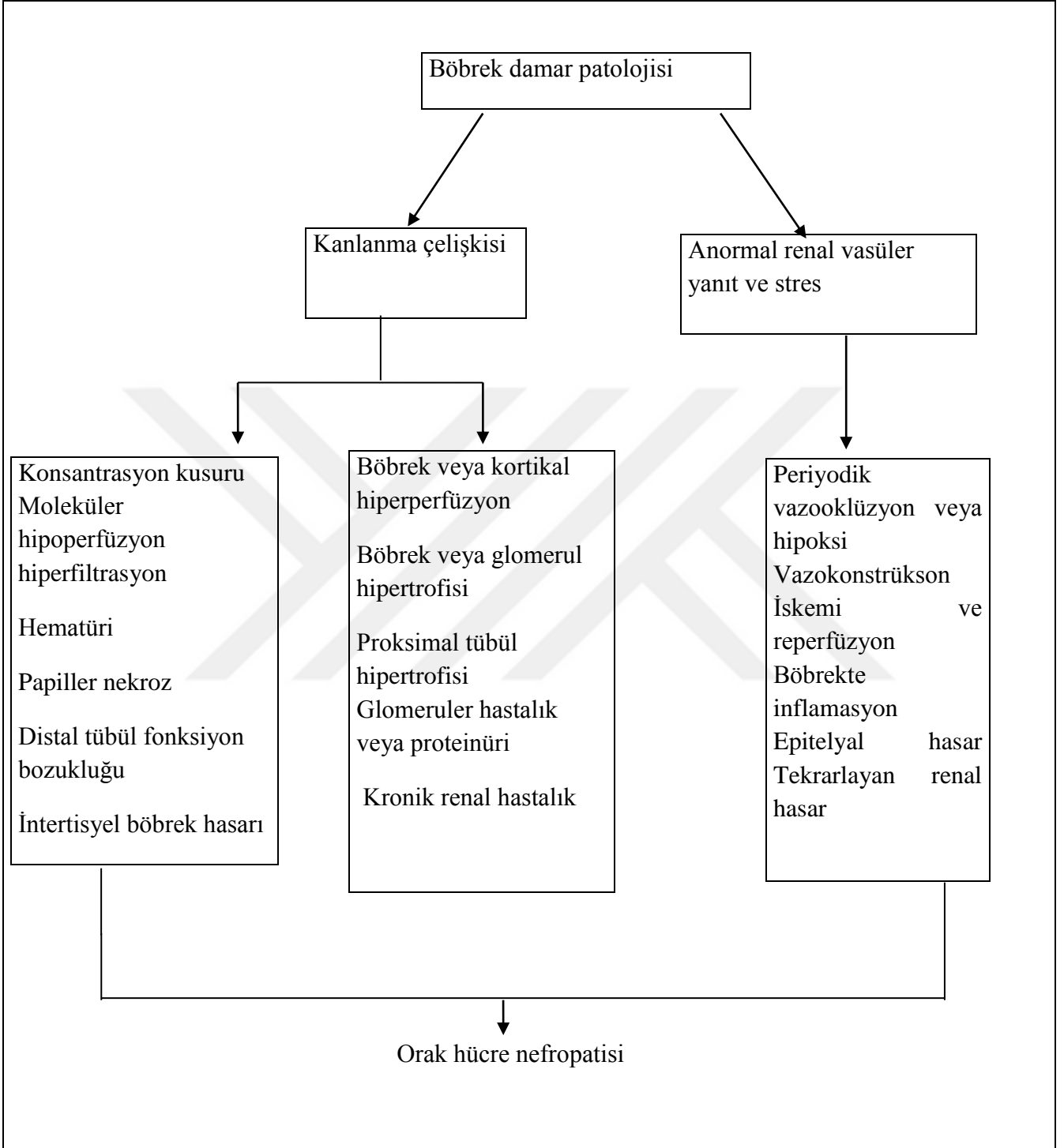
Orak hücreli hastaların tansiyonu genel topluma göre düşüktür. Fakat aralıklı hipertansiyon felç ve mortalite için risk faktörüdür.

f) **Böbrek yetmezliği**

Orak hücreli hastaların %4'ünde görülen böbrek yetmezliği erişkin mortalitesinin önemli nedenlerinden biridir.



**Tablo 3. OHA'lı hastalarda böbrek tutulum spektrumu**



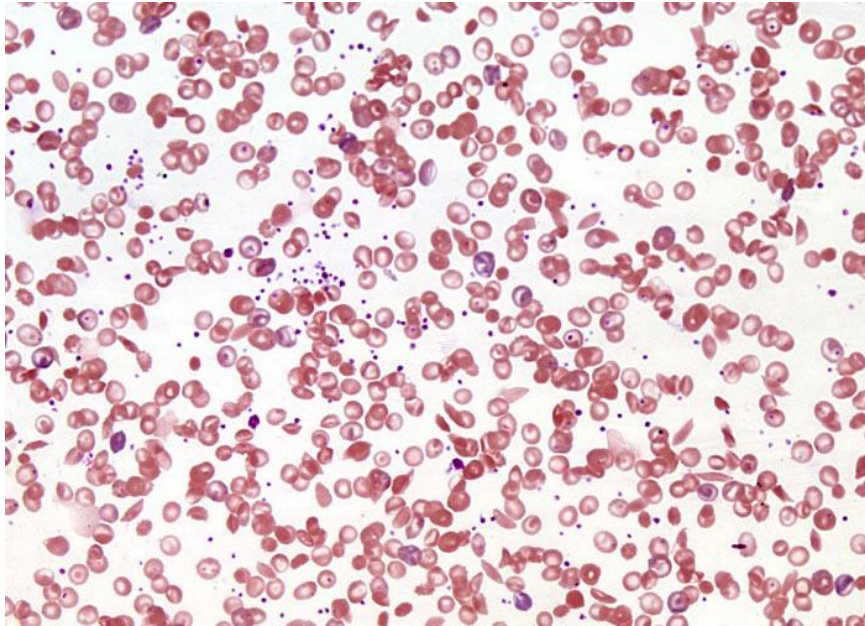
#### **2.1.4.2.7 Retinopati**

Retinadaki arteriollerde oluşan damar tıkanıklığı sonucu geri dönüşümsüz retina hasarı oluşabilir. Retinal değişiklikler çoğalan (proliferatif) ve çoğalmayan

(non-proliferatif) olarak ikiye ayrılır. Non proliferatif retinopatilerde, proliferatif retinopatiler gibi görmeyi bozabilecek vitreus kanamaları ve retina dekolmanının komplikasyonları izlenmez. Proliferatif retinopati, yetişkinlerin% 20'sinde 40-60 yaş arasında görülür. Risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyeti, yüksek HbS düzeyleri, düşük HbF seviyeleri bulunur (2).

### 2.1.5 Tanı

Orak hücre hastalığının tanı metodları hastanın yaşına göre değişmektedir. Prenatal tanı için DNA tabanlı testler kullanılır. Doğumdan sonra kullanılan teşhis yöntemleri, hemoglobin türlerini aminoasit bileşimine (hemoglobin elektroforezi veya ince tabaka izoelektrik odaklama), çözünürlük testine ve periferik kan smear incelemesine göre ayıran yöntemlerdir. Fetal ve yenidoğan dönemlerinde hemoglobinlerin karakterizasyonu, çözünürlük testi ile hemoglobin S (HbS)'nin tespit edilmesini zorlaştıran hemoglobin F (HbF)'nin baskınlığı nedeniyle zor olabilir. OHA'nın klinik belirtileri doğumda yoktur ve HbS konsantrasyonu arttıkça ve HbF azaldıkça, genellikle yaşamın ilk birkaç ayından sonra ortaya çıkmaya başlar. OHA'lı çocukların periferik kanında üç aylıkken orak hücreler görülür ve orta derecede şiddetli hemolitik anemi dört aylıkken görülür (25).



Şekil 5. OHA'lı hasta periferik yayma örneği (26)

## 2.1.6 Tedavi

Sürekli eğitim, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için elzemdir. Nemlendirmeyi sürdürmek ve aşırı iklim koşullarından kaçınmak, akut tıbbi müdahale gerektiren belirti ve semptomların izlenmesi, kronik komplikasyonların erken teşhisi ve yeni tedavilerdeki güncellemeler hastaların en öncelikli olarak dikkat etmesi gereken konulardır. Hastaların rutin takiplerini aksatmamaları ve 6 ayda 1 tam kan sayımı, ferritin, SDBK ve serum Fe değerlerini kontrol edilmesi hastalık dönemlerinde tanı koyma sürecini hızlandıracaktır. D vitamini, folik asit, çinko ve B12 replasmanları klinik gereklilik halinde yapılmalıdır. Haemophilus influenza tip B, hepatit B ve pnömokok aşılı yapılmalıdır.

### 2.1.6.1 Transfüzyon tedavisi

Transfüzyon tedavisinin ilk amacı endikasyona bağlı olarak değişmekle birlikte tipik olarak HbS yüzdesini % 30'un altında tutmak ve retikülositozu baskılamaktır.  $\beta$  transfüzyon tedavisinin temel amaçları ise anormal transkranyal Doppler'li bireylerde felcin primer önlenmesi, inme rekürrensini önlenmesi, diğer tedavilere dirençli kronik ağrı tedavisi, pulmoner hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, ağır son organ hasarının önlenmesidir. Transfüzyon tedavisinin komplikasyonları şunları içerir: aşırı demir yüklenmesi, alloimmünizasyon ve nadiren enfeksiyon. Alloimmünizasyon ve transfüzyon reaksiyonlarını azaltmak için, kırmızı kan hücresi antijenlerinin genişletilmiş eşleşmesi yapılmalı ve kanürünleri içindeki lökositler azaltılmalıdır. Tam Rh lokusu uyumunun alloimmünizasyon oranlarını düşürdüğü ileri sürülmüştür. Gelecekte alloimmünizasyonu azaltma yaklaşımları, alloimmünizasyonun yanı sıra moleküler genotipleme işleminin daha iyi anlaşılmasını da içermektedir. Antijenleri moleküler olarak tanımlamak, serolojik reaktifler mevcut olmadığında hücre çeşitlerini sınıflamak dahil olmak üzere çok sayıda yarar sağlar.

**Tablo 4. OHA'lı hastalarda transfüzyon endikasyonları (27)**

| Transfüzyon tipi  | Endikasyon   |
|-------------------|--|
| Basit transfüzyon | Semptomatik anemi<br>Aplastik kriz<br>Splenik/hepatik sekestrasyon<br>Ağır kalp yetmezliği   |
| Eritrosit aferezi | Hepatik sekestrasyon<br>Akut göğüs sendromu<br>SVO ve diğer SSS komplikasyonları<br>Priapizm<br>Akut gebelik sorunları<br>Tekrarlayan dirençli ağrılı kriz<br>Akut enfeksiyon<br>Major cerrahi öncesi durumlar |

#### 2.1.6.2 Hidroksikarbamid (hidroksiüre )tedavisi

OHA'lı yetişkinler için yakın zamana kadar onaylanmış tek ilaç olan Hidroksiüre, çeşitli mekanizmalar yoluyla yarar sağlar. HbF sentezinin indüksiyonu, azalmış oraklaşmaya ve kırmızı hücre sağkalımının artmasına neden olur. Beyaz kan hücresinin (WBC), retikülosit ve trombosit sayılarının azaltılmasını sağlar. Güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit üretimini artırır. Kan akışında genel iyileşmeyi ve vasküler inflamasyonun azaltılmasını sağlar. Hidroksiüre, miyelosupresyon da dahil olmak üzere potansiyel olarak önemli toksisiteye sahip olabilir. Hidroksiüre ile tedavi edilen bireyler tam kan sayımı ve retikülosit sayıları ile yakından izlenmelidir. Hastalar beyaz kan hücre (WBC) sayısında düşüklük yapmayan ve toksisiteye neden olmayan en uygun doz ile tedavi edilmelidir.

**Tablo 5. OHA'lı hastalarda hidroksiüre tedavisi endikasyonları (28)**

| Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar   | Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar   |
|--|---|
| Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı<br>Akut göğüs sendromu<br>Hemogloblin ve Hb F düzeyinde düşüklük<br>Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik<br>Anormal transkranyal USG varlığı | Anormal beyin MRG(sessiz infarkt)<br>Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk<br>Büyüme ve gelişme geriliği |

### **2.1.6.3 Glutamin**

Beş yaş ve üzerindeki OHA'lı bireylerde akut komplikasyonların önlenmesi için FDA onayını almıştır. Antioksidan özellikleri ve in vitro aktivitesi nedeniyle glutamin, OHA tedavisinde uzun zamandır potansiyel faydalı olarak kabul edilmiştir.

### **2.1.6.4 Kök hücre nakli**

OHA'lı kök hücre nakli alan çocuklarda % 95 genel sağkalım ile % 92 kür öngörülmektedir. Tedavinin komplikasyonları arasında kronik graft-versus host hastalığı ve infertilite bulunmasından dolayı tedavi sadece şiddetli hastalık durumunda yapılmaktadır.

### **2.1.6.5. Gen terapisi**

OHA için bütün allojenik nakiller, graft-versus-host hastalığı için bir risk oluşturduğundan, OHA için gen terapisinde bir araştırma patlaması olmuştur. Preklinik çalışmalarda hem gen düzenleme hem de gen ekleme yaklaşımlarında çalışmalar yapılırken, klinik çalışmalarda sadece viral aracılı gen terapisi yaklaşımları kullanılmaktadır (29).

## **2.2 Biyokimyasal belirteçler (NSE (Nöron spesifik enolaz), S100B( calcium-binding protein B ), Periostin, P-GFAP(glial fibrillary acidic protein) ve TGF $\beta$ 1(transforming growth factor-beta ))**

Akut serebral iskemi için yeni girişimsel stratejilerin ortaya çıkması ile inme hastalarının hızlı teşhisi ve yönetimi giderek önem kazanmaktadır. Radyolojik tanıdan önce serumda hızla saptanabilen serebral iskemik biyokimyasal belirteçler, anoksik beyin hasarının nörolojik prognozunda da yardımcı olabilir. Akut beyin iskemisinde çeşitli serum belirteçleri değerlendirilmiştir. Bunlardan bazıları; NSE gibi nöronal enzimleri, protein S100B gibi glial yaralanma ve aktivasyon belirteçleri,

inflamasyon sırasında ekstraselüler matriks üretimini arttıran periostin ve TGF  $\beta$ 1 ve merkezi sinir sisteminin ara flaman proteini GFAP'dir.

### **2.2.1 NSE**

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili (NTDT) hastalar beyin iskemisi gelişme riski altındadır. Transkranial Doppler (TCD) orak hücre hastalığı olan hastalarda serebrovasküler hastalıkların yararlı bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Nöron spesifik enolaz (NSE) gibi proteinler santral sinir sistemi hasarını yansıtan biyolojik belirteçlerdir. Yapılan bir çalışmada NTDT hastalarında TCD ile serum NSE, S100B ve LDH düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışma sonucunda TCD ölçüm sonuçları ile beyin iskemisi ile ilgili biyobelirteçler arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur (30).

### **2.2.2 S100B**

Kalsiyum bağlayıcı protein B S-100 protein ailesinin bir üyesidir. S100 proteinleri, geniş bir hücre yelpazesinin sitoplazma ve çekirdeğinde lokalizedir ve hücre döngüsü ilerlemesi ve farklılaşması gibi bir dizi hücresel işlemin düzenlenmesinde rol oynar. Kalsiyum bağlayıcı protein astrositler tarafından üretilir, glial ve nöronal hücrelerde otokrin ve parakrin etki yapar. Santral sinir sistemi hasarlarında nörotrofik ve gliotrofik etkisi bulunur. S100B'nin hücre dışı mikromolar düzeydeki protein seviyeleri apoptozisi indükler ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Astrositler nöronal ölüme neden olan nitrik oksiti serbest bırakır. Travmatik beyin hasarında ve kafa içi basınç artışı durumlarında da serumda S100B düzeyinde artış izlenmiştir. İskemik ve hemorajik serebrovasküler olay sırasında atağın şiddetiyle kandaki S100B seviyesi artış göstermektedir. S100B proteini, teşhis, prognostik ve hatta terapötik amaçlar için uygun bir santral sinir sistemi (SSS) nörobiyokimyasal belirteç adaydır. Ancak, yanlış pozitif ve yanlış negatif laboratuvar hataları riski vardır ve dikkatli kullanımı önerilmektedir (31).

### 2.2.3 Periostin

Periostin 90-kDa ağırlığındadır. Periostin, mezenkimal hücrelerden (osteoblastlar, osteoblast türevli hücreler, periodontal ligament ve periosteum) salgılanan bir hücre dışı matris proteindir. Periostin, normal kemik remodelinginin biyolojisinde ve farklı kanser hücresi büyümesi ve metastazında yer alan hücre dışı bir matris proteindir. NDMM (yeni tanı almış Multiple Myelom), MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) ve SMM (smoldering MM) hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda serum periostin düzeyi arasındaki fark yapılan bir çalışmada anlamlı bulunmuş. İlk relapstaki hastalarda (NDM) sağlıklı kontrollere, MGUS ve SMM hastalarına kıyasla periostin düzeyini yükseltirken, plato evresindeki hastalarda bile sağlıklı kontrollere kıyasla serum periostin seviyesini yüksek ölçülmüştür. Bu sonuçlar, periostinin miyelom biyolojisindeki önemli rolünü desteklemiştir ve periostini, antimyeloma ilaçlarının gelişimi için olası bir hedef olarak ortaya koymuştur (32). İdeal bir biyobelirteç, hem erken beyin hasarı (EBH) patogenezinde yer alan, hem de daha sonra gecikmiş beyin hasarını (GBH) işaret edebilecek terapötik bir hedef olan ve akut aşamada periferik kanda kolayca ölçülebilen bir moleküldür. Her ne kadar periostinin kan konsantrasyonları klinik olarak çeşitli hastalıklarda yüksek olduğu bildirilmişse de anevrizmal SAK hastalarında araştırılmamış olmakla beraber aynı zamanda, bu çalışmada periostinin farelerde deneysel subaraknoid kanama sonrasında beyin kılcal endotel hücreleriyle etkileşime girerek kan beyin bariyerini bozduğu ve tenascin-C yolunu MAPK enzimi ile aktive ederek beyin hasarına yol açtığı tespit edilmiştir.

### 2.2.4 P-GFAP

Glial fibril asidik protein (GFAP), insanlarda GFAP geni tarafından kodlanan bir proteindir. Glial fibril asidik protein, astrositler ve gelişim sırasında endopial hücreler de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin sayısız hücre tipiyle ifade edilen bir ara filament (IF) proteindir. Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) tüm inmelerin sadece küçük bir kısmını temsil eder, ancak dünya çapında inmenin neden olduğu ölümlerin neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Anevrizmal subaraknoid kanama sonrasında erken ve geç beyin hasarı meydana gelmektedir. Subaraknoid



kanama sonrasında oluşan bazı komplikasyonlar mortalite ve morbidite sebebi olabilir. Bunlardan en önemlisi kanama sonrasında gelişen vazospazm ve ona sekonder gelişen serebral iskemik bulgularıdır. Bu nedenle, serebral vazospazmın ve iskemik komplikasyonlarının doğru teşhisi ve yönetimi, sonuçların iyileştirilmesi için oldukça önemlidir. Geç beyin hasarı düzenli klinik muayene ile değerlendirilir. Gecikmiş serebral iskemik subaraknoid kanamanın ciddi bir komplikasyonudur. Klinik ve radyografik özellikleri subaraknoid kanamanın, gecikmiş serebral iskemiyeye yatkın bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Yapılan çalışmada GFAP ve periostinin gecikmiş serebral iskemide oluşumu için pozitif prediktif değere sahip olduğu ortaya konmuştur (33). GFAP SSS'de myelin hasarını gösteren bir biyobelirteçtir. Yapılan çalışmalarda GFAP'nin orak hücre anemili hastalarda subklinik SSS hasarında artış gösterebildiği ve yüksek sistolik kan akımı ile artış gösterdiği düşünülmektedir. GFAP düzeyi orak hücre anemisi olan ancak serebral enfarkt öyküsü bulunmayan hastalarda en yüksek düzeyde iken, orak hücre anemisi olan ve serebral enfarkt geçirmiş hastalarda ikinci sırada yüksek, orak hücre anemisi olmayan ve serebral enfarkt öyküsü bulunmayan kişilerde üçüncü sırada yüksek bulunmuştur (34).

### **2.2.5 TGF- $\beta$ 1**

Orak hücre anemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada TGF- $\beta$ 1'in plazma seviyelerinin aneminin şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Kronik inflamatuvar durumu gösteren lökosit sayısı hastalık tarafından tetiklenmekte, sitokinin güçlü antiinflamatuvar rolü nedeniyle, TGF- $\beta$ 1'in, orak hücre anemisi inflamasyonunun tedavisinde önemli bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (35).

Literatürde yapılan başka bir çalışmada serebral enfarktten 48 saat sonra elde edilen beyin volum kayıplarıyla GFAP ve NSE'nin korele olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada S100 B'nin çoğunlukla astroglial hücrelerin sitoplazmasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein olması ve hücre hasardan sonra serbest bırakılıp; kan-beyin bariyerinin bozulmasından sonra dolaşıma girmesinden ötürü erken dönem beyin volum değişiklikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36).



### 2.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve volum MRG

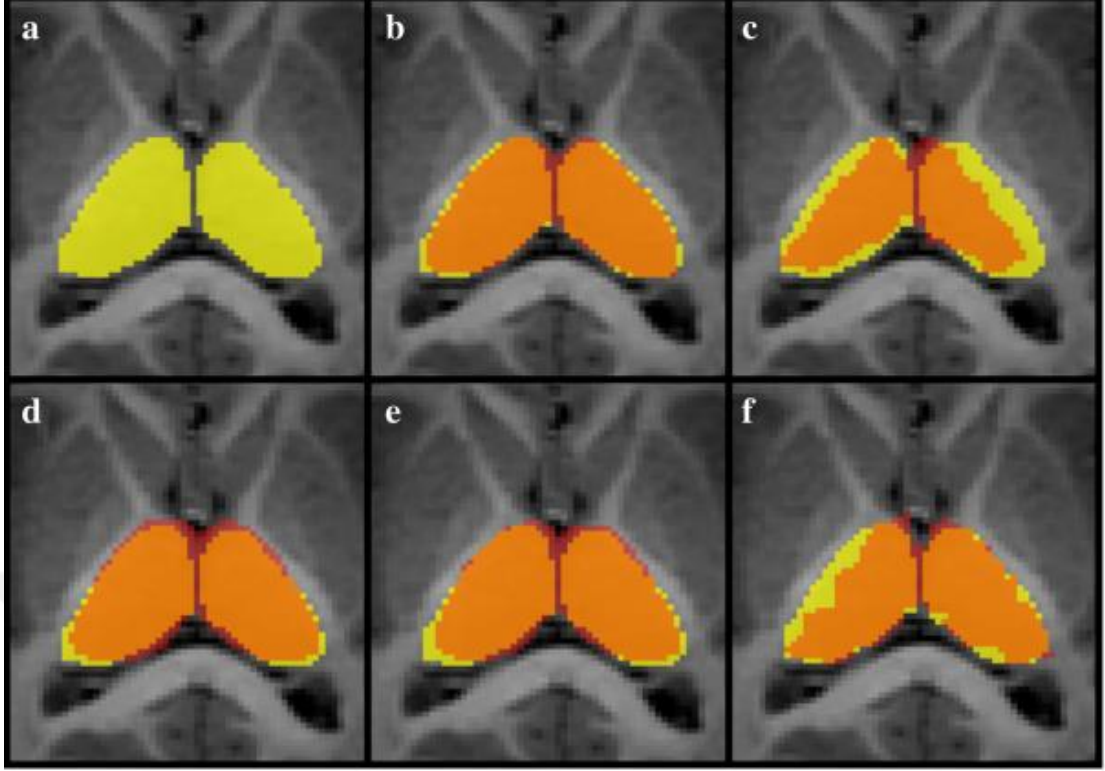
Konvansyonel beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) değerlendirmesi non invaziv, iyonizan radyasyon içermeyen ve beyin dokusunun ayrıntılı şekilde incelemesini sağlayan görüntüleme yöntemidir. Radyolojide görüntüleme özelliklerini karşılaştırırken; üç temel özellik kullanılmaktadır: rezolüsyon, sensitivite ve spesivite. MRG, yumuşak doku duyarlılığı (kontrast) en iyi görüntüleme metodudur. MRG'nin uzaysal rezolüsyondaki duyarlılığı diğer tekniklere kıyasla (bilhassa tomografi) daha iyi olmamakla beraber MRG'nin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda 64x64 gibi düşük matriks değerleri kullanıldığından, yöntemin uzaysal rezolüsyonu BT ile neredeyse benzerdi. Ancak, daha sonradan rutin MRG tetkiklerinde 256x256 ve 512x512 gibi yüksek matriks değerlerinin kullanılmaya başlanması ile uzaysal rezolüsyon belirgin derecede artırılmıştır. Uzaysal rezolüsyonda diğer yöntemlere kıyasla anlamlı bir fark olmamasına karşın; doku kontrast özelliği konusunda diğer tekniklerden çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. MRG yöntemi ile patolojik dokular kolaylıkla saptanabilirken (yöntemin sensitivitesinin yüksek olduğu anlamına gelir); patolojik dokular arasında birbirine benzer sinyal özelliği bulunmasından dolayı ayırım yapmak zor olabilir(yöntemin spesifitesinin düşük olduğu anlamına gelir). Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan diğer tekniklerden farklı olarak, bu yöntem bize hastanın pozisyonu değiştirilmeden kesit planı değiştirilebilme şansı verir; buna multiplanar görüntüleme denir. Diğer görüntüleme yöntemlerinde (özellikle tomografi gibi)hastanın pozisyonunu değiştirmek zorunda olduğumuzdan dolayı inceleme sagittal veya oblik gibi planlarda yapılamazken bu görüntüleme yöntemi ile (MRG) hastanın pozisyonu hiç değiştirilmeden her planda kolaylıkla kesit alınabilmektedir. Bu özellik bize lezyonun üç boyutlu lokalizasyonu açısından değerli bilgiler verir ve hastanın inceleme sırasındaki rahatsızlığını önler.

Bu yöntemde iyonizan radyasyon kullanılmazve bir takım üst limitlere uyulduğunda, bugüne kadar hiçbir biyolojik zararlı etkisi bulunamamıştır. Bu özelliği nedeniyle, yöntem normal deneklerde, çocukluk yaş grubunda ve aynı hastada defalarca tekrarlanabilme avantajına sahiptir.

T1 ağırlıklı ince kesit aksiyel imajlarla volbrain uygulamasını kullanarak beyin içerisindeki bütün anatomik yapıların ayrı ayrı volüm hesabı yapılabilmektedir. Segmentasyon gibi kantitatif analiz araçları, beyin gelişimini analiz etmeyi ve birçok nörolojik hastalığın spesifik modellerini anlamayı sağlar. Uzun yıllar boyunca, manuel segmentasyon, spesifik beyin yapılarını doğru bir şekilde analiz etmek için tercih edilen yöntem olmuştur. Ancak bu işlemin zaman alıcı olması klinik pratikte kullanımını sınırlamaktadır. İşlem yapmak için artan miktarda beyin görüntüleme verisi ve bu sorunları analiz etmek için yöntemlerin karmaşıklığının artması görüntü işleme yöntemlerini zorlamaktadır. Manuel segmentasyonlar otomatik segmentasyon yöntemleri ile doğruluk, tekrarlanabilirlik ve hesaplama süresi açısından karşılaştırılmıştır. Otomatik segmentasyon yöntemi ile intrakraniyal kavite, beyin makro yapıları ve subkortikal yapıların ayrı ayrı volumlerinin daha verimli bir şekilde elde edilebildiği kanıtlanmıştır (37).

Daha önceleri farklı metodlarla yapılan beyin volüm ölçümü volbrain uygulamasına kıyasla daha yavaş, tekrarlanabilirliği daha az, daha az doğru sonuçlar veren ve kalifiye elemanlar tarafından yapılması gereken işlemlerdir. Günümüzde volbrain uygulamasıyla bütün sayılan dezavantajlar dışlanabilmektedir. Volbrain tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmadan beyin hacimlerini ölçmemizi sağlayabilir. Volbrain çevrimiçi bir MRG beyin volümetri sistemidir. Dünyanın her yerindeki araştırmacıların, MRG verilerinden hacimsel beyin bilgilerini kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan otomatik olarak almalarına yardımcı olmak amacıyla ortaya çıkmış bir yöntemdir. Sınırlı hesaplama kaynaklarının tüm kullanıcılar arasında paylaşım için her kullanıcının günlük olarak gönderebileceği vaka sayısı 10 ile sınırlıdır. Volbrain'in bu değerlendirme sürümü, ticari olmayan ve tıbbi olmayan amaçlar için ücretsizdir (38) .

Literatürde volbrain ve benzeri otomatik beyin segmentasyonu yapan bazı uygulamalar (FSL-Anat, FIRST, FreeSurfer, MRICloud, VolBrain) kullanılarak bazı hastalıklarda volüm hesabı yapılmış olup orak hücre hastalarında volbrain yöntemi ile beyin volüm hesabı yapılmadığı görülmüştür (39).



**Şekil 6. Çeşitli yöntemlerle talamus manuel segmentasyon yöntemleri (40). Sırasıyla(a) manuel b) volBrain c) MRICloud (d) FSL Anat (e) FIRST (f) FreeSurfer**

Literatürde 177 majör psikiyatrik bozukluğu olan hasta ve 104 sağlıklı katılımcıdan oluşan, 1,5 T T1 ağırlıklı MR görüntüleri ile yapılan bir çalışmada model tabanlı otomatik segmentasyon yöntemleri (FSL-Anat, FIRST), yama tabanlı (VolBrain), yarı otomatik (FreeSurfer), stereolojik (Measure) ve manuel ölçümlerle yapılan (ITK-SNAP) kıyaslanmıştır. Çalışmada kaudat nükleus ve hipokampus volümleri karşılaştırılmıştır (41).

Manuel ölçüm tekniklerinin (ITK-SNAP) bazı avantaj ve dezavantajları tespit edilmiştir. Beyin bölgeleri ve yapıları hakkında güvenilir tahminler sağlaması, segmentasyon öncesi anatomik sınırları tanımlamada esneklik ve diğer beyin görüntüleme analizi için segmentasyon maskeleri üretebilmesi avantajları olarak sayılabilirken; anatomi araştırmacısı uzmanlığı gerektirmesi, değerlendiriciler içinde ve arasında farklılıklar oluşabilmesi, yüksek zaman tüketimi, yüksek emek yoğunluğu ve sınırlı morfometrik ölçümler dezavantajları arasında sayılabilir (42).

Stereolojik (Measure) yöntemin avantajları arasında beyin hacmini tahmin etmek için düşük hata payı ve zaman verimli araçlar olması, sağlanan hata katsayısının tahminine izin vermesi, hacimsel çıkarımın kesinliğini ortaya çıkarmak için bilgi vermesi, segmentasyon öncesi anatomik sınırları tanımlamada esneklik sağlaması sayılabilirken; dezavantajları arasında anatomi araştırmacısı uzmanlığı gerektirmesi, voksellerin nokta sayımı için gerekli manuel müdahale, kesin örnekleme tasarımını tanımlamak için kullanıcıya ihtiyaç duyması ve sınırlı morfometrik ölçümler sayılabilir (42).

Model tabanlı: FSL-FIRST yönteminin avantajları arasında anatomik uzmanlığa ihtiyaç duymaması, programa internet bağlantısı ile maliyetsiz ulaşılabilmesi, nispeten hızlı ve zaman verimli (~ 25 dk) olması, subkortikal verteks /köşe analizi yapabilmesi, lokalize şekil farklılıklarını araştıran yapıları gösterebilmesi, istatistiksel haritalar ve analizler örn. çoklu karşılaştırma düzeltmesiyle diğer tasarım matrisleri sayılabilirken, dezavantajları arasında beyin bölgelerinin nispeten daha az segmentli haritalanmasının yapılabilmesi, manuel olarak veya otomatik olarak hataları düzenlemek için sınırlı seçenekler bulunması, segmentasyonun yalnızca doğal anatomik alanda yapılabilmesi ve subkortikal sınırları tanımlamada yetersiz oluşu sayılabilir (42).

Yarı otomatik yöntemin (FreeSurfer) avantajları arasında kortikal ve subkortikal yapıların hacim, alan, kalınlık vb. ölçümlerinin birden fazlasını yapabilmesi, sık sık yazılım bakımı (yükseltmeleri), bilgi ve özel bir kablosuz erişim ve hızlı e-posta yanıtı ile destek sistemi, programa internet bağlantısı ile maliyetsiz ulaşılabilmesi, istatistiksel haritalar ve analizler örn. kohort karşılaştırmaları, beyin hemisferleri arasında Freeview ve QDEC görselleştirme, analiz ve veri yönetimi, konuya özel parselleme algoritması sayılabilir. Dezavantajları arasında nispeten daha uzun işlem süresi, yüksek işlem gücü gereksinimi, segmentasyon haritaları/dosyaları doğal anatomik alanda olması ve ek araç çubuğuna ihtiyaç duyması (örn. LDDMM tepe noktasını gerçekleştirmek için) sayılabilir (42).

Yama tabanlı yöntemin (VolBrain) avantajları arasında daha hızlı ve zaman verimli (5-12 dk) olması, programın internet bağlantısı ile maliyetsiz ulaşılabilir olması, subkortikal segmentasyon haritaları üretebilmesi, serebral hemisferler,

serebellum ve beyin sapı gibi bölgesel makroskopik ve BOS, gri ve beyaz cevher gibi intrakranial yapılar hakkında ek nöroanatomik bilgilendirme sağlaması ve nispeten düşük segmentasyon başarısızlık oranı (% 0.4) sayılabilirken; dezavantajları arasında kullanıcı başına günlük işlenecek sınırlı sayıda (10 vaka) vaka olması, istatistiksel analiz yapılamıyor olması, diğer görselleştirme araçlarına ihtiyacı olması, lokalize şekli araştırmak için şekil analizi yapılamıyor olması, subkortikal sınırları tanımlamada esnek olmaması sayılabilir (42).

Pediyatrik yaş grubunda bulunan (1-18 yaş arasında) 68 hastada yapılan bir çalışmada 1.5T ve 3T makinelerde elde edilen 3DT1 görüntülerde otomatik segmentasyon ile manuel segmentasyon arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Talamusun manuel segmentasyonu üç kişi tarafından yapılmıştır. Otomatik segmentasyon (FSST Anat, FIRST, FreeSurfer, MRICloud ve VolBrain) yöntemleri ile elde edilen veriler manuel segmentasyon yöntemi sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve otomatik segmentasyon-manuel segmentasyon arasındaki kesişme kümeleri oluşturulmuştur. Her bir algoritma için, manuel segmentasyon ile benzerlik derecesini ölçmek için DICE skoru isimli skorlama kullanılmıştır. DICE skoru 1.5 T MR kullanımında volBrain yöntemi ile en yüksek seviyede iken FSST Anat ve FIRST ikinci ve üçüncü sırada bulunmuştur. MRICloud'un en düşük DICE değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. 3T grubunda ise, FIRST hariç, tüm segmentasyon yöntemlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Otomatik segmentasyon kullanıldığında, her iki alanda da (1.5T ve 3T MR ) en iyi seçeneğin volBrain kullanımı olduğu tespit edilmiştir (40).

Demans kognitif fonksiyonlarda bozulma ile giden, mesleki ve sosyal yaşantıyı bozan ilerleyici, primer dejeneratif sendromdur. Literatürde asemptomatik Alzheimer hastalığı hafif bilişsel bozulma olarak tanımlanmış olup beyin MRG tetkiki ile yeterince tanınması zordur. Hafif bilişsel bozulma sıklıkla çeşitli altta yatan etiyolojilere sahip ve kendine özgü klinik sendrom olmakla beraber Alzheimer hastalığının potansiyel bir prodromal evresi olarak tanımlanmıştır. Alzheimer hastalığı, yaşlanan toplumlarda artan prevalansı ile demansın sık görülen nedenlerden biridir ve patolojik olarak amiloid ve nörofibriler dolaşımdaki plak ve tau birikimi ile tanımlanmıştır. Alzheimer hastalığı tedavisiyle ilgili son gelişmeler

erken tanıya dayanmaktadır. Alzheimer hastalığının erken tanısının beyin volümetrisi ile olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir. Volbrain yöntemi ile beyin volumu ölçümünün hastalığın erken tanısına bir faydası olup olmadığı araştırılmıştır. Bu konuda görsel incelemeden ziyade volum ölçümünün daha efektif olduğu kanıtlanmıştır. Biyobelirteçlerle desteklenmiş tanısı bulunan 26 Alzheimer hastası ile beraber bilişsel bir problemi olmayan 27 kontrol grubu. serebral gri cevher atrofisi, serebral beyaz cevher atrofisi, serebral hemisfer asimetrisi ve hipokampal asimetri yönünden vaka ve kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Bu çalışma; Alzheimerhastalığında Volbrain'den gelen volumetrik bilginin, radyoloğun teşhis performansını arttırdığını ve bu tür araçların rutin tanısal çalışmalarında (Alzheimer hastalığı şüpheli hastalarda)uygulanabileceğini göstermiştir (43).

Literatürde yapılan çalışmalarda yüksek doz antipsikotikler, şizofrenide kortikal ve toplam gri cevher kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek antipsikotik ilaç dozu ile lateral ventrikülerde hacim artışı ve 4. Ventrikül komşuluğunda atrofi tespit edilmiştir (44).

Manyetik Rezonans görüntülemeye kontrast maddeler 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile manyetik rezonans görüntülemenin birçok konuda çok başarılı bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline geldiği görülmektedir. Manyetik rezonans incelemelerinde kontrast madde kullanımının günümüzde hızla artmasıyla birlikte bunun getirdiği sorunlar da artmaktadır. Özellikle son yıllarda gadolinyumlu kontrast ajanlar ile ilişkili olarak ortaya çıkan nöral dokularda depolanma önemli sorunlardan birisidir. Literatürde otomatik segmentasyon yöntemleri kullanılarak gadolinyum kullanımının talamus volumüne olan etkisi tespit edilmeye çalışılmıştır. Tüm beyin dokusu, gri ve beyaz cevher ve lateral ventrikül hacimleri ölçülmüştür. Gadolinyumun subkortikal gri cevher volümü üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bu çalışmada gösterilmiştir (45).

## 2.4 Orak hücre anemisi ve beyin volum değişiklikleri

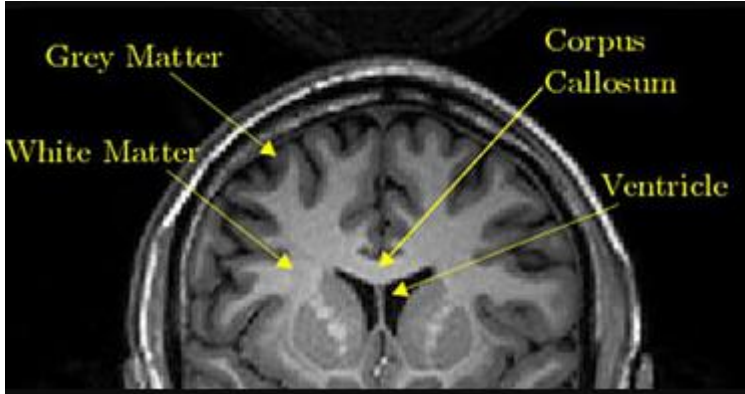
Orak hücre anemisi hastalığı patofizyolojisinde hipoksi sonrası gelişen vazooklüzyonlar hastalığa bağlı komplikasyonların da temel nedenidir. Santral sinir sistemi de etkilenen en önemli sistemlerden biridir. Orak hücre anemili çocukların yaklaşık üçte birinde öğrenme güçlüğü, dikkat toplama, konsantrasyon veya akademik alanlarda zorlanma ile prezente olan bazı nörokognitif etkilenmeler frontal lob hasarını düşündürmüştür (46).

Literatürde konvansyonel MRG ve volumetrik MRG ile SVO anamnezi bulunmayan hastalarda beyin volum anormallikleri tespit edilme amaçlı yapılan çalışmaların bazılarında kortikal gri cevher ve talamus volumlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş gösterdiği dikkati çekmiştir (47). Bazı çalışmalarda ise total beyin volum farkları, diffüz gri ve beyaz cevher azalması tespit edilmiştir.

## 2.5 Normal beyin yapıları fizyoloji, gros anatomi ve görüntüleme anatomisi

### 2.5.1 Beyin (serebrum)

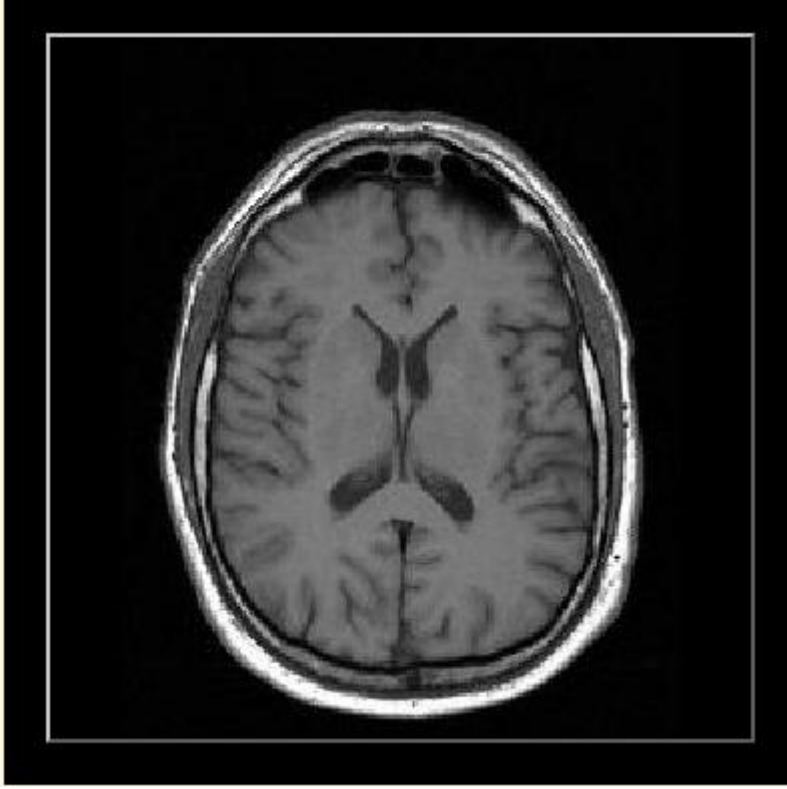
Gri cevher(kortikal gri madde ve bazal ganglionlar) ve beyaz cevher MRG deki intensite farklılıklarının temelini oluşturur.



Şekil 7. Gri ve beyaz cevher MRG görüntüsü

### **T1A görüntü**

BOS bu sekansta tamamen sinyasiz (siyah) görülürken beyaz cevher hiperintens (açık gri); gri cevher hipointens (koyu gri) görülmektedir. T1 korteks ve beyaz cevher ayrımının en iyi yapılabidiği sekanstır (48).

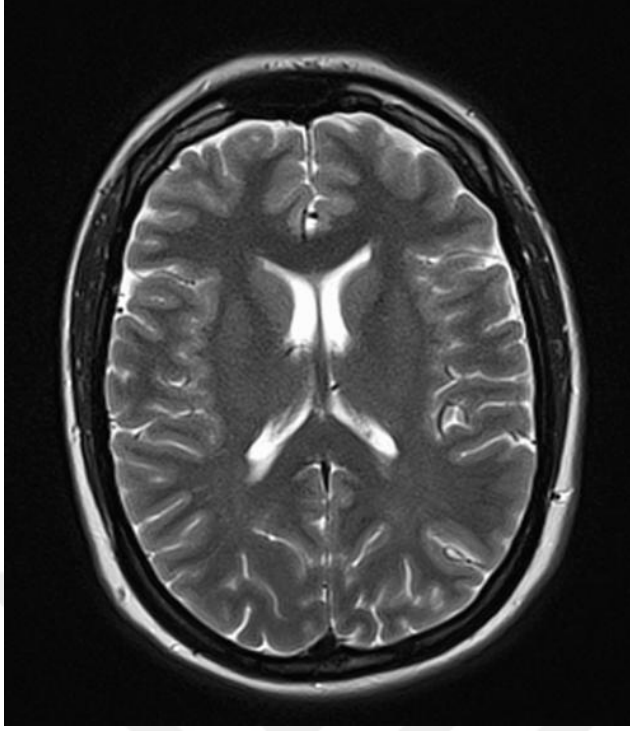


**Şekil 8. Beyin T1A MRG görüntüsü (48)**

### **T2A görüntü**

BOS bu sekansta tamamen hiperintens (beyaz) görülürken beyaz cevher hipointens (koyu gri); gri cevher hiperintens (açık gri) görülmektedir.





Şekil 9. Beyin T2A MRG görüntüsü (49)

### 2.5.1.1 Lobar yapılar (frontal, pariyetal, temporal, oksipital)

#### a Frontal lob

Beyindeki 4 lobun en büyüğüdür. Neokorteksin %41ini oluşturur. İstemli ve amaçlı eylemlerin yönetildiği lobtur. Defisitinde afazi, kişilik değişiklikleri, entelektüel problemler, apati gibi durumlar görülebilir (50).



Şekil 10. Frontal lob anatomisi (51)

### **b Paryetal lob**

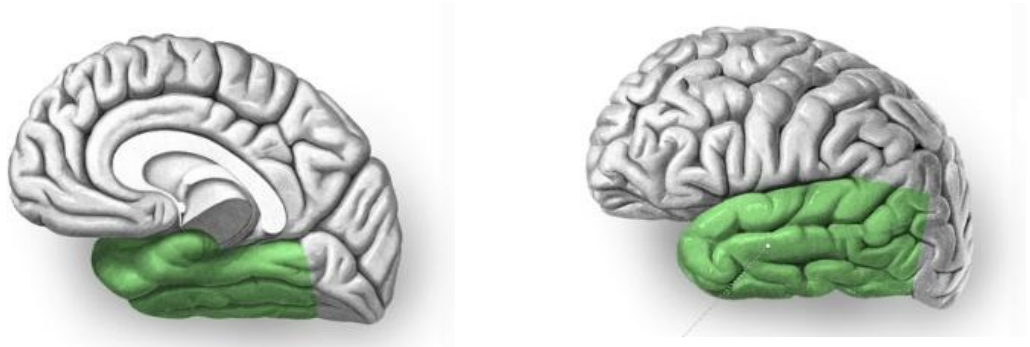
Serebral hemisferlerin  $\frac{1}{4}$  ünü oluşturur. Defisit veya irritasyonlarında sensöryal kayıplar, hemianopi, hafıza kaybı, asterognazi ve nöbetler izlenebilir (50).



**Şekil 11. Paryetal lob anatomisi (52)**

### **c Temporal lob**

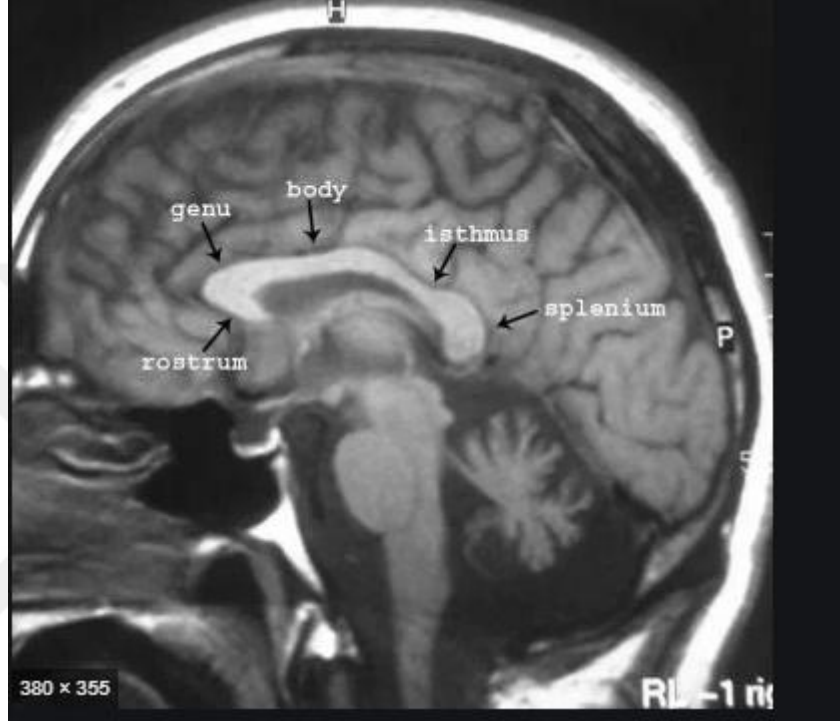
Beyindeki en büyük 2. lobtur. Temporal lob fonksyonel olarak ikiye ayrılabilir(temporal lob ve mezial temporal lob). Mezial temporal lob (limbik lob) içerisinde hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus bulunur. Defisitlerinde okuyamama, yazamama, ve disfazi ile beraber nöbet ve vizüel halüsinasyonlar izlenebilir (53).



**Şekil 12.:Temporal lob anatomisi (54)**

### 2.5.1.2 İnterhemisferik bağlantılar (korus kallosum,anterior ve posterior kommissur)

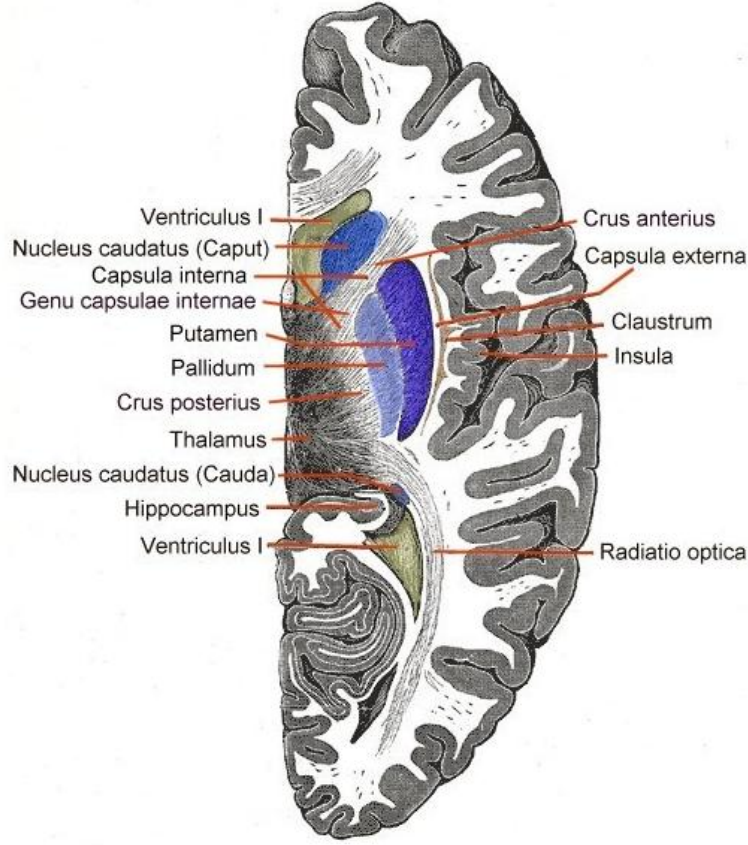
Serebral korteksin en büyük fiber bağlantısı korus kallosumdur. Beyindeki en büyük beyaz cevher bağlantısıdır (55). Görüntüleme bulguları beyaz cevher bulgularıyla aynıdır.



Şekil 13. Korus kallosum anatomisi (56)

### 2.5.1.3 Bazal ganglionlar ve talamus

Ağırlık ve hacim olarak beynin küçük bir kısmıdır. Boyutuna oranla beyin tüm organlar içerisinde metabolik olarak en aktif olanlardan biridir. Normal kardiyak atımın %15 'ini, kan oksijeninin %20'sini ve kan glukozunun % 20 'ye varan kısmını kullanır. Yüksek intrinsik metabolizması nedeniyle beyin kan, oksijen ve glukoz alım ve kullanımını azaltan süreçlere oldukça duyarlıdır. Beyinde iki bölge toksik ve metabolik hasara özellikle duyarlıdır. Derin gri cevher ve serebral beyaz cevher. Bazal ganglionlar oldukça vaskülerdir, mitekondriden ve ribozomdan zengindir ve nörotransmitterlerle yüklüdür. Hipoksi ve anoksiye oldukça duyarlıdır. Serebral beyaz cevher lipofilik toksik maddelere karşı özellikle savunmasızdır.

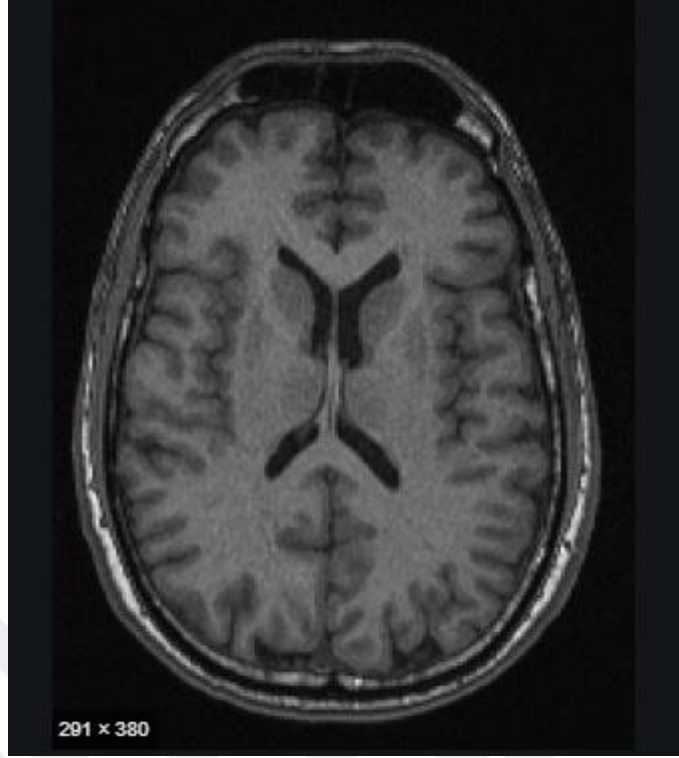


Window  
Windows'u

**Şekil 14. Bazal ganglion şekilsel anatomisi (57)**

### **T1A görüntü**

Kaudat nükleus, putamen ve talamuslar T1A taramalarda korteks ile izointenstir. Globus pallidus, putamen ve kaudat nükleusa göre daha az hücreden zengindir. Fizyolojik kalsifikasyon veya yaşla ilgili demir birikiminin globus pallidusda daha çok birikmesi bu patofizyoloji ile açıklanabilir. Kalsifikasyon medial segmentte T1 hiperintensitesine neden olabilir. İnternal ve eksternal kapsüldeki tamamen myelinize beyaz cevher bazal ganglionlara kıyasla hiperintens görülür.

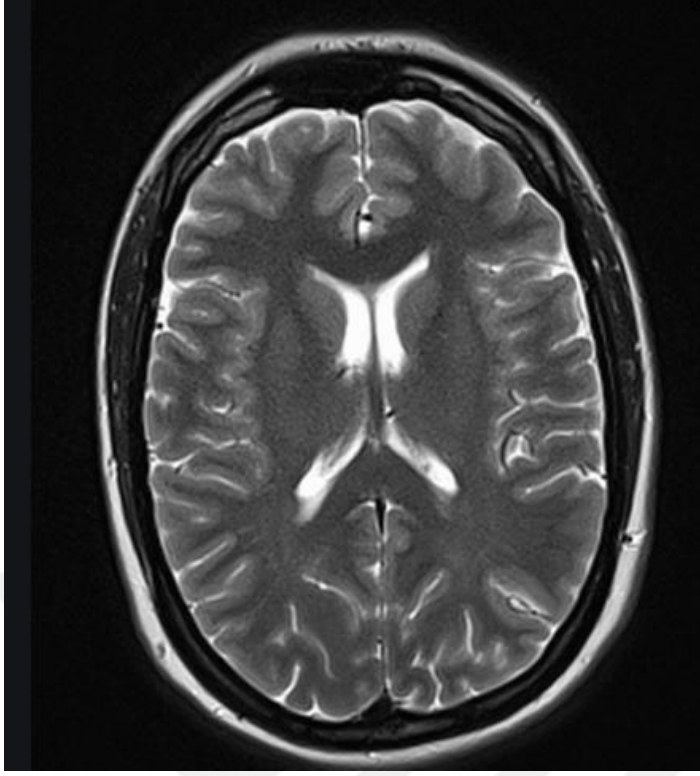


**Şekil 15. Bazal ganglionlar T1A görüntüsü (58)**

### **T2A görüntü**

Kaudat nükleus, putamen ve talamuslar T2A taramalarda kortikal gri cevher ile izointens görülür. Globus pallidusta myelin içerik putamene göre daha fazladır. Bu nedenle T2A'da nispeten daha hipointens görülür. Yaşlanma ile artan demir birikimi meydana gelir ve putamen progresif olarak daha hipointens hale gelir. Yaşamın yedi ve sekizinci dekadında koyu renkli putamen normaldir.

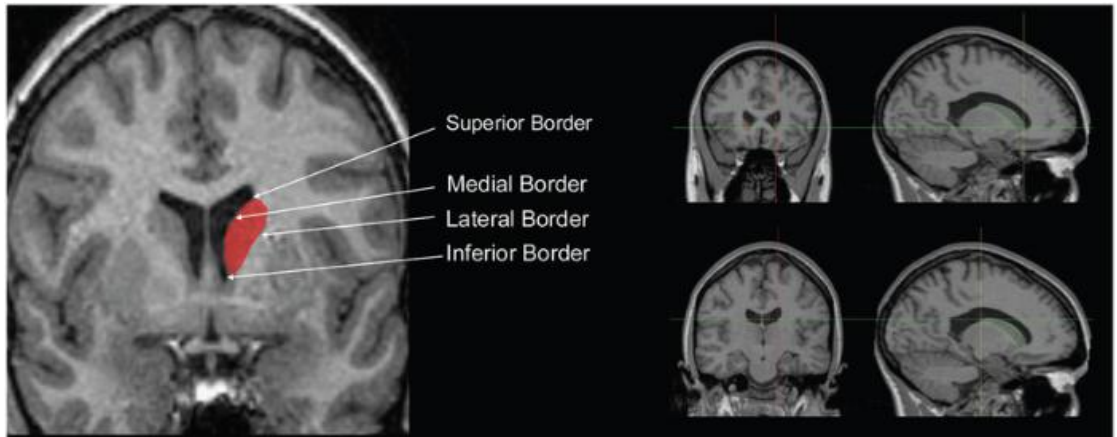




Şekil 16. Bazal ganglionlar T2 görüntüsü (59)

#### a Kaudat nükleus

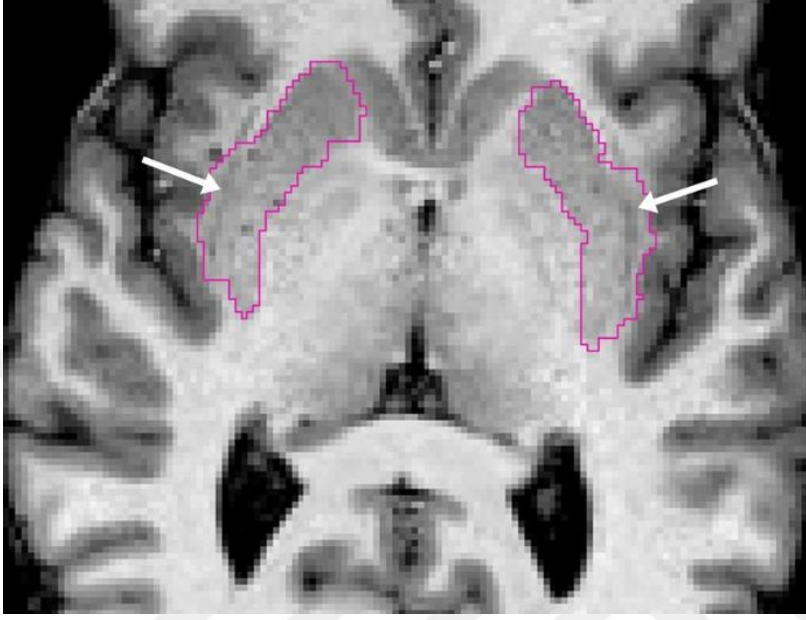
Lateral ventrikül frontal horn lateralinde bulunur Kaudat nükleusların vücudun postürü ekstremitelerin duruşu gibi duyu ve motor fonksiyonları bulunur (60).



Şekil 17. Kaudat nükleus MRG anatomisi (61)

### **b Putamen**

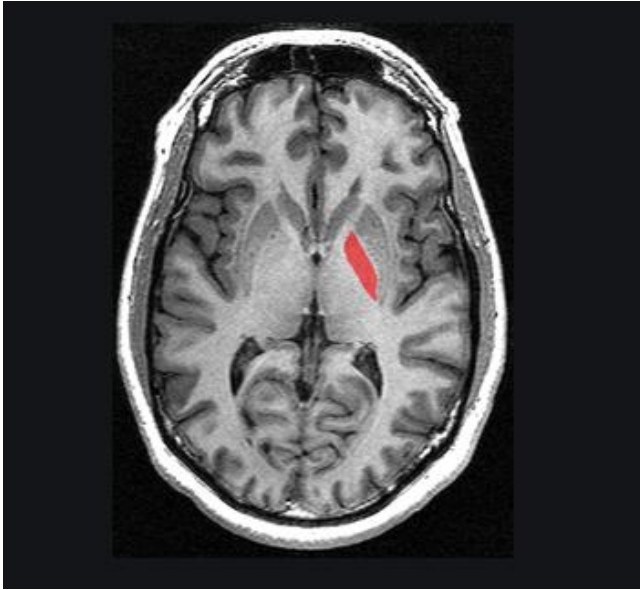
Putamen ve globus pallidus birlikte lentiform nükleusu oluşturur. Disfonksiyon durumlarında parkinson hastalığı izlenebilir (62).



**Şekil 18. Putamen MRG anatomisi (63)**

### **c Globus pallidus**

Putamen ve globus pallidus birlikte lentiform nükleusu oluşturur (62).



**Şekil 19. Globus pallidus MRG anatomisi (64)**

## d Talamus

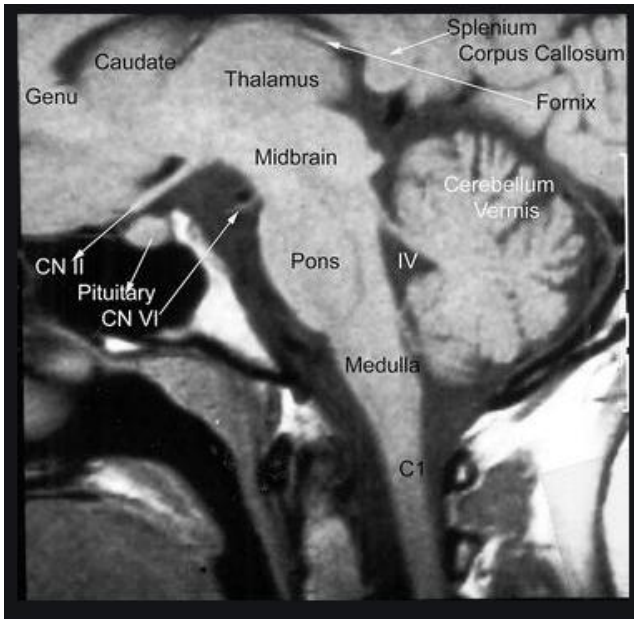
Bilinç, uyku, bellek, duyu ve motor fonksiyonları bulunmaktadır (65).



Şekil 20. Talamus MRG anatomisi (66)

### 2.5.2 Beyin sapı

Kardiyak ve solunumsal fonksiyonları düzenleme konusunda önemli rolleri bulunur. Aynı zamanda merkezi sinir sistemini düzenler ve bilincin korunmasında ve uyku döngüsünün düzenlenmesinde çok önemlidir.



Şekil 21. Beyin sapı MRG anatomisi (67)



### 2.5.3 Serebellum

İki hemisferi ve ortasında vermisi bulunur (68). Defisitleri klinikte denge problemleri ile prezente olur.



Şekil 22. Serebellum MRG anatomisi (69)

### **3.GEREÇ VEYÖNTEM**

#### **3.1 Hastalar ve çalışma planı**

Çalışmamız randomize, kontrollü ve prospektif bir çalışma olarak planlanıp yapılmıştır.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye-Hematoloji polikliniğine başvuran, 30 orak hücre anemili krizsiz hasta ile bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu seçilirken geçirilmiş kalp krizi öyküsü, hipertansyonu, enfeksiyonu olanlar orak hücre anemisi dışında hastalığı bulunalar, son üç ayda kan transfüzyonu yapılmış olanlar, serebrovasküler olay anamnezi bulunanlar, orak hücre anemisi krizinde bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu rutin sağlık taraması için gelen kronik bir sağlık problemi olmayan 18 yaş ve üzeri tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu içerisine çocuklar (18 yaş altı) hamileler, emziren kadınlar ve akli dengesi yerinde olmayan veya imza yetkisi olmayan insanlar dahil edilmemiştir. Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 2019/04 tarihli onayı ve 20/12/2018-241 protokol numarası ile yürütülmüştür.

#### **3.2 Numunelerin toplanması ve hazırlanması**

Hastalardan sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne 8 ml kan alınmıştır. Örnekler için 15-20 dakika süreyle pıhtılaşması beklenmiş ve sonrasında 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj işlemi yapılmıştır. Santrifüj sonrası örnekler her bir parametre için 300 µl olacak şekilde ependorf tüplerine ayrılmış ve -80 dereceye kaldırılmıştır. Örnekler çalışma yapılincaya kadar -80 derecede muhafaza edilmiştir. Serum TGF β1, Periostin, S100B, NSE, GFAP düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

Hastaların T1 ince kesit aksiyel beyin MRG görüntüleri kullanılarak volbrain uygulaması ile beyin alt birim volumleri hesaplanmıştır.

### **3.2.1. Kullanılan cihazlar**

Bu tez çalışmasında Thermo Scientific/MultiscanGO (Finlandiya) UV cihazı, Abboth Architect C -8000 (Amerika) otoanalizör, NÜVE THERM ST 402(Türkiye), su banyosu, Thermo Scientific (Finlandiya) yıkama cihazı, Su OVEN ST 120 (Türkiye) etüv, Thermo Scientific SL16R (Almanya) santrüfuj cihazı, ELGA Purelab Option (İngiltere) distile su cihazı kullanılmıştır.

### **3.2.2 Rutin biyokimyasal analizler**

Hemogram parametreleri (WBC, RBC, Hb, MCV, MCH, Platelet), biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, Kreatinin, Ürik asit, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, Serum Fe, Serum demir bağlama kapasitesi, LDH, Folat, B12, CRP, Total protein, Albumin, Kalsiyum (Ca), Sodyum (Na) ve Potasyum (K) ve Ferritin parametreleri ölçümü Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı biyokimya bölümünde Advia 1800 marka otoanalizör (Siemens, Almanya), Mindray BC6800 marka hemogram cihazı (Mindray, Çin) ve Advia Centaur XP hormon cihazında (Siemens, Almanya) ticari kitler kullanılarak yapıldı.

### **3.2.3ELİSA ölçümleri**

#### **3.2.3.1 TGF $\beta$ 1 ölçümü**

TGF  $\beta$ 1 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no:E-EL-H0110,USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 31.25-2000pg/ml ve hassasiyet 18.75 pg/ml'dir.Presizyon, intra-assay CV <6.7 % ve inter-assay CV<5.1% 'dir.

#### **3.2.3.2 Periostin ölçümü**

Periostin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no:E-EL-H2452,USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific

/MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.16-10 ng/ml ve hassasiyet 0.1 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.8 % ve inter-assay CV<6.1 %'dir.

### **3.2.3.3 S100B ölçümü**

S100B ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no:E-EL-H1297,USA) ticari kit kullanıldı.Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi.Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.Analiz aralığı 31.25-2000 pg/ml ve hassasiyet 18.75 pg/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <4.5 % ve inter-assay CV<5.4%'dir.

### **3.2.3.4 NSE ölçümü**

NSE ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H1047,USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 2.34-150 ng/ml ve hassasiyet 1.4 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.4% ve inter-assay CV<5%'dir.

### **3.2.3.5 GFAP ölçümü**

GFAP ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no:E-EL-H1888,USA) yöntemi ile çalışan ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.31-20 ng/ml ve hassasiyet 0.19 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.9% ve inter-assay CV<4.3 %'dir.

## **3.3Manyetik rezonans görüntüleme ve volum MRG**

Çalışma, Philips Ingena 1,5T MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ile tüm olgular sırt üstü pozisyonda yatarken baş kesimine standart kafa

koili (head coil) kullanılarak elde olundu. Konvansiyonel MR görüntülerde parametreler:

VsT1W\_3D\_TFE aksiyel görüntüler için; kesit kalınlığı: 1 mm, TE:3.4, TR: 7.4, FOV:256, FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:1127/2227, VsT1W\_3D\_TFE koronal görüntüler için; kesit kalınlığı: 1 mm, TE:3.4, TR: 7.4 FOV: 256, FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:1127/2227 VsT1W\_3D\_TFE sagittal görüntüler için kesit kalınlığı: 1 mm, TE:3.4, TR: 7.4, FOV:256, FS: 1.5, Matrix: 666X666, WL/WW:1127/2227

T2W\_TSE aksiyel görüntüler için; kesit kalınlığı: 5 mm, TE:110.0, TR: 5950.2, FOV:240, FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:1052/1829. T2W\_TSE sagittal görüntüler için kesit kalınlığı: 5 mm, TE:3.4, TR: 7.4 FOV:233 FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:2366/4112

T2W\_FLAIR aksiyel görüntüler için; kesit kalınlığı: 5 mm, TE:3.4, TR: 7.4, FOV:210, FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:1043/1812 T2W\_FLAIR sagittal görüntüler için kesit kalınlığı: 5 mm, TE:3.4, TR: 7.4, FOV:214, FS: 1.5, Matrix: 512X512, WL/WW:1127/2133

İnceleme süresi yaklaşık 10 dk olarak belirlendi. Görüntülerde; aksiyel, koronal ve sagittal planda T1 A görüntüler, aksiyel ve sagittal planda T2A ve T2 FLAIR görüntüler alındı.

T1A aksiyel görüntüler drag and drop programı ile DCOM formundan NIFTI formuna çevrilmiştir. NIFTI formundaki dosya Volbrain sitesine yüklenmiştir. Volbrain tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmadan beyin hacimlerini ölçmemizi sağlamıştır. Volbrain çevrimiçi bir MRG beyin volümetri sistemidir. Yaklaşık 10 dk'lık bir süre zarfında volbrain otomatik bir şekilde yüklediğimiz dosyaların volumetrik sonuçlarını bize vermiştir.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) istatistik paket programında gerçekleştirildi. İki grup arasında nümerik değişkenler Bağımsız iki grup t-Testi, kategorik değişkenler Pearson ki kare yöntemi ile

karşılaştırıldı. Nümerik değişkenler arasında doğrusal ilişki varlığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm hipotez kontrolleri 0.05 Tip-1 hata düzeyinde uygulandı.



## 4.BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 15'i kadın 15'i erkek olmak üzere ek hastalığı bulunmayan 30 orak hücre anemisi ve herhangi bir hastalığı bulunmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 15'i kadın 15'i erkek kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması  $33.67 \pm 9.25$  yıl, kontrol grubunda  $33.67 \pm 9.25$  yıl olarak bulundu.

### 4.1 Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

Hemogram parametreleri (WBC, RBC, Hb, MCV, MCH, PLT), biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, Kreatinin, Ürik Asit, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, Serum Fe, Serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), LDH, Folat, B12, Ferritin, CRP, Total protein, Albumin, Ca, Na, K) ile TGF  $\beta 1$ , Periostin, S100B, NSE, GFAP biyobelirteçleri hasta ve kontrol grubunda çalışılmıştır.

**Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarına ait hemogram parametreleri (Ort $\pm$  Sd)**

| <i>Parametre</i>        | <i>Kontrol (Ort<math>\pm</math>Sd)</i> | <i>Hasta (Ort<math>\pm</math>Sd)</i> | <i>p değeri</i> |
|-------------------------|--|--------------------------------------|-----------------|
| WBC( $\times 10^3$ /ul) | 7.000 $\pm$ 1.40                       | 9.40 $\pm$ 3.44                      | <b>0.001</b>    |
| RBC( $\times 10^6$ /ul) | 4.84 $\pm$ 0.54                        | 2.98 $\pm$ 0.82                      | <b>0.000</b>    |
| Hb(gr/dl)               | 13.82 $\pm$ 1.73                       | 9.63 $\pm$ 1.85                      | <b>0.000</b>    |
| MCV (fl)                | 85.88 $\pm$ 3.93                       | 99.59 $\pm$ 18.12                    | <b>0.000</b>    |
| MCH (pg)                | 28.78 $\pm$ 1.29                       | 33.13 $\pm$ 6.41                     | <b>0.001</b>    |
| PLT( $\times 10^3$ /ul) | 249.34 $\pm$ 65.06                     | 389.56 $\pm$ 151.75                  | <b>0.000</b>    |

Kontrol ve hasta gruplarına ait hemogram parametreleri sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda RBC, HB, MCV ve PLT, değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Vaka

ve kontrol grubunda WBC ve MCH değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir (p=0.001).

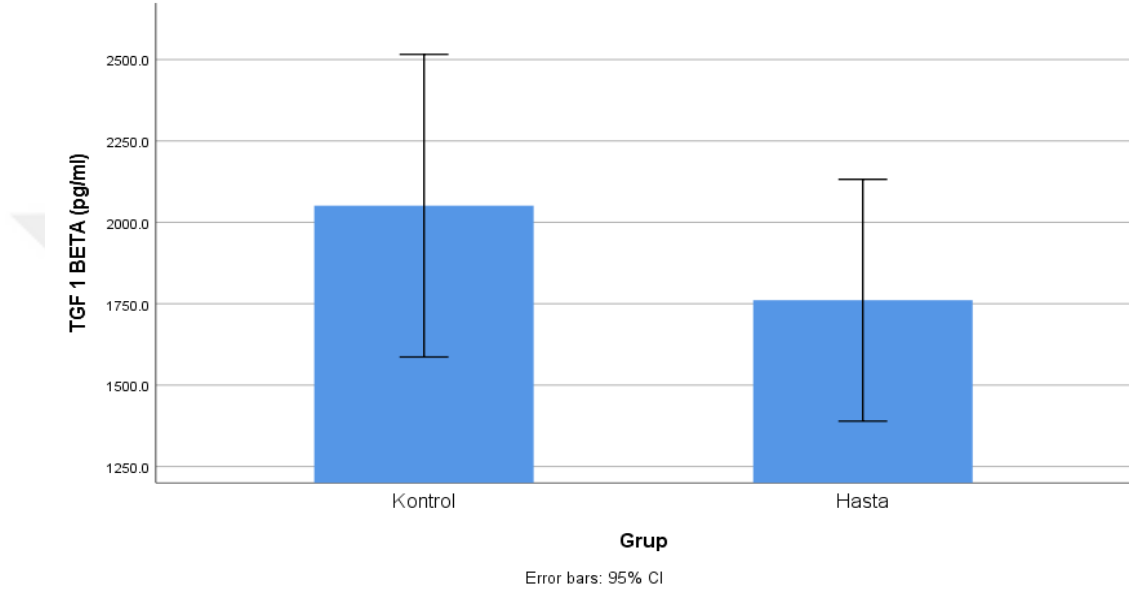
**Tablo 7. Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimya parametreleri (Ort± Sd)**

| <i>Parametre</i>        | <i>Kontrol (Ort±Sd)</i> | <i>Hasta (ort±Sd)</i> | <i>pdeğeri</i> |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Glukoz (mg/dL)          | 91.33±8.77              | 83.8±6.88             | <b>0.000</b>   |
| BUN (mg/dL)             | 11.72±3.19              | 9.33±2.27             | <b>0.001</b>   |
| GFR(ml/dk/              | 112.66±12.69            | 130.7±16.54           | <b>0.000</b>   |
| Kreatinin (mg/dL)       | 0.75±0.16               | 0.55±0.15             | <b>0.000</b>   |
| Ürik asit (mg/dL)       | 4.95±1.30               | 5.70±1.78             | 0.068          |
| AST (U/L)               | 20.93±4.66              | 35.8±20.90            | <b>0.000</b>   |
| ALT (U/L)               | 19.67±7.712             | 29.87±16.81           | <b>0.004</b>   |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0.62±0.34               | 3.10±2.12             | <b>0.000</b>   |
| Direkt bil (mg/dL)      | 0.15±0.07               | 0.69±0.38             | <b>0.000</b>   |
| İndirekt bil (mg/dL)    | 0.47±0.28               | 2.40±1.97             | <b>0.000</b>   |
| LDH (U/L)               | 184.8±43.03             | 430.94±214.43         | <b>0.000</b>   |
| Fe (mg/dL)              | 83.2±30.77              | 88.83±48.98           | 0.596          |
| SDBK (mg/dL)            | 222.43±85.11            | 182.76±90.13          | 0.085          |
| FOLAT (ng/mL)           | 10.63±12.68             | 18.54±17.72           | 0.052          |
| B12 (pg/ml)             | 408.2±129.22            | 408.73±163.49         | 0.989          |
| Ferritin (mg/L)         | 35.47±29.72             | 432.22±369.32         | <b>0.000</b>   |
| CRP (mg/L)              | 2.65±1.39               | 4.91±2.09             | <b>0.000</b>   |
| Total protein (g/dL)    | 7.22±0.43               | 7.62±0.68             | <b>0.008</b>   |
| Albumin (g/dL)          | 4.32±0.34               | 4.22±0.33             | 0.220          |
| Ca (mg/dL)              | 9.32±0.3                | 9.43±0.34             | 0.226          |
| Na(mmol/L               | 139.4±1.77              | 139.63±1.03           | 0.536          |
| K (mmol/L)              | 4.43±0.30               | 4.56±0.33             | 0.116          |

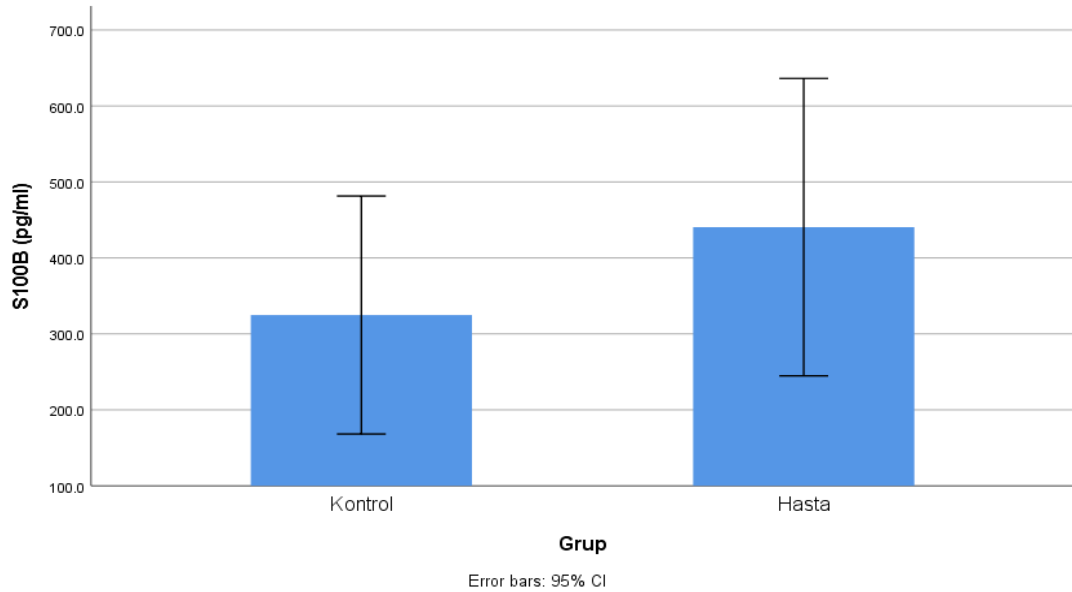
Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimya parametreleri sonuçları tablo 7’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda Glukoz, GFR, Kreatinin, Total



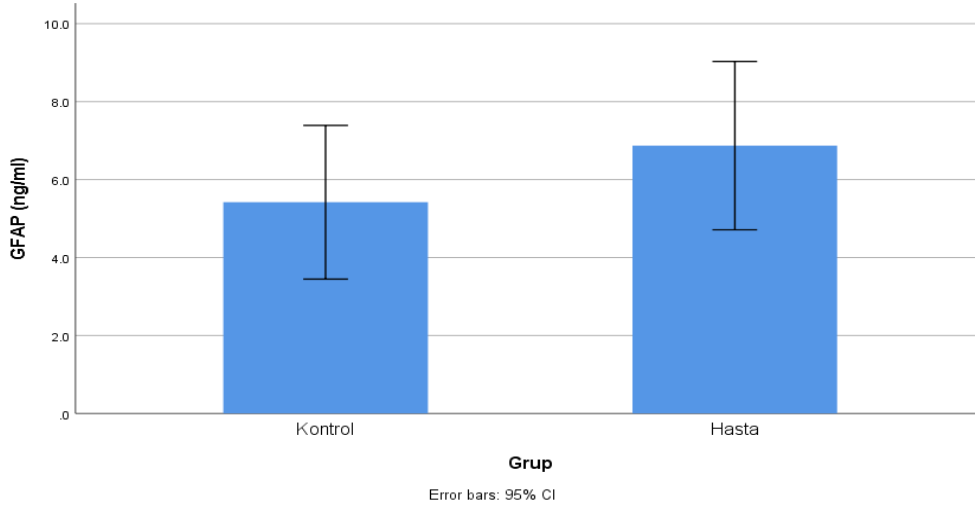
Bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, LDH, Ferritin ve CRP değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Hasta ve kontrol grubunda AST ( $p = 0.001$ ), BUN ( $p = 0.015$ ), ALT ( $p = 0.004$ ) ve Total protein ( $p = 0.008$ ) değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar gözlenmişken, Ürik asit, Fe, SDBK, B12, Folik asit, Albümin, Na, K, Ca parametreleri arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.



**Şekil 23. Kontrol ve hasta grupları arasında TGF  $\beta$ 1 karşılaştırma grafiği ( $p > 0.05$ )**

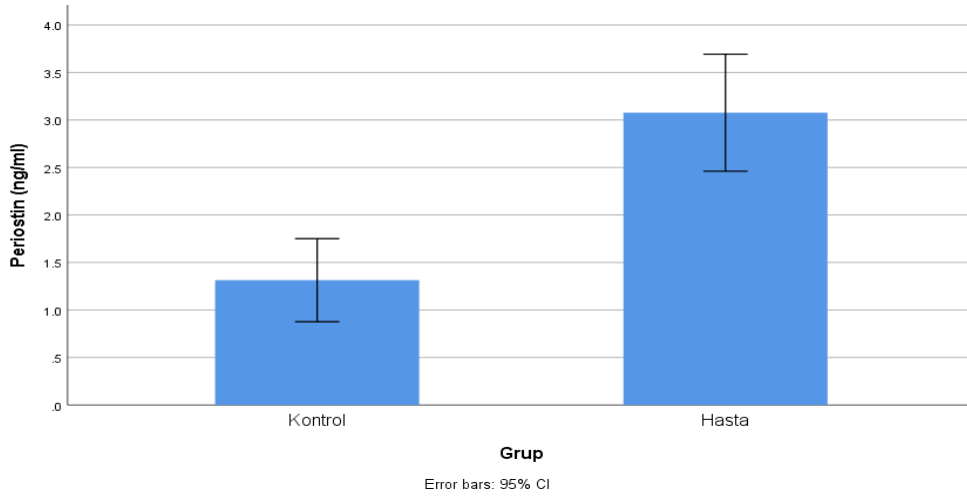


**Şekil 24. Kontrol ve hasta grupları arasında S100B karşılaştırma grafiği ( $p > 0.05$ )**



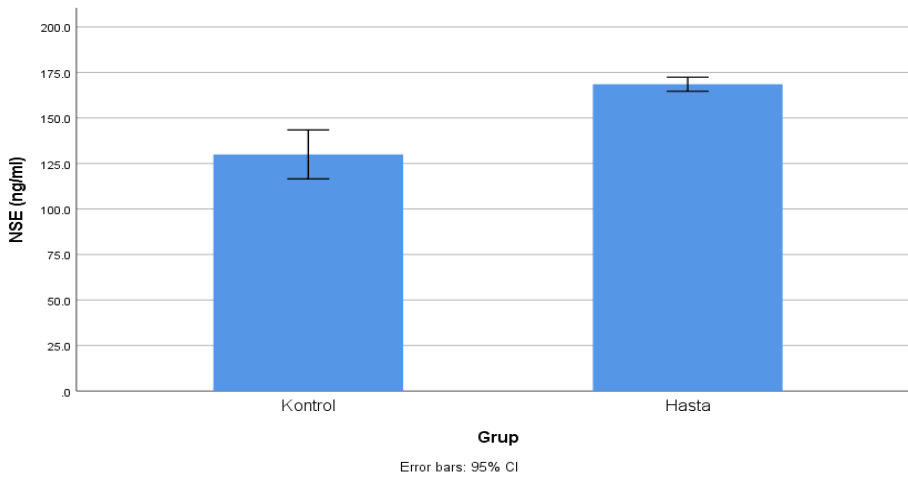
Şekil

**25. Kontrol ve hasta grupları arasında P-GFAP karşılaştırma grafiği ( $p>0.05$ )**



Şekil

**26. Kontrol ve hasta grupları arasında Periostin karşılaştırma grafiği ( $p<0.001$ )**



**Şekil 27. Kontrol ve hasta grupları arasında NSE karşılaştırma grafiği ( $p<0.001$ )**

**Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarına ait biyobelirteç parametreleri (Ort± Sd)**

| <i>Parametre</i>   | <i>Kontrol (Ort± Sd)</i> | <i>Hasta (Ort± Sd)</i> | <i>pdeğeri</i> |
|--------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| S100B (pg/ml)      | 324.80±419.63            | 440.49±524,29          | 0.349          |
| GFAP (ng/ml)       | 5.41±5.278               | 6.87±5.78              | 0.314          |
| NSE (ng/ml)        | 129.98±35.99             | 168.53±10.42           | <b>0.000</b>   |
| TGF 1 BETA (pg/ml) | 2051.13±1244.68          | 1760.73±994.57         | 0.322          |
| Periostin (ng/ml)  | 1.31±1.17                | 3.0767±1.64            | <b>0.000</b>   |

Kontrol ve hasta gruplarına ait biyobelirteçlerin sonuçları tablo 8’de gösterilmiştir.

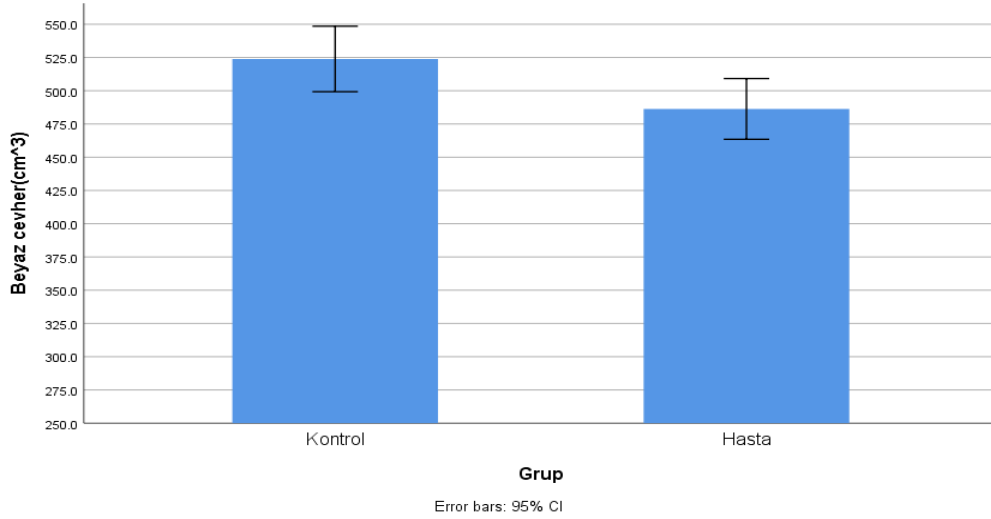
Vaka ve kontrol grubunda TGF β1, S100B ve GFAP değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmemiştir (p:0.322, p:0.349, p:0.314). Vaka ve kontrol grubunda Periostin ve NSE değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir (p<0.001).

#### **4.2 Volumetrik MRG bulgularının değerlendirilmesi**

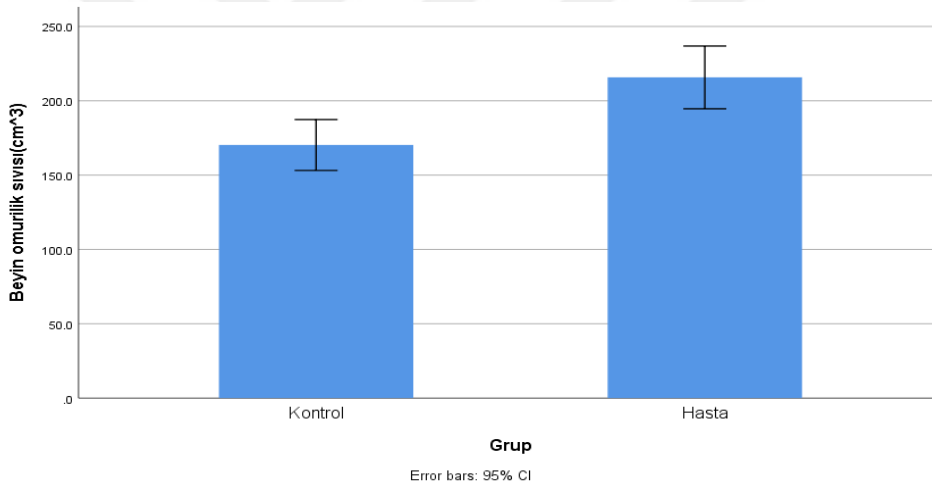
Hasta ve kontrol grubunun volum MRG değerlendirilmesi yapıldı. Beyaz cevher, gri cevher, beyin omurilik sıvısı, toplam beyin volumu, sağ serebral ve serebellar hemisfer, sol serebral ve serebellar hemisfer ve total serebral ve serebellar hemisferler, beyin sapı, sağ lateral ventrikül, sol lateral ventrikül ve bilateral lateral ventriküller, sağ kaudat nükleus, sol kaudat nükleus ve bilateral kaudat nükleus, sağ putamen, sol putamen ve bilateral putamen, sağ globus pallidus, sol globus pallidus ve bilateral globus pallidus, sağ talamus, sol talamus ve bilateral talamus, sağ hipokampus, sol hipokampus ve bilateral hipokampus, sağ amigdala, sol amigdala ve bilateal amigdala, sağ nükleus akkumbens, sol nükleus akkumbens ve bilateral nükleus akkumbens hacimleri (cm<sup>3</sup>cinsinden ve beynin total volumüne kıyasla oransal olarak) hesaplandı.

**Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarına ait hacim değeri ile volbrain parametreleri (Ort±Sd)**

| <i>Parametre</i>                                | <i>Kontrol (Ort± Sd)</i> | <i>Hasta (Ort± Sd)</i> | <i>P değeri</i> | <i>Parametre</i>                        | <i>Kontrol (Ort± Sd)</i> | <i>Hasta (Ort± Sd)</i> | <i>P değeri</i> |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------|---|--------------------------|------------------------|-----------------|
| Beyaz cevher(cm <sup>3</sup> )                  | 523.89±65.89             | 486.32±61.25           | <b>0.026</b>    | Putamen(cm <sup>3</sup> )               | 8.37±0.85                | 8.33±0.94              | 0.837           |
| Gricevher(cm <sup>3</sup> )                     | 695.52±70.46             | 685.17±78.48           | 0.593           | Sağputamen(cm <sup>3</sup> )            | 4.11±0.44                | 4.25±1.081             | 0.504           |
| Beyin omurilik sıvısı(cm <sup>3</sup> )         | 170.26±45,85             | 215.73±56,46           | <b>0.001</b>    | Sol putamen(cm <sup>3</sup> )           | 4.26±0.431               | 4.22±0.456             | 0.75            |
| Toplambeyinvolumucm <sup>3</sup>                | 1219.35±125              | 1171.50±129            | 0.152           | Talamus(cm <sup>3</sup> )               | 11.17±1.10               | 10.92±1.16             | 0.393           |
| İntrakranial kavite (cm <sup>3</sup> )          | 1388.71±125              | 1387.23±14             | 0.967           | Sağ talamus(cm <sup>3</sup> )           | 5.55±0.50                | 5.40±0.59              | 0.293           |
| Serebral hemisferler hacmi(cm <sup>3</sup> )    | 1061.87±115              | 1019.66±115            | 0.163           | Sol talamus(cm <sup>3</sup> )           | 5.6±0.651                | 5.51±0.58              | 0.541           |
| Sağ serebral hemisfer hacmi(cm <sup>3</sup> )   | 531.65±57.86             | 509.44±57.95           | 0.143           | Globus pallidus(cm <sup>3</sup> )       | 2.19±0.263               | 2.07±0.353             | 0.14            |
| Sol serebral hemisfer hacmi(cm <sup>3</sup> )   | 530.21±57.79             | 510.22±58.44           | 0.188           | Sağ globus pallidus(cm <sup>3</sup> )   | 1.10±0.142               | 1.021±0.187            | 0.06            |
| Serebellar hemisferler hacmi (cm <sup>3</sup> ) | 131.67±14.44             | 129.23±15.34           | 0.528           | Sol globus pallidus(cm <sup>3</sup> )   | 1.091±0.136              | 1.052±0,179            | 0.348           |
| Sağ serebellar hemisfer(cm <sup>3</sup> )       | 65.89±7.12               | 64.3±7.67              | 0.407           | Hipokampus(cm <sup>3</sup> )            | 7.790±0.765              | 7.44±0.786             | 0.089           |
| Sol serebellar hemisfer(cm <sup>3</sup> )       | 65.78±7.45               | 64.93±7.71             | 0.666           | Sağ hipokampus(cm <sup>3</sup> )        | 3.94±0.4155              | 3.76±0.396             | 0.099           |
| Beyinsapı(cm <sup>3</sup> )                     | 23.16±2.42               | 22.15±3.88             | 0.231           | Solhipokampus(cm <sup>3</sup> )         | 3.84±0.37                | 3.67±0.4               | 0.097           |
| Lateralventriküller(cm <sup>3</sup> )           | 11.38±6.36               | 12.84±10.29            | 0.513           | Amigdala(cm <sup>3</sup> )              | 1.51±0.20                | 1.43±0.207             | 0.104           |
| Sağ lateral ventrikül(cm <sup>3</sup> )         | 5.29±2.50                | 6.17±4.56              | 0.355           | Sağamigdala(cm <sup>3</sup> )           | 0.75±0.108               | 0.72±0.11              | 0.218           |
| Sol lateral ventrikül(cm <sup>3</sup> )         | 6.09±4.267               | 6.66±5.82              | 0.667           | Sol amigdala(cm <sup>3</sup> )          | 0.762±0.10               | 0.709±0.10             | 0.059           |
| Kaudat nükleus(cm <sup>3</sup> )                | 7.47±0.87                | 7.09±0.92              | 0.102           | Nükleus akkumbens(cm <sup>3</sup> )     | 0.68±0.090               | 0.65±0.11              | 0.337           |
| Sağ kaudat nükleus(cm <sup>3</sup> )            | 3.75±0.437               | 3.51±0.508             | 0.053           | Sağ nükleus akkumbens(cm <sup>3</sup> ) | 0.31±0.047               | 0.303±0.05             | 0.314           |
| Sol kaudat nükleus(cm <sup>3</sup> )            | 3.72±0.44                | 3.57±0.46              | 0.225           | Sol nükleus akkumbens(cm <sup>3</sup> ) | 0.36±0.05                | 0.35±0.064             | 0.397           |



**Şekil 28. Kontrol ve hasta grupları arasında beyaz cevher volumü (cm<sup>3</sup>) karşılaştırma grafiği (p=0.026)**

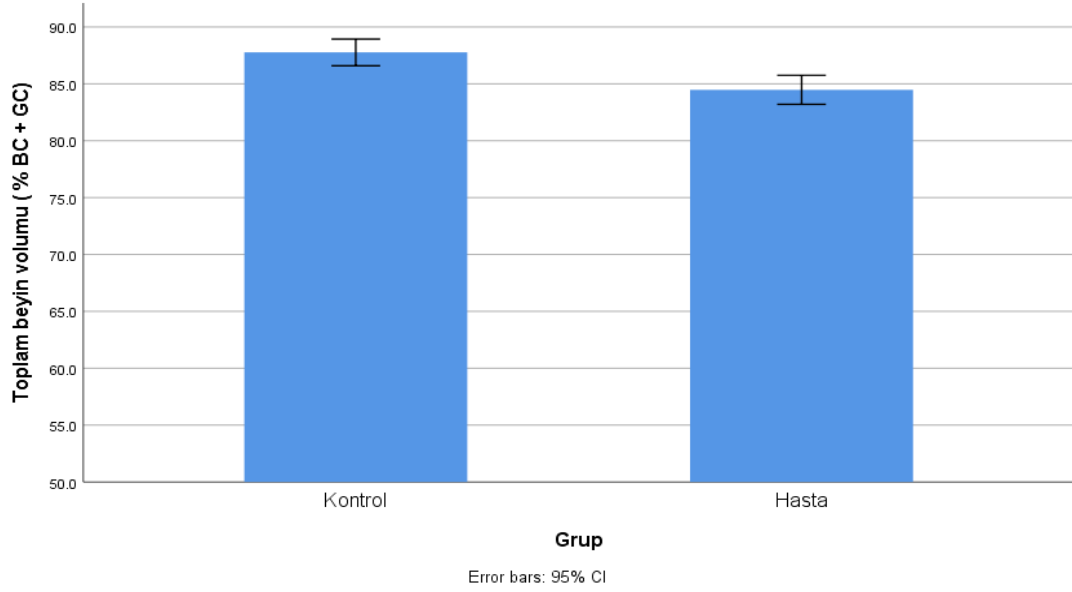


**Şekil 29. Kontrol ve hasta grupları arasında BOS volümü (cm<sup>3</sup>) karşılaştırma grafiği (p=0.001)**

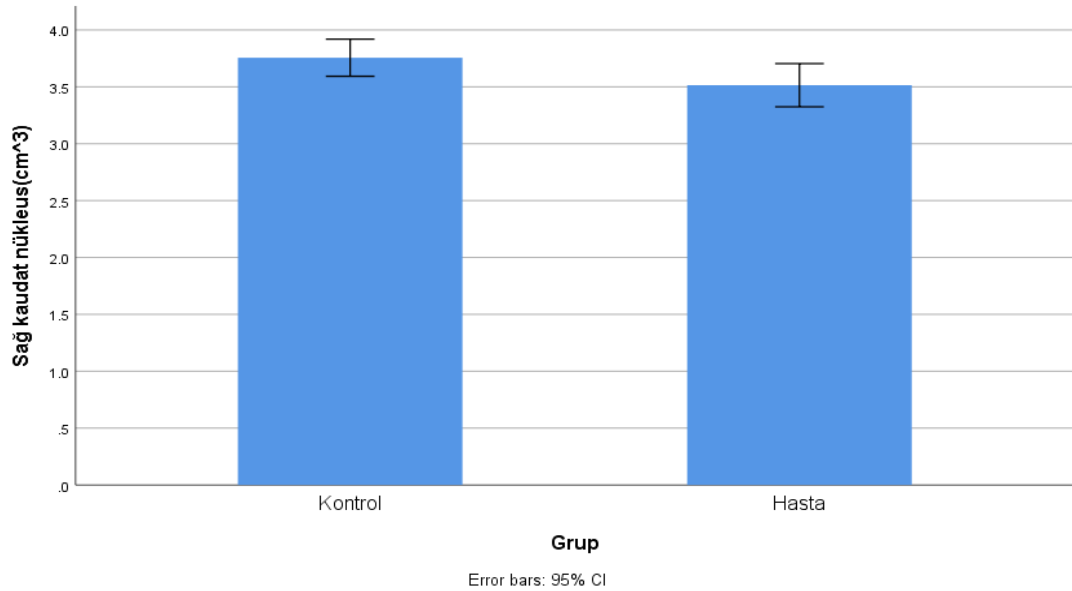
Kontrol ve hasta gruplarına ait Volbrain sonuçları tablo.10'da gösterilmiştir.

Hesaplanan beyin volumleri cm<sup>3</sup> cinsinden kıyaslandığında beyaz cevher (p=0.026) ve beyin omurilik sıvısı (p=0.001) ölçümlerinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı istatistiksel fark izlenmiş olup; gri cevher, toplam beyin volumü, sağ serebral hemisfer ve serebellar hemisfer, sol serebral hemisfer ve serebellar hemisfer ve total serebral hemisfer ve serebellar hemisferler, beyin sapı, sağ lateral ventrikül, sol lateral ventrikül ve bilateral lateral ventriküller, sağ kaudat nükleus, sol kaudat

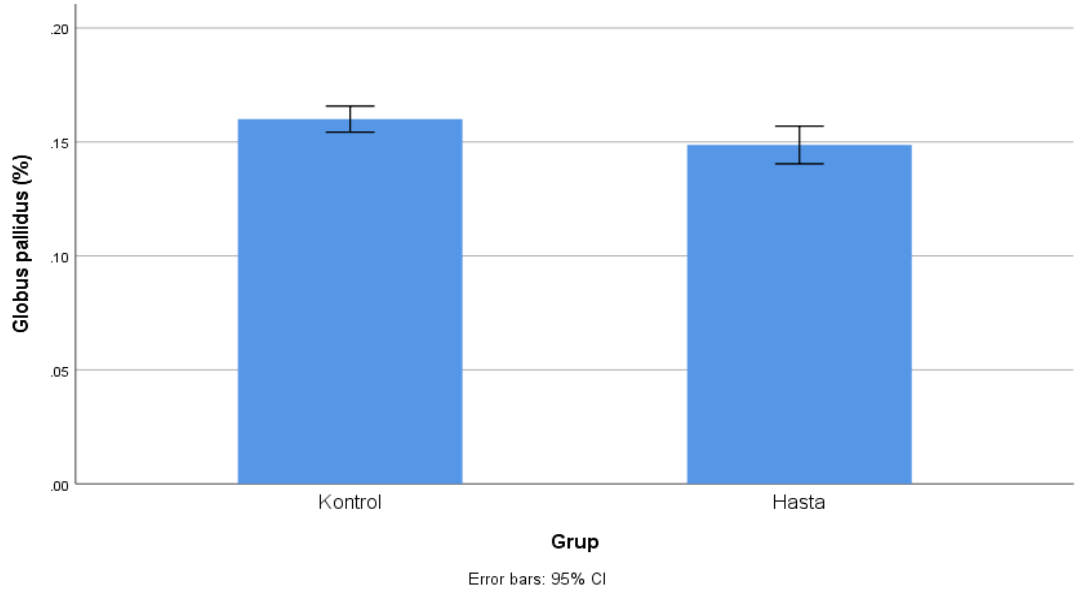
nükleus ve bilateral kaudat nükleus, sağ putamen, sol putamen ve bilateral putamen, sağ globus pallidus, sol globus pallidus ve bilateral globus pallidus, sağ talamus, sol talamus ve bilateral talamus, sağ hipokampus, sol hipokampus ve bilateral hipokampus, sağ amigdala, sol amigdala ve bilateal amigdala, sağ nükleus akkumbens, sol nükleus akkumbens ve bilateral nükleus akkumbens ölçümlerinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.



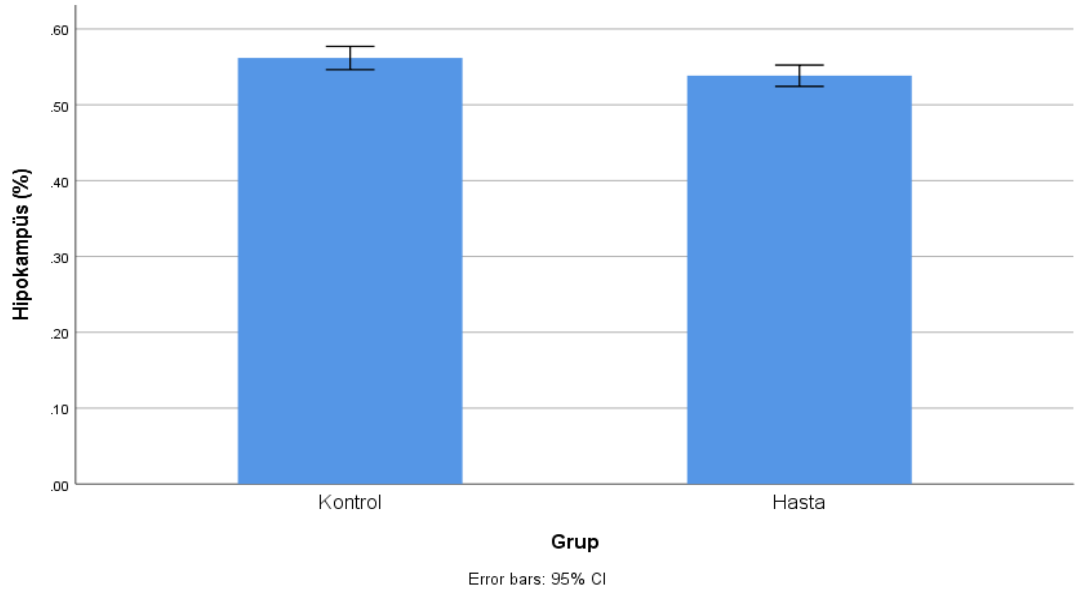
**Şekil 30. Kontrol ve hasta grupları arasında toplam beyin volümü (%) karşılaştırma grafiği (p<0.001)**



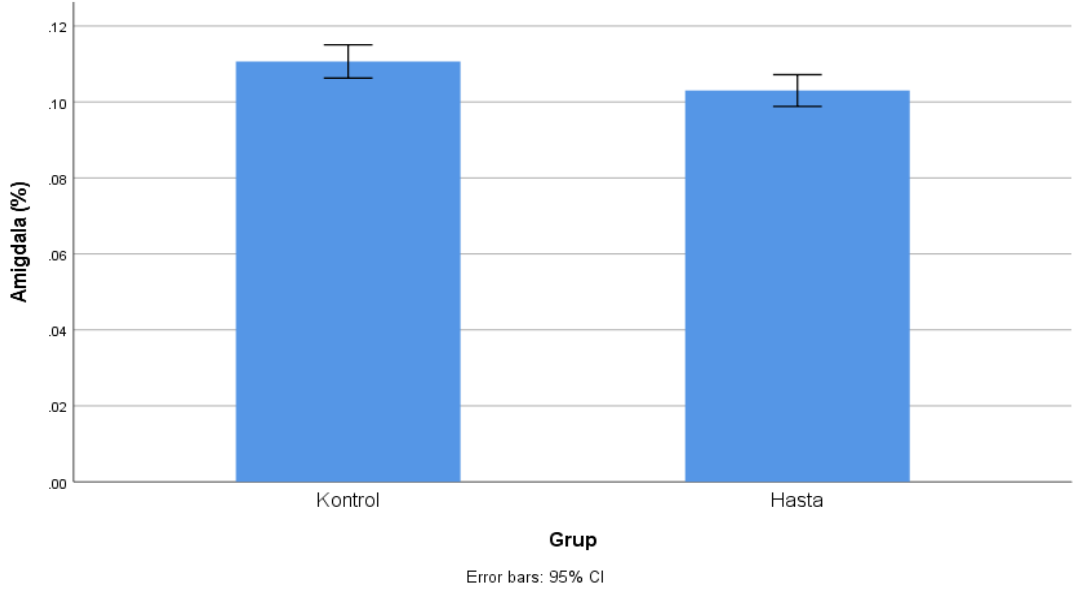
**Şekil 31. Kontrol ve hasta grupları arasında sağ kaudat nükleus volümü (%) karşılaştırma grafiği (p=0.048)**



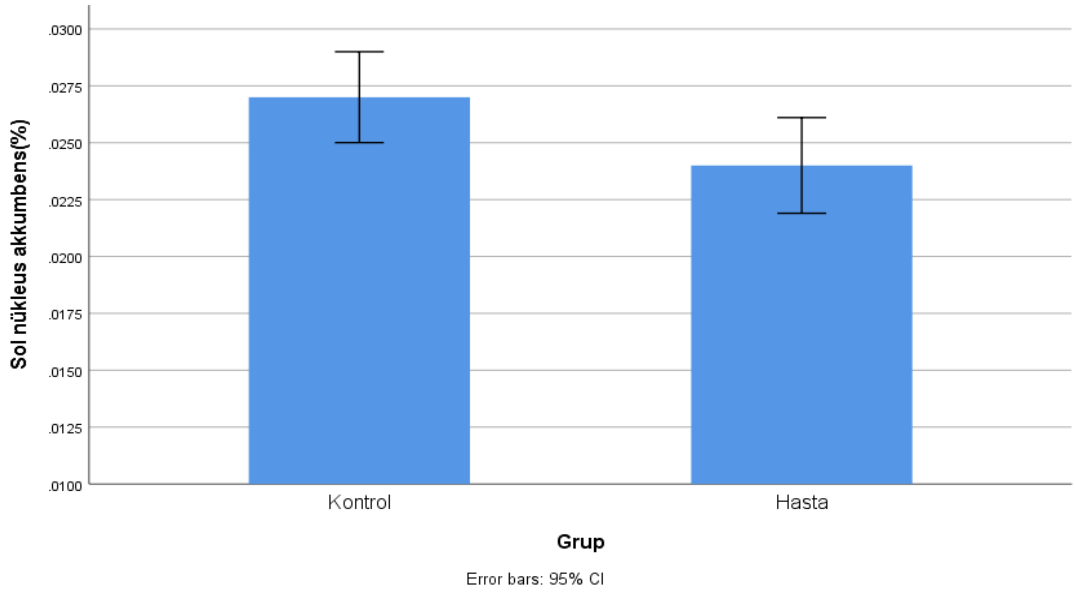
**Şekil 32. Kontrol ve hasta grupları arasında globus pallidus volümü (%) karşılaştırma grafiği (p=0.024)**



**Şekil 33. Kontrol ve hasta grupları arasında hipokampus volümü (%) karşılaştırma grafiği (p=0.026)**



**Şekil 34. Kontrol ve hasta grupları arasında amigdala volümü (%) karşılaştırma grafiği (p=0.012)**



**Şekil 35. Kontrol ve hasta grupları arasında sol nükleus akkumbens volümü (%) karşılaştırma grafiği (p=0.039)**



**Tablo 10. Kontrol ve hasta gruplarına ait % değeri ile volbrain parametreleri (Ort± Sd)**

| <i>Parametre</i>                | <i>Kontrol(Ort ± Sd)</i> | <i>Hasta(Ort± Sd)</i> | <i>pdeğeri</i> | <i>Parametre</i>         | <i>Kontrol(Ort ± Sd)</i> | <i>Hasta(Ort± Sd)</i> | <i>p değeri</i> |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|
| Beyaz cevher (%)                | 37.70±2,57               | 35.03±2.18            | <b>0.000</b>   | Putamen (%)              | 0.60±0.05                | 0.603±0.05            | 0.929           |
| Gri cevher (%)                  | 50.08±2.35               | 49.45±2.88            | 0.346          | Sağ putamen (%)          | 0.29±0.029               | 0.308±0.06            | 0.394           |
| Beyin omurilik sıvısı (%)       | 12.30±3.25               | 15.52±3.41            | <b>0.000</b>   | Sol putamen (%)          | 0.307±0.02               | 0.30±0.029            | 0.86            |
| Toplam beyin volumu (% BC + GC) | 87.76±3.14               | 84.47±3.41            | <b>0.000</b>   | Talamus (%)              | 0.80±0.06                | 0.79±0.067            | 0.372           |
| Serebralhemisferler hacmi (%)   | 76.39±3.12               | 73.50±3.07            | <b>0.001</b>   | Sağ talamus (%)          | 0.40±0.025               | 0.39±0.032            | 0.101           |
| Sağserebralhemisfer hacmi (%)   | 38.24±1.55               | 36.72±1.45            | <b>0.000</b>   | Sol talamus (%)          | 0.40±0.03                | 0.39±0.034            | 0.535           |
| Sol serebral hemisfer hacmi (%) | 38.14±1.59               | 36.78±1.69            | <b>0.002</b>   | Globus pallidus (%)      | 0.16±0.015               | 0.14±0.02             | <b>0.024</b>    |
| Serebellar hemisferler hacmi(%) | 9.49±0.77                | 9.33±0.79             | 0.439          | Sağ globus pallidus(%)   | 0.08±0.008               | 0.07±0.012            | <b>0.022</b>    |
| Sağ serebellar hemisfer (%)     | 4.75±0.38                | 4.64±0.39             | 0.290          | Sol globus pallidus(%)   | 0.07±0,008               | 0.07±0.012            | 0.269           |
| Sol serebellar hemisfer (%)     | 4.74±0.40                | 4.69±0.40             | 0.627          | Hipokampus (%)           | 0.56±0.041               | 0.53±0.03             | <b>0.026</b>    |
| Beyin sapı (%)                  | 1.67±0.12                | 1.59±0.23             | 0.137          | Sağ hipokampus (%)       | 0.28±0.024               | 0.27±0.018            | <b>0.025</b>    |
| Lateral ventriküller (%)        | 0.82±0,47                | 0.90±0.66             | 0.564          | Sol hipokampus (%)       | 0.27±0.020               | 0.26±0.021            | <b>0.035</b>    |
| Sağ lateral ventrikül (%)       | 0.38±0.18                | 0.43±0.29             | 0.371          | Amigdala (%)             | 0.11±0.011               | 0.103±0.011           | <b>0.012</b>    |
| Sol lateral ventrikül (%)       | 0.44±0.32                | 0.471±0.37            | 0.750          | Sağ amigdala (%)         | 0.05±0,006               | 0.05±0.006            | 0.063           |
| Kaudat nükleus (%)              | 0.54±0.057               | 0.513±0.062           | 0.089          | Sol amigdala (%)         | 0.05±0.006               | 0.051±0.006           | <b>0.037</b>    |
| Sağ kaudat nükleus(%)           | 0.27±0.02                | 0.25±0.035            | <b>0.048</b>   | Nükleus akkumbens (%)    | 0.04±0.007               | 0.048±0.008           | 0.53            |
| Sol kaudat nükleus (%)          | 0.26±0.029               | 0.259±0.031           | 0.239          | Sağ nükleus akkumbens(%) | 0.023±0.004              | 0.02±0.004            | 0.567           |
|                                 |                          |                       |                | Sol nükleus akkumbens(%) | 0.027±0.005              | 0.024±0.005           | <b>0.039</b>    |

Kontrol ve hasta gruplarına ait Volbrain sonuçları tablo.10'da gösterilmiştir. Beyin total volümü hesaplanıp bütün beyin alt birimlerinin oransal karşılığı bulundu ve % değerler üzerinden ifade edildi. Bu hesaplamalar göz önüne alınıp %'lik değerler ile istatistikler yeniden yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda beyaz cevher, beyin omurilik sıvısı, total beyin volümü, ve sağ serebral hemisfer değerleri arasında çok yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir ( $p<0.001$ ). Hasta ve kontrol grubunda total serebral hemisferlerde ( $p=0.001$ ) ve sol serebral hemisferde ( $p=0.002$ ) yüksek düzeyde anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda bilateral amigdala ( $p=0.012$ ), sol globus pallidus ( $p=0.022$ ), total globus pallidus ( $p=0.024$ ), sağ hipokampus ( $p=0.025$ ), bilateral hipokampus ( $p=0.026$ ), sol hipokampus ( $p=0.035$ ), sol amigdala ( $p=0.037$ ), sol nükleus akkumbens ( $p=0.039$ ) ve sağ kaudat nükleus ( $p=0.048$ ) değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda gri cevher, sağ serebral hemisfer, sol serebral hemisfer ve total serebellar hemisferler, beyin sapı, sağ lateral ventrikül, sol lateral ventrikül ve bilateral lateral ventriküller, sol kaudat nükleus ve bilateral kaudat nükleus, sağ putamen, sol putamen ve bilateral putamen, sağ globus pallidus, sağ talamus sol talamus ve bilateral talamus, sağ amigdala, sağ nükleus akkumbens ve bilateral nükleus akkumbens değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmemiştir.

Hasta grubunda S100B ile WBC ( $r=-0.394$ ), BUN ( $r=-0.411$ ), arasında; GFAP değeri ile BUN ( $r=-0.408$ ), S100B ( $r=0.949$ ), değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda beyaz cevher hacmi ile Hb ( $r=0.427$ ), folat ( $r=0.376$ ), toplam beyin volumü sağ ve sol serebral hemisfer hacimleri arasında anlamlı pozitif; LDH ( $r=-0.485$ ) değeri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda gri cevher hacmi ile BUN arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ( $r=-0.379$ ). Hasta grubunda lateral ventrikül hacmi ile BUN ( $r=0.365$ ) ve Kreatinin ( $r=0.433$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif; GFR ( $r=-0.421$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda kaudat nükleus hacmi ile WBC ( $r=-0.520$ ), CRP ( $r=-0.418$ ) ve albumin ( $r=-0.383$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda putamen hacmi ile

GFR ( $r=0.637$ ) değeri, gri cevher ( $r=0.421$ ), kaudat nükleus ( $r=0.520$ ), nükleus akkumbens ( $r=0.417$ ) ve talamus ( $r=0.616$ ) hacimleri arasında anlamlı pozitif; BUN ( $r=-0.550$ ) ve Kreatinin ( $r=-0.483$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda globus pallidus hacmi ile kaudat nükleus hacmi arasında anlamlı pozitif ( $r=0.648$ ); CRP değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ( $r=-0.424$ ). Hasta grubunda hipokampus hacmi ile B12 düzeyi arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir ( $r=0.537$ ). Hasta grubunda talamus hacmi ile kaudat nükleus ( $r=0.516$ ) ve putamen ( $r=0.616$ ) hacmi ile ve GFR ( $r=0.495$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif; BUN ( $r=-0.564$ ) ve Kreatinin ( $r=-0.506$ ) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda amigdala hacmi ile folat değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ( $r=0.612$ ). Hasta grubunda yaş değeri ile BUN ( $r=0.419$ ), B12 ( $r=0.398$ ) değerleri ile BOS ( $r=0.44$ ), lateral ventrikül ( $r=0.42$ ), hacmi arasında anlamlı pozitif; NSE ( $r=-0.367$ ), GFR ( $r=-0.667$ ) değerleri ile putamen ( $r=-0.463$ ), talamus ( $r=-0.469$ ), toplam beyin ( $r=-0.440$ ), serebellar hemisfer ( $r=-0.492$ ) ve gri cevher ( $r=-0.649$ ) volumleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda Hb değerleri ile beyaz cevher hacmi (0.427), kaudat nükleus hacmi (0.441) ve globus pallidus hacmi (0.487) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu izlenirken; gri cevher hacmi, toplam beyin hacmi, serebral ve serebellar hemisferler hacmi ve beyin sapı hacmi ile arasında pozitif veya negatif anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Orak hücre anemisi hastalarında artış gösteren LDH değeri ile RBC ( $r=-0.600$ ), Hb ( $r=-0.582$ ) ,değerleri ve beyaz cevher ( $r=-0.485$ ) hacmi arasında negatif korelasyon izlenirken; AST ( $r=0.659$ ), ALT ( $r=0.402$ ), Total bilirubin ( $r=0.414$ ) ve K değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Hasta grubunda bir negatif akut faz reaktanı olan albumin ile WBC ( $r=-0.416$ )ve Ferritin ( $r=-0.531$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken; kaudat nükleus ( $r=0.44$ ), volumu arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

Kontrol grubunda Hb değeri ile toplam beyin hacmi ( $r=0.431$ ), serebral hemisferler hacmi ( $r=0.430$ ) ve putamen hacmi ( $r=0.40$ ) arasında pozitif korelasyon izlendi.

Kontrol grubunda NSE değerleri ile Ferritin ( $r=0.489$ ) değerleri arasında; S100B ile GFAP ( $r=0.897$ ) ve TGF $\beta$ 1 ( $r=0.489$ ) arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Kontrol grubunda Periostin değeri ile RBC ( $r=-0.538$ ) ve Hb ( $r=0.485$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif; BUN( $r=-0.538$ ), Ürik asit ( $r=-0.514$ ), ve Ca ( $r=-0.509$ ) değerleri ile anlamlı negaif korelasyon izlenmiştir. Kontrol grubunda kaudat nükleus hacmi ile serum Fe değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ( $r=0.446$ ). Kontrol grubunda putamen hacmi ile talamus ( $r=0.411$ ) ve amigdala ( $r=0.506$ ) hacimleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Kontrol grubunda talamus hacmiile, putamen hacimleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ( $r=0.512$ ).

Kontrol grubunda yaş değeri ile BOS ( $r=0.454$ ), lateral ventrikül ( $r=0.445$ ) ve hipokampüs ( $r=0.426$ ) hacmi arasında anlamlı pozitif; Hb ( $r=-0.507$ ), GFR ( $r=-0.485$ ) değerleri ile talamus ( $r=-0.404$ ), toplam beyin ( $r=-0.585$ ), serebral ( $r=-0.529$ ) ve serebellar hemisfer ( $r=-0.479$ ) ve gri cevher ( $r=-0.489$ ) volumleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Orak hücre anemisi otozomal resesif (OR) geçiş gösteren ve yapısal gen bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Türkiye’de orak hücre taşıyıcılığı sıklığı % 0.3-0.6 arasında iken, bilhassa Çukurova yöresinde bazı illerde bu sıklık %3-44’e ulaşmaktadır. Orak hücreli anemide kliniğe neden olan temel patofizyoloji akut, vazooklüzif olaylardır. Mikrovasküler sistemin tıkanıklığı ağrı ve inflamasyona neden olur. Orak şeklindeki eritrositler dolaşıma girdiğinde endotel adezyonu sonrasında vazooklüzyona neden olur. Santral sinir sistemi de etkilenen en önemli sistemlerden biridir. Orak hücre anemili çocukların yaklaşık üçte birinde öğrenme güçlüğü, dikkat toplama, konsantrasyon veya akademik alanlarda zorlanma ile prezente olan bazı nörokognitif etkilenmeler mevcuttur (70). Hastalığın patofizyolojisi ve bulguları ele alındığında normal popülasyona kıyasla daha belirgin santral sinir sistemi bulguları izlenmesi önemlidir.

Orak hücre anemisi hastalarında hastalığın seyri ve prognozu hakkında fikir veren biyobelirteçler bulunmaktadır. Bu biyobelirteçlerden bazıları aneminin derinliği ile korelasyon gösterirken bazıları da orak hücre anemisinde sık görülen bir komplikasyon olan santral sinir sistemi tutulumu ile korelasyon göstermekteydi.

Çalışmamızda OHA hastalarında bazı biyokimyasal belirteçlerle (NSE, S100B, Periostin, P-GFAP ve TGF-β1) beyin alt birim volümleri arasında ilişki olup olmadığının ve hastalığın ciddiyeti veya prognozu ile anlamlı bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle MKÜTF Dahiliye-Hematoloji Anabilim Dalı tarafından takipli 18-50 yaş arası 30 orak hücre anemisi tanılı erişkin ve 30 orak hücre anemisi olmayan kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi.

Sarnaik ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmaya göre OHA’nın dünya çapında prevalansı gittikçe artış göstermektedir (71).

Biz OHA hastalarında beyin volümü ölçmeyi; sonuçları normal popülasyon ile kıyaslamayı, aynı zamanda hasta ve kontrol grubunda hemogram parametreleri (WBC, RBC, HB, MCV, MCH, Plt), biyokimya parametreleri (Glukoz, BUN, kreatinin, Ürik asit, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, serum Fe, SDBK, LDH, Folat, B12, Ferritin, CRP, Total protein, Albumin, Ca, Na, K) TGF  $\beta$ 1, Periostin, S100B, NSE ve GFAP gibi biyokimyasal belirteçlerin düzeylerine bakmayı, gruplar arasında bir farklılık olup olmadığını veya grup içerisindeki belirteçlerin aralarında bir korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla WBC, MCH, MCV, Plt, GFR, Total Bilirubin, Direkt bilirubin, İndirekt bilirubin, LDH, Ferritin ve CRP, AST, ALT, Periostin ve NSE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken Hb, Kreatinin, BUN ve Glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. TGF  $\beta$ 1, S100B, GFAP, Total protein, Ürik asit, Serum Fe, SDBK, B12, Folat, Albumin, Na, K, Ca değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Hem hasta hem de kontrol grubunda yaş ile beraber gri cevher hacmi, toplam beyin hacmi, serebral ve serebellar hemisfer hacmi, talamus hacminde azalma; BOS hacmi ve lateral ventrikül hacminde artış gözlenmekteydi. Steev ve arkadaşları tarafından 2005 yılında OHA'lı çocuklarda yapılan volum MRG'de yetişkinlerin aksine beyaz cevher hacminde azalma yokken kortikal ve santral gri cevherde azalma izlenmiştir (72). Biz çalışmamızda çocuk hastaya yer vermedik ve hasta – kontrol grubu arasında total gri cevherde anlamlı bir farkı izlenmezken; hasta ve kontrol grubunda yaş ile gri cevher arasında hasta grubunda daha belirgin olmak üzere negatif korelasyon izlendi. Yaş ile beraber gri cevher volumü azalması fizyolojik olarak gerçekleşse dahi OHA'lı hastalarda daha belirgin olmaktadır. Bu da hastalığın mikrovasküler vazooklüzif patofizyolojisi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla santral gri cevherde bazı lokalizasyonlarda (sağ globus pallidus, total globus pallidus, sağ kaudat nükleus) hacimlerinde belirgin azalmalar izlenmiştir.

Hastalığın derinleşmesi ile ilgili en önemli parametre olan Hb seviyesi hasta grubunda beyaz cevher hacmi, kaudat nükleus hacmi ve globus pallidus hacmi

arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu izlenmişken kontrol grubunda da toplam beyin hacmi, serebral hemisferler hacmi ve putamen hacmi ile korelasyon izlenmiştir. Bazal ganglionlar mitokondrilerden çok zengin vasküler yerler olduğundan dolayı metabolik hadiselerden beyinde en kolay etkilenen lokalizasyonlardan biridir. Orak hücre anemisi olan veya olmayan anemi çeşitlerine Hb konsantrasyonu ile beyin volum korelasyonunun anlamlı olabileceğini düşündük. Choi ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmış olan bir çalışmada düşük hemoglobin seviyesi ve ortalama platelet hacmi bulunan hastalarda frontal, paryetal ve temporal loblarda yaygın beyaz cevher anormallikleri tespit edilmiştir. Beyinde tanımlanan hacim kayıplarının sebebi olarak doku hipoksisi ve mikrovasküler yetersizlik düşünülmektedir (73). Choi ve arkadaşlarının 2019da yaptığı diğer bir çalışmada orak hücre anemisi olmayan anemili hastalarda da bilişsel işlev bozukluğu ve beyaz cevher hasarı olup olmadığı araştırılmıştır (74). Şiddetli kronik anemi, yaşlılarda inme, beyaz cevher hasarı ve bilişsel işlev bozukluğunun bağımsız bir belirleyicisidir. Şiddetli anemi ayrıca küçük çocuklarda, anemi alt tipinden bağımsız olarak beyaz cevher azalmasına neden olur. Beyaz cevher hacminde azalma aneminin derinliği ile korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla Hb seviyesi ile platelet sayısında anlamlı düşüş gözlemlendi. OHA'ya sekonder gelişen beyin volum düşüklüklerinde beyaz cevher ve bazal ganglionların hacim düşüşü ön planda iken kontrol grubunda Hb seviyesi ile toplam beyin volumu, serebral hemisfer hacim ve bazal ganglion hacimlerinin düşüşü ön plandadır.

OHA hastalarında artış gösteren LDH değeri ile RBC, Hb değerleri ve beyaz cevher hacmi ile arasında negatif korelasyon izlenirken; AST, ALT, Total bilirubin ve K değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmesi hastalığın seyrinde görülen inefektif eritropoeze sekonder hücre yıkımı ile açığa çıkan metabolitler olması nedeniyle anlamlıdır. Neely ve arkadaşlarının 1969 yılında yaptığı bir çalışmada LDH seviyesinin OHA hastalarında kriz zamanlarında yükseldiği gösterilmiştir (75). LDH değerinin beyaz cevher hacmi ile negatif korelasyongöstermesi hastalığın derinliği ile ilişkili olabilir. Hastalığı daha şiddetli yaşayan gruplarda beyaz cevherde daha belirgin düşüş olması hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilir.

Çalışmaya dahil edilen OHA hastalarının krizde olmamasına dikkat edildi, klinik olarak enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta grubunda bir negatif akut faz reaktanı olan albumin ile pozitif akut faz reaktanları olan WBC ve Ferritin arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken; kaudat nükleus volümü arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Warriier ve arkadaşlarının 1944 yılında yaptıkları bir çalışmada OHA hastalarında serum albumin gibi negatif akut faz reaktanların seviyesinde düşüş izlemişlerdir (76). Albumin değeri ile WBC ve Ferritin eğeri arasındaki negatif korelasyon bu durumu doğrular nitelikteydi. Kronik hastalığa bağlı olarak düşüş gösteren serum albumin değerinin kaudat nükleus ile pozitifkorelasyon göstermesi kronik hastalıkların kaudat nükleus hacmine negatif etkisi olarak yorumlanabilir.

Hasta grubunda putamen ve talamus hacmi ile GFR arasında pozitif, BUN ve Kreatinin arasında negatif korelasyon; lateral ventrikül ile BUN ve kreatinin arasında pozitif, GFR arasında negatif korelasyon izlenmesi bilinen bir böbrek tutulumu olmayan OHA hastalarında böbrek fonksiyon testleri ile BOS hacmi, putamen ve talamus volümleri arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda GFR değerinin yaş ile beraber azaldığı gözlemlendi. Böbrek fonksiyon testleri bozulan hastalarda BUN ve Kreatinin artarken BOS hacminde artış; putamen ve talamus volümlerinde azalma gözlenmiştir. Wang ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmaya göre kan üre seviyesinin yükseldiği durumlarda klinikte korea ile prezente olan bazal ganglion etkienmeleri gözlenmiştir (77). Bu durum böbrek fonksiyonu bozulan insanlarda kandaki metabolitlerin, putamen ve talamusta birikmesi ve hacimlerini azalttığı yönünde fikir verebilir. Öte yandan böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda sıvı yüklenme bulguları izlenebilir. Bu durum lateral vetrikül hacmi ile işkili olabilir. Böbrek tutulumu olan OHAve diğer hastalıklarda bu korelasyon araştırılabilir.

Hasta ve kontrol grupları arasında B12 ve folat düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Hasta grubunda hipokampus hacmi ile B12 düzeyi arasında ve amigdala hacmi ile folat değerleri arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon izlenmişken kontrol grubunda böyle bir korelasyon olmaması OHA'nın patofizyoloisi ile ilişkisi olabilir. Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışma



bulunmamaktadır. Daha geniş hasta ve kontrol grupları ile yapılan klinik, biyokimyasal ve radyolojik çalışmalarda B12 ve folat seviyesinin limbik sistem üzerine etkileri daha net bir şekilde ortaya konabilir.

Hasta ve kontrol grupları arasında ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmiş olup; hasta ve kontrol grubunda ferritin seviyesiyle beyin volümleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Kirkham ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmaya göre; konvansiyonel MRG’de başta bazal ganglionlar olmak üzere izlenen sinyal kayıpları OHA hastalarında kronik transfüzyona bağlı beyinde demir birikimi ile ilişkilendirilmiştir (78). Ama bizim çalışmamızda ferritin değerinde hasta ve kontrol grubu arasında belirgin farklar olmasına rağmen ferritin ile korelasyon gösteren beyin volüm parametresi gözlenmemiştir.

Enolazın dimerik bir formu olan NSE nöroendokrin hücre veya nöron kaynaklı olup; tümör, santral sinir sistemi travması, MS (Multiple sklerozis) gibi nöronal kayıplarla seyreden durumlarda artış göstermektedir. LDH seviyesinin orak hücre anemili hastalarda hemoliz ile orantılı olduğu bilinmektedir. Yüksek seviyelerdeki LDH ise nitrik oksit direnci, endotel disfonksiyonu ve vaskülopati ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde yapılan bu çalışmada Kanavaki ve arkadaşları tarafından 2017 yılında LDH, NSE ve S100B’nin hemoliz ve glial hücre destrüksiyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (30). Literatürde yapılan başka bir çalışmada NSE ile SVO ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların başvuru sırasındaki özürülük derecesi ve nörolojik olarak kötüleşme seyirlerine göre hastalar sınıflandırılmış ve bu grupların NSE ilişkisi araştırılmıştır. Bharosay ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmaya göre NSE seviyesinin hem başvuru sırasındaki özürülük seviyesi ile hem prognozun kötüleşmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (79). Kardiyak arrest sonrası gelişen beyin hasarlanması ile NSE’nin ilişkisinin araştırıldığı Luescher ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada ise NSE seviyesinin morbidite, mortalite ve nörolojik sekel ile korele olduğu gösterilmiştir (80).

Yaptığımız çalışmada NSE seviyesi vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış göstermiştir. Ayrıca hasta grubunda NSE değerlerinde yaş ile negatif korelasyon izlenmiştir.

Yenidoğanın hipoksik-iskemik ensefalopatisinde, beyin fonksiyonlarının iyileşmesi için nöral kök hücrelerin çoğalması ve farklılaşması önemlidir. Nöral kök hücrelerin çoğalmasında ve nöral kök hücrelerin nöronlar ve astrositlere farklılaşması sırasında periostinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Yetişkinde ise geçici MCA tıkanması durumunda periiskemik astrosit ve nöronal hücrelerde periostin ekspresyonunun azaldığı ancak daha sonra artmaya başladığı gözlenmiştir (6 gün-4 hafta). Kawakita ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmaya göre Periostin değerinin SVO sonrasında beyin enfarktının büyüklüğüyle ve nörolojik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (81).

Literatürde Terpos ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan diğer bir çalışmada Periostin, aktivin ve TGF  $\beta$ 1 yüksekliği multiple myelom gibi yıkım ile seyreden kemik hastalıklarında da izlenmiştir (82). Bizim çalışmamızda da periostin seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış göstermişken; volum MR sonuçları ve diğer biyobelirteçler ile korelasyon göstermemiştir.

Jabbarli ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada subaraknoid hemoraji sonrasında oluşan vazospazma sekonder gelişen gecikmiş serebral iskemi araştırılmıştır. GFAP ve periostinin bu konuda yüksek prediktif değeri olduğu bulunmuştur (83). 2017 yılında Rezaei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre S100B seviyesinin travmatik beyin hasarında, beyin tümörlerinde ve inmede artış gösterdiği ve bu durumların prognozu hakkında yol gösterici olduğu tespit edilmiştir. S100B seviyesinin intrakranial basınç ile korele olduğu; travmatik beyin hasarı sonrasında gelişen intrakranial basınç artışının da subakut ve kronik dönemde post-kontuzyon sendromları açısından uyarıcı olduğu düşünülmüştür (84). Yetişkinde akut inme ve kranial travma ile ilişkili bulunan GFAP düzeyinde yaşla ilgili korelasyon bulunamamıştır. Savage ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada OHA'lı çocuklarda akut serebral enfarkt durumlarında GFAP seviyesinde artış izlenmiştir (85). Torres ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada kan serum TGF  $\beta$ 1 seviyesinin OHA'lı klinik durumu ciddi hastalarda yükseldiği dikkati çekmiştir. OHA'lı hastalarda klinik durumun ciddileşmesiyle beraber WBC ve platelet sayısı artmıştır. Platelet sayısının artmasıyla beraber TGF- $\beta$ 1 seviyesi artış göstermiştir (86). Literatürde Ahmad ve arkadaşları tarafından. 2011 yılında yapılan başka bir

çalışmada serebral enfarkt sonrası subakut dönem (48 saat sonra) elde edilen beyin volum kayıplarıyla GFAP ve NSE nin korele olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada S100 B'nin hücrel hasardan sonra serbest bırakılıp; kan-beyin bariyerinin bozulmasından sonra dolaşıma girmesinden ötürü erken dönem (24 saat sonra) beyin volum değişiklikleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında TGF  $\beta$ 1, S100B, GFAP değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiş olup; hasta ve kontrol grubunda TGF  $\beta$ 1 seviyesinin GFAP seviyesi ile korele olduğu ve hastalarda TGF  $\beta$ 1 seviyesi ile sağ kaudat nükleusun negatif korelasyonu olduğu izlenmiştir. NSE ile GFAP VE S100 B seviyeleri hasta grubunda pozitif korelasyon göstermektedir. Hasta grubunda NSE ve S100B değerleri ile WBC arasında pozitif ve GFAP ile BUN arasında negatif bir korelasyon izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirmede NSE ve Periostin değerlerinde anlamlı istatistiksel farklar görülmüşken; TGF $\beta$ 1, GFAP ve S100 B değerleri arasında istatistiksel fark görülmemiştir. Hastalarda GFAP ve S100 B değerlerinde kontrol grubuna kıyasla yükselme izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında belirgin bir fark izlenemezken; hasta grubu içerisinde S100B ile GFAP arasında kontrol grubunda da S100B ile GFAP ve TGF  $\beta$ 1 arasında korelasyon izlenmiştir. Bu durum bize patolojik ve fizyolojik durumlarda biyobelirteçlerin benzer oranda yükseldiğini ve düştüğünü göstermekte olup ilerde olası komplikasyon gelişiminde ayırıcı tanı konusunda ve hastalık takibinde yol gösterici olabilir.

Daha önceleri farklı metodlarla yapılan beyin volüm ölçümü Volbrain uygulamasına kıyasla daha yavaş, tekrarlanabilirliği daha az, daha az doğru sonuçlar veren ve kalifiye elemanlar tarafından yapılması gereken işlemlerdir. Günümüzde volbrain uygulamasıyla bütün sayılan dezavantajlar dışlanabilmektedir. Volbrain tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmadan beyin hacimlerini ölçmemizi sağlayabilir. Volbrain çevrimiçi bir MRG beyin volümetri sistemidir. Dünyanın her yerindeki araştırmacıların, MRG verilerinden hacimsel beyin bilgilerini kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan otomatik olarak almalarına yardımcı olmak amacıyla ortaya çıkmış bir yöntemdir. T1A aksiyel görüntüler drag

and drop programı ile DCOM formundan NIFTI formuna çevrilmiştir. NIFTI formundaki dosya volbrain sitesine yüklenmiştir. Yaklaşık 10 dklık bir süre zarfında volbrain otomatik bir şekilde yüklediğimiz dosyaların volumetrik sonuçlarını bize vermiştir.

Hastaların ve kontrol grubunun konvansiyonel MRG incelemesi normal olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda geçirilmiş enfarkt, operasyon öyküsü veya beyin volumunu belirgin azaltacak herhangi bir hastalık izlenmemiştir. Volbrain uygulaması ile hesaplanan beyin volümünün en önemli avantajı görsel olarak normal olan beyin MRG'lerin kantitatif olarak değerlendirilmesi ve insan gözünün ayırtedemeyeceği boyut ve hacim değişikliklerini saptayabilmesidir.

Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla beyaz cevher, total beyin volumu, bilateral serebral hemisferlerde, bilateral amigdala, sağ globus pallidus, total globus pallidus, sağ hipokampüs, bilateral hipokampüs, sol hipokampüs, sol amigdala, sol nükleus akkumbens ve sağ kaudat nükleus hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiş olup BOS volumlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla gri cevher, sağ, sol ve total serebellar hemisferler, beyin sapı, sağ, sol ve bilateral lateral ventriküller, sol ve bilateral kaudat nükleus, sağ, sol ve bilateral putamen, sol globus pallidus, sağ, sol ve bilateral talamus, sağ amigdala, sağ ve bilateral nükleus akkumbens değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklar izlenmemiştir.

OHA vücuttaki birçok organı etkileyebilir, ancak beyin hasarı, mortalite ve morbiditeye yol açan en yıkıcı ve korkulan komplikasyonlardan biridir. OHA'nın serebrovasküler komplikasyonları inme, geçici iskemik atak, sessiz serebral iskemi (SSİ) ve beyin atrofisini içerir. SSİ, açık klinik nörolojik semptomların yokluğunda beynin FLAIR ağırlıklı görüntülerinde artan sinyal yoğunluğu (hiperintens) olan alanlar olarak tanımlanır. SSİ tipik olarak daha küçük endarteriyel dallar tarafından beslenen ve bu nedenle iskemiye karşı savunmasız olan vasküler bölgelerin sınır bölgelerinde (watershead) meydana gelir. Orak hücreli vaskülopati hem büyük hem de küçük damarları tutabilir, ancak tipik olarak terminal internal karotid arter (ICA), proksimal anterior serebral arter (ACA) ve orta serebral arter (MCA)da darlıklara yol açar. Zaman içinde ve ana intrakranial arterlerin ilerleyici tıkanmasıyla, çok sayıda

küçük terminal dalın oluşması ile karakterize edilen, “Moya Moya” (Japonca: duman kabarıklığı) hastalığı görülür. MR anjiyografi (MRA) vasküler daralmayı, tıkanmayı ve kollateral oluşumunu kolayca tespit edebilir. İntrakraniyal kanama, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) ile gösterilebilen, hastalığın nadir fakat önemli bir komplikasyonudur. İssar ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada kontrol grubunun beyin MR ları normalken; OHA’lı hastaların 2 tanesinde (%4) frontal lobda T2 ve Flair sekansa derin beyaz cevherde hiperintensiteler izlenmiştir (88). Bizim çalışmamızda hastaların konvansiyonel MRG görüntülerinde bir anormallik saptanmazken; beyaz cevher hacimlerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bu da volum MRG’nin konvansiyonel MRG’ye üstünlüğü olarak sayılabilir. Hastaların etkin beyaz cevher takibinde volbrain yöntemi ile hesaplanan volum MRG sonuçları kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

Kija ve ark.2019 da yaptığı bir çalışmaya göre OHA’lı hastalarda yapılan beyin MRG ve MR anjiyografi (MRA) tetkiklerinde hastaların yarısında anormal beyin MRG ve MRA bulguları saptanmıştır. Tespit edilen fokal arteriyel oklüzyonların lokalizasyonu sıklık sırasıyla derin beyaz cevher ve bazal ganglionlar, oksipital ve serebellar bölge ve border zone bölgeler olarak belirlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda da beyaz cevher ve bazal ganglion volumlerinde hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşüklük gözlenmiştir. Bu sonuç OHA’daki vasküler komplikasyonların sonucunda parankim hacminde azalma olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ortak bir özelliği de OHA’nın homozigot formu olan HbSS olmaları ve profilaktik tedavi (hidroksiüre) alıyor olmalarıydı. Nottage ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmaya göre 3-6 yaş arasında hidroksiüre tedavisi alan çocuklarda nörolojik komplikasyonların sıklığında kullanmayanlara göre azalma gözlenmiş olup hidroksiürenin OHA’nın seyrine olan etkilerinin doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sonucuna varmışlardır (90). İlerde yapılacak klinik, radyolojik ve biyokimyasal bir çalışmada hidroksiüre kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında konvansiyonel MRG ve volum MRG çalışması yapılabilir. Klinik olarak nörolojik tutulumu olan hastalarda

beyin volum korelasyonu araştırılabilir ve volum MRG'nin konvansiyonel MRG'ye üstünlüğü olup olmadığı tespit edilebilir.

Hidroksüre kullanmayan bir hasta alt grubunun yokluğu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Son 3 ayda transfüzyon almamış hastaları, kriz halinde olmayan hastaları, ek nörolojik bir hastalığı olmayan ve konvansiyonel MRG bulguları normal olan hastaları çalışmamıza dahil etmiş olsak bile hastaların ne sıklıkta kriz geçirdiğini, transfüzyon yapıldığını ve nörolojik bulgularını bilmemekteydik. İlerde yapılacak bir çalışmada hastaların geçirdiği kriz ve transfüzyon sayısı ile nörolojik bulgular değerlendirilip; volum MRG ile korelasyon yapılabilir.

## 6.SONUÇ

1. 1.Orak hücre anemisi hastalığında volbrain yöntemi ile beyin volum hesabı literatürde ilk defa bizim çalışmamızda yapılmıştır.
2. Orak hücre anemisi hastalığında NSE ölçümü literatürde ilk defa bizim çalışmamızda yapılmıştır.
3. Orak hücre anemisi hastalığında Periostin ölçümü literatürde ilk defa bizim çalışmamızda yapılmıştır.
4. Çalışmamızda OHA hastalarında kontrol grubuna kıyasla konvansiyonel MRG ile saptanamayan beyin volüm değişiklikleri saptamıştır. Daha önce OHA'da beyin konvansiyonel MRG ve MRA ile saptanan sonuçlar ile benzer sonuçlara varılmış olup bulgular niceliksel veriler olarak değerlendirilmiştir. Konvansiyonel MRG'nin normal olması durumunda bile anormal sonuçları bulunan volum MRG OHA'nın nörolojik komplikasyonların takibinde konvansiyonel MRG'nin yerini alabilir.
5. Hastalığın klinik şiddeti ve komplikasyonların seyrinde değişkenlik gösteren biyobelirteçlerden bazıları birbirleriyle ve beynin bazı alt birim volumleri ile korelasyon olduğu gözlenmiştir.
6. İleride yapılacak daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunu içeren çalışmalar bulduğumuz sonuçların bilimselliğini artırma konusunda faydalı olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Canatan D. Thalassemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014;38(5):305-7.
2. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sick cell disease: a review for the internist. *Internal and emergency medicine*. 2019.
3. Canatan D, Delibas S. Report on Ten Years' Experience of Premarital Hemoglobinopathy Screening at a Center in Antalya, Southern Turkey. *Hemoglobin*. 2016;40(4):273-6.
4. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122(24):3892-8.
5. Gümruk F, Altay Ç. Orak hücre anemisi. *Katkı* 1995;16:327-45.
6. Kocak R, Alparslan ZN, Agrıdag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas 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.
7. Luca Cavalli-Sforza L, Menozzi P, Piazza A. *The History and Geography of Human Gene*. 541995.
8. 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.
9. Key NS, Derebail VK. Sick cell trait: novel clinical significance. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:418-22.
10. Steinberg MH. Sick cell anemia: pathophysiology, management, and prospects for the future. *Journal of clinical apheresis*. 1991;6(4):221-3.
11. Childs JW. Sick cell disease: the clinical manifestations. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 1995;95(10):593-8.



12. Charache S, Scott JC, Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment, and prevention. *Archives of internal medicine*. 1979;139(1):67-9.
13. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1997;89(5):1787-92.
14. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
15. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(5):710-2.
16. 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.
17. Johnston RB, Jr., Newman SL, Struth AG. 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.
18. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1998;133:275
19. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *The New England journal of medicine*. 1984;311(1):7-12.

20. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2006;81(4):236-41.
21. 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. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2006;88(12):2573-82.
22. Armstrong FD, Thompson RJ, Jr., Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. *Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics*. 1996;97(6 Pt 1):864-70.
23. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002;99(9):3144-50.
24. 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. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):886-95.
25. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion*. 2010;50:1881.
26. Repka T, Hebbel RP. Hydroxyl radical formation by sickle erythrocyte membranes: role of pathologic iron deposits and cytoplasmic reducing agents. *Blood* 1991;78:2753-8.
27. Kılınç Y. Orak Hücre Anemisi:Tanı T, Tedavi ve Transfüzyon. Ed. Canatan D. *DNA ve Hemoglobinler: Tanı ve Tedavi*. Ankara 2008; 255-262.
28. Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:436-43.

29. Bender MA. Sickle Cell Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
30. Kanavaki A, Spengos K, Moraki M, Delaporta P, Kariyannis C, Papassotiriou I, et al. Serum Levels of S100b and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(12).
31. Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, Simani L, Vahedian-Azimi A, Asaadi S, et al. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iranian journal of neurology*. 2017;16(2):83-9.
32. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Bagratuni T, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. High levels of periostin correlate with increased fracture rate, diffuse MRI pattern, abnormal bone remodeling and advanced disease stage in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2016;6(10):e482.
33. Jabbarli R, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Sato T, Dammann P, Wrede KH, et al. Laboratory biomarkers of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurgical review*. 2018.
34. Savage WJ, Barron-Casella E, Fu Z, Dulloor P, Williams L, Crain BJ, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein levels in children with sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2011;86(5):427-9.
35. Torres Lde S, Okumura JV, da Silva DG, Belini Junior E, de Oliveira RG, Mimura KK, et al. Plasma levels of TGF-beta1 in homeostasis of the inflammation in sickle cell disease. *Cytokine*. 2016;80:18-25.
36. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke:

- a systematic review. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland). 2012;33(1):47-54.
37. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in neuroinformatics*. 2016;10:30.
  38. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *ront Neuroinform*. 2016 Jul 27;10:30. doi: 10.3389/fninf.2016.00030. eCollection 2016. PubMed PMID: 27512372; PubMed Central PMCID: PMC4961698.
  39. Walton E, Hibar D, Yilmaz Z, Jahanshad N, Cheung J, Batury VL, et al. Exploration of Shared Genetic Architecture Between Subcortical Brain Volumes and Anorexia Nervosa. *Molecular neurobiology*. 2019;56(7):5146-56.
  40. Hannoun S, Tutunji R, El Homsy M, Saaybi S, Hourani R. Automatic Thalamus Segmentation on Unenhanced 3D T1 Weighted Images: Comparison of Publicly Available Segmentation Methods in a Pediatric Population. *Neuroinformatics*. 2019;17(3):443-50.
  41. Beauchet O, Launay CP, Sekhon H, Montembeault M, Allali G. Association of hippocampal volume with gait variability in pre-dementia and dementia stages of Alzheimer disease: Results from a cross-sectional study. *Experimental gerontology*. 2019;115:55-61.
  42. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(6):1678-95.
  43. Hedderich DM, Spiro JE, Goldhardt O, Kaesmacher J, Wiestler B, Yakushev I, et al. Increasing Diagnostic Accuracy of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease by User-Independent, Web-Based Whole-Brain Volumetry. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018;65(4):1459-67.
  44. Huhtaniska S, Jaaskelainen E, Heikka T, Moilanen JS, Lehtiniemi H, Tohka J, et al. Long-term antipsychotic and benzodiazepine use and brain volume

- changes in schizophrenia: The Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *Psychiatry research Neuroimaging*. 2017;266:73-82.
45. Hannoun S, Baalbaki M, Haddad R, Saaybi S, El Ayoubi NK, Yamout BI, et al. Gadolinium effect on thalamus and whole brain tissue segmentation. *Neuroradiology*. 2018;60(11):1167-73.
  46. Kral MC, Brown RT, Nietert PJ, Abboud MR, Jackson SM, Hynd GW. Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003;112(2):324-31.
  47. Steen RG, Reddick WE, Mulhern RK, Langston JW, Ogg RJ, Bieberich AA, et al. Quantitative MRI of the brain in children with sickle cell disease reveals abnormalities unseen by conventional MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1998;8(3):535-43.
  48. Holland GN, Moore WS, Hawkes RC. NMR neuroradiography. *Br J Radiol*. 1980 Mar;53(627):253-5. PubMed PMID: 7378685.
  49. Sarrazin JL, Ménégon P, Randoux B. [Neuroradiology]. *J Radiol*. 2002 Jul-Aug;83(7-8):920-2. French. PubMed PMID: 12223923.
  50. Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness VS, Jr. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 1998;8(4):372-84.
  51. Nachev P, Kennard C, Husain M. The functional anatomy of the frontal lobes. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Nov;10(11):829. doi: 10.1038/nrn2667-c1. Epub 2009 Oct 14. PubMed PMID: 19826437.
  52. Ebeling U, Steinmetz H. Anatomy of the parietal lobe: mapping the individual pattern. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;136(1-2):8-11. PubMed PMID: 8748820.
  53. DeFelipe J, Fernandez-Gil MA, Kastanauskaite A, Bote RP, Presmanes YG, Ruiz MT. Macroanatomy and microanatomy of the temporal lobe. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2007;28(6):404-15.

54. Catani M. The clinical anatomy of the temporal and parietal lobes. *Cortex*.2017 Dec;97:160-163. doi: 10.1016/j.cortex.2017.11.006. PubMed PMID: 29203031.
55. Ture U, Yasargil MG, Krisht AF. The arteries of the corpus callosum: a microsurgical anatomic study. *Neurosurgery*. 1996;39(6):1075-84; discussion 84-5.
56. Gonçalves-Ferreira AJ, Herculano-Carvalho M, Melancia JP, Farias JP, Gomes L. Corpus callosum: microsurgical anatomy and MRI. *Surg Radiol Anat*.2001;23(6):409-14. PubMed PMID: 11963623.
57. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1995 Feb;18(2):63-4.
58. Mathai A, Smith Y. The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. So what? *Front Syst Neurosci*. 2011 Aug 1;5:64. doi:10.3389/fnsys.2011.00064. eCollection 2011. PubMed PMID: 21866224; PubMed CentralPMCID: PMC3149683.
59. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S548-59. doi:10.1002/mds.22062. Review. PubMed PMID: 18781672.
60. Villablanca JR. Why do we have a caudate nucleus? *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2010;70(1):95-105.
61. Ong D, Walterfang M, Malhi G, Styner M, Velakoulis D, Pantelis C. Size and shape of the caudate nucleus in individuals with bipolar affective disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2012;46:340-51.
62. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*.2018 Jan;46 Suppl 1:S30-S33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033. Epub 2017 Aug 1. Review. PubMed PMID: 28780180; PubMed Central PMCID: PMC5718208.

63. Karnath H, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen. 2019.
64. Kutuk E, Kaya H, Kumsar N, Bolat Kaya O, Dilbaz N. Erişkin başlangıçlı hallervorden-spatz sendromunun psikiyatrik yönleri: İki olgu sunumu. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2015;265-8.
65. Sandvig A, Lundberg S, Neuwirth J. Artery of Percheron infarction: a case report. *Journal of medical case reports*. 2017;11(1):221.
66. Linn J, Hoffmann LA, Danek A, Brückmann H. [Differential diagnosis of bilateral thalamic lesions]. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007;179:234-45.
67. Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, Minagar A. The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurologic clinics*. 2014;32(4):859-69.
68. Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TA, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2015;35(1):200-20.
69. Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends in neurosciences*. 1998;21(9):370-5.
70. Day S, Chismark E. The cognitive and academic impact of sickle cell disease. *JSch Nurs*. 2006 Dec;22(6):330-5. Review. PubMed PMID: 17121443.
71. Sarnaik SA. Thalassemia and related hemoglobinopathies. *Indian J Pediatr*. 2005Apr;72(4):319-24. Review. PubMed PMID: 15876761.
72. Steen RG, Emudianughe T, Hunte M, Glass J, Wu S, Xiong X, Reddick WE. Brainvolume in pediatric patients with sickle cell disease: evidence of volumetricgrowth delay? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):455-62. PubMed PMID:15760849.

73. Choi S, O'Neil SH, Joshi AA, Li J, Bush AM, Coates TD, et al. Anemia predicts lower white matter volume and cognitive performance in sickle and non-sickle cell anemia syndrome. *American journal of hematology*.0(0).
74. Choi S, O'Neil SH, Joshi AA, Li J, Bush AM, Coates TD, Leahy RM, Wood JC. Anemia predicts lower white matter volume and cognitive performance in sickle and non-sickle cell anemia syndrome. *Am J Hematol*. 2019 Oct;94(10):1055-1065. doi:10.1002/ajh.25570.
75. Neely CL, Wajima T, Kraus AP, Diggs LW, Barreras L. Lactic acid dehydrogenase activity and plasma hemoglobin elevations in sickle cell disease. *Am J Clin Pathol*. 1969 Aug;52(2):167-9. PubMed PMID: 5807978.
76. Warriar RP, Kuvibidila S, Gordon L, Humbert J. Transport proteins and acute phase reactant proteins in children with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 1994 Jan;86(1):33-9. Erratum in: *J Natl Med Assoc* 1994 Jul;86(7):515. PubMed PMID: 7512147; PubMed Central PMCID: PMC2607658
77. Wang HC, Brown P, Lees AJ. Acute movement disorders with bilateral basal ganglia lesions in uremia. *Mov Disord*. 1998 Nov;13(6):952-7. PubMed PMID:9827621.
78. Kirkham, F. J., & Shmueli, K. (2018). Brain iron in sickle cell disease?. *Blood*, 132(15), 1550-1552. Accessed September 22, 2019.
79. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M, Saxena K, Sodani A, Saxena R. Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke. *Indian J Clin Biochem*. 2012 Apr;27(2):186-90. doi: 10.1007/s12291-011-0172-9.
80. Luescher T, Mueller J, Isenschmid C, Kalt J, Rasiah R, Tondorf T, Gamp M, Becker C, Sutter R, Tisljar K, Schuetz P, Marsch S, Hunziker S. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial. *Resuscitation*. 2019 Sep;142:50-60. doi:



- 10.1016/j.resuscitation.2019.07.003. Epub2019 Jul 12. PubMed PMID: 31306716.
81. Kawakita F, Suzuki H. Periostin in cerebrovascular disease. *Neural Regen Res.* 2020 Jan;15(1):63-64. doi: 10.4103/1673-5374.264456. PubMed PMID: 31535648.
82. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Bagratuni T, Gavriatopoulou M, Roussou M, Papatheodorou A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Kanellias N, Liakou C, Panagiotidis I, Migkou M, Kokkoris P, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. High levels of periostin correlate with increased fracture rate, diffuse MRI pattern, abnormal bone remodeling and advanced disease stage in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2016 Oct 7;6(10):e482. doi: 10.1038/bcj.2016.90. PubMed PMID: 27716740; PubMed Central PMCID: PMC5098262.
83. Jabbarli R, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Sato T, Dammann P, Wrede KH, Kaier K, Köhrmann M, Forsting M, Kleinschnitz C, Roos A, Sure U. Laboratory biomarkers of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2018 Oct 10. doi: 10.1007/s10143-018-1037-y. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30306357.
84. Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, Simani L, Vahedian-Azimi A, Asaadi S, Sahraei Z, Hajiesmaeili M. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iran J Neurol.* 2017 Apr 4;16(2):83-89. Review. PubMed PMID: 28761630; PubMed Central PMCID: PMC5526782.
85. Savage WJ, Barron-Casella E, Fu Z, Dulloor P, Williams L, Crain BJ, White DA, Jennings JM, Van Eyk JE, Debaun MR, Everett A, Casella JF. Plasma glial fibrillary acidic protein levels in children with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011 May;86(5):427-9. doi: 10.1002/ajh.21995. PubMed PMID: 21523806; PubMed Central PMCID: PMC3870012.

86. Torres Lde S, Okumura JV, da Silva DG, Belini Júnior É, de Oliveira RG, MimuraKK, Lobo CL, Oliani SM, Bonini Domingos CR. Plasma levels of TGF- $\beta$ 1 in homeostasis of the inflammation in sickle cell disease. *Cytokine*. 2016Apr;80:18-25. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.012.
87. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):47-54. doi: 10.1159/000332810. Epub 2011 Dec 1. Review. PubMed PMID: 22133844.
88. Issar P, Nehra M, Singh G, Issar S. Conventional and advanced brain MR imaging in patients with sickle cell anemia. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2018;28(3):305-11.
89. Kija EN, Saunders DE, Munubhi E, Darekar A, Barker S, Cox TCS, Mango M, Soka D, Komba J, Nkya DA, Cox SE, Kirkham FJ, Newton CRJC. Transcranial Doppler and Magnetic Resonance in Tanzanian Children With Sickle Cell Disease. *Stroke*. 2019Jul;50(7):1719-1726. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.018920.
90. Nottage KA, Ware RE, Aygun B, Smeltzer M, Kang G, Moen J, Wang WC, Hankins JS, Helton KJ. Hydroxycarbamide treatment and brain MRI/MRA findings in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):331-338. doi:10.1111/bjh.14235.

## 8. EK-1

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |   |
|----------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Orak hücre anemili hastalarda volrain yöntemi ile beyin voltüm ölçümünün biyokimyasal iskemik belirteçlerle karşılaştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2019/04   |

|                        |                  |   |
|------------------------|------------------|---|
| ETİK KURULU BAŞLIKLARI | ETİK KURULUN ADI | MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
|                        | AÇIK ADRESİ:     | MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY                                    |
|                        | TELEFON          | 0326 245 51 14  |
|                        | FAKS             | 0326 245 51 14  |
|                        | E-POSTA          | tipetik@gmail.com   |

|                               |   |  |                                    |   |  |  |
|-------------------------------|---|--|------------------------------------|---|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Öğr. Üyesi Gülen BURAKGAZİ (Arş.Gör.Dr.Burcu DÜZEL ASİG'in tezi) |                                    |   |  |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Radyoloji Anabilim Dalı  |                                    |   |  |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi                             |                                    |   |  |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ  |  |                                    |   |  |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    |  |                                    |   |  |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                           | FAZ 1  | <input type="checkbox"/>           |   |  |  |
|                               |   | FAZ 2  | <input type="checkbox"/>           |   |  |  |
|                               |   | FAZ 3  | <input type="checkbox"/>           |   |  |  |
|                               |   | FAZ 4  | <input type="checkbox"/>           |   |  |  |
|                               |   | Gözlemsel ilaç çalışması   | <input type="checkbox"/>           |   |  |  |
| İlaç dışı klinik araştırma    |   | <input type="checkbox"/>   |                                    |   |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ<br><input type="checkbox"/>              | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/>                         | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLAR ARASI<br><input type="checkbox"/> |  |  |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAS  
İmza:

*(Handwritten signature)*



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Scanned by CamScanner

**HATAY MKÜ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Orak hücre anemili hastalarda volrain yöntemi ile beyin volüm ölçümünün biyokimyasal iskemik belirtilerle karşılaştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2019/04   |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı   | Tarihi                   | Yersiyon Numarası | Dil  |
|--------------------------------|---|--------------------------|-------------------|--|
|                                |   | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ      | 20/12/2018-241    | 1  |
|                                | HÜCRELENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU   |                          | 1                 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPUR FORMU  |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ   |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı   | Açıklama                 |                   |  |
|                                | SIGORTA   | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | İLAN  | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | YILLIK BİLDİRİM   | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | SONUÇ RAPURU  | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ   | <input type="checkbox"/> |                   |  |
|                                | DİĞER:  | <input type="checkbox"/> |                   |  |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No: 04  | Tarih: 10/01/2019        |                   |  |
|                                | <p><b>KARAR 04-</b> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Radyoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Gülen BURAKGAZİ'nin (Arş.Gör.Dr.Burcu DÜZEL ASIG'ın tezi) "Orak hücre anemili hastalarda volrain yöntemi ile beyin volüm ölçümünün biyokimyasal iskemik belirtilerle karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p> |                          |                   |  |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |   |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | PROF.DR.NAZAN SAVAS   |

| Unvanı/Adı/Soyadı            | Uzmanlık Alanı           | Kurumu                   | Çinayet   | Araştırma ile ilgili   | Katılım  | İmza      |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--|--|-----------|
| Prof.Dr.Nazan SAVAS          | Hük Sağlığı              | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Aydiner KALACI       | Onkoloji ve Travmatoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Burçin ÖZER          | Tabii Mikrobiyoloji      | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Tagkın DUMAN         | Nöroloji Anabilim Dalı   | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR | Tabii Fizyoloji          | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAS  
İmza:

**ASLI GİBİDİR**  
Enver Sedat BORAN  
Etik Kurul Başkanı

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |  |
|----------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Orak hücre anemili hastalarda volrain yöntemi ile beyin volüm ölçümünün biyokimyasal iskemik belirteçlerle karşılaştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2019/04  |

|                          |                   |  |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |             |
|--------------------------|-------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------|
| Yrd.Doç.Dr.Nesihan PINAR | Tıbbi Farmakoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                     | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Area</i> |
| Doç.Dr.Erhan YENGLİ      | Aile Hekimliği    | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                     | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>S</i>    |
| Av.Nefise Yeşil YILDIZ   | Hukuk             | MKÜ Hukuk Müavirliği   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>B.Y.</i> |
| Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN    | Sağlık Hizmetleri | MKÜ Sağlık Yüksekokulu                                       | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>R.C.</i> |
| Öğl.Ayşe AFAK            | Öğretmen          | Milli Eğitim Bakanlığı<br>Hacılar İlköğretim Okulu           | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>A.A.</i> |
| İbrahim PARA             | Bilgisayar        | Esnaf  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>I.P.</i> |
| Hakan BORAZAN            | Öğretmen          | Milli Eğitim Bakanlığı<br>İstihye Yeşilyurt İlköğretim Okulu | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>H.B.</i> |

\*:Teplantede Balanma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAS  
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Scanned by CamScanner

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adınız: BURCU

Soyadınız: DÜZEL ASIG

TC Kimlik Numaranız: 29290742612

Cinsiyetiniz: Kadın

Doğum Tarihiniz: 17.06.1990

Doğum Yeriniz: Samandağ\HATAY

Medeni Haliniz: Evli

Ehliyet: B sınıfı

İkamet adresi: Çekmece mah. 67 nolu sk. Asi apt. Defne/HATAY

Kişisel özelliklerim: Sosyal, takım çalışmalarına uyumlu, yaratıcı ve analitik düşünebilen, kolay öğrenebilen, dürüst ve saygılı bir kişiliğe sahibim

E posta: drburcuduzel@gmail.com

**Cep telefonu:** 05466694777

### EĞİTİM BİLGİLERİ

İlkokul: Mağaracık ilköğretim okulu

Lise: Yüksel Acun Anadolu Lisesi

Lisans: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dil : Türkçe

Yabancı dil: İngilizce (YDS sonucu.60 puan)

### ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP  
FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ABD.(DEVAM ETMEKTEYİM)  
VİRANŞEHİR TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ - ŞANLIURFA