



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ORAK HÜCRE ANEMİ HASTALARINDA KOGNİTİF
ETKİLENME VE KRANİAL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE SESSİZ ENFARKT VARLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena ÇOLAKOĞLU YEŞİLDAĞ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet Murat MELEK

HATAY – 2018

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

**ORAK HÜCRE ANEMİ HASTALARINDA KOGNİTİF
ETKİLENME VE KRANİAL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE SESSİZ ENFARKT VARLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena ÇOLAKOĞLU YEŞİLDAĞ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet Murat MELEK

HATAY – 2018

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

TEZİN ADI : “ Orak Hücre Anemi Hastalarında Kognitif Etkilenme ve Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeye Sessiz Enfarkt Varlığı ”

Dr. Sena ÇOLAKOĞLU YEŞİLDAĞ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekan

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

(imza).....
Prof. Dr. A. Taşkın DUMAN
Anabilim Dalı Başkanı

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

(imza).....
Prof. Dr. İsmet Murat MELEK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

Prof. Dr. A. Taşkın DUMAN

Prof. Dr. İsmet Murat MELEK

Prof. Dr. Aylin AKÇALI

(imza).....
(imza).....
(imza).....

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	I
II. TABLO LİSTESİ	IV
III. ŞEKİL LİSTESİ	V
IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	VI
V. TEŞEKKÜR	VII
VI. ÖZET	VIII
VII. ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Orak Hücre Hastalığı	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Prevalans ve Coğrafi Dağılım	3
2.1.3 Patofizyoloji	4
2.1.4 Klinik	6
2.1.4.1 Akut Komplikasyonlar	6
2.1.4.1.1 Ağrılı Kriz	6
2.1.4.1.2 Aplastik Kriz	6
2.1.4.1.3 Hemolitik Kriz	7
2.1.4.1.4 Megaloblastik Kriz	7
2.1.4.1.5 Splenik Sekestrasyon Krizi	7
2.1.4.1.6 Serebrovasküler Olaylar	7
2.1.4.1.7 Akut Göğüs Sendromu	8
2.1.4.1.8 Priapizm	8
2.1.4.2 Kronik Komplikasyonlar	9
2.1.4.2.1 Büyüme ve Gelişme Geriliği	9
2.1.4.2.2 Kardiyovasküler Sistem	9
2.1.4.2.3 Santral Sinir Sistemi	9
2.1.4.2.4 Hepatobiliyer ve Gastrointestinal Sistem	10
2.1.4.2.5 Genitoüriner Sistem	11
2.1.4.2.6 Solunum Sistemi	11
2.1.4.2.7 Bacak Ülseri	12

2.1.4.2.8 Kemikler	12
2.1.4.2.9 Göz	12
2.1.4.2.10 Enfeksiyonlar	12
2.1.5 Tanı	13
2.1.6 Tedavi	14
2.1.6.1 Transfüzyon Tedavisi	15
2.1.6.2 Enfeksiyon Tedavisi	15
2.1.6.3 Şelasyon Tedavisi	16
2.1.6.4 HbF Yapımını Arttıran Ajanlar	17
2.1.6.5 Komplikasyonlarının Tedavisi	17
2.1.6.6 Hematopoetik Kök Hücre Nakli	18
2.1.6.7 Yeni Tedavi Yaklaşımları	19
2.2. Kognitif Fonksiyonlar ve Testler.....	19
2.2.1 Kognitif Fonksiyonlar	19
2.2.1.1 Bilinç	19
2.2.1.2 Oryantasyon	20
2.2.1.3 Dikkat	20
2.2.1.4 Bellek	21
2.2.1.4.1 Anlık(çok yakın) Bellek	21
2.2.1.4.2 Yakın Bellek	22
2.2.1.4.3 Uzak Bellek	22
2.2.1.5 Algı	22
2.2.1.6 Yargılama ve İçgörü	22
2.2.2 Testler	23
2.2.2.1 Standardize Mini Mental Test	23
2.2.2.2 İz Sürme Testi(Trail A)	24
2.2.2.3 Üç Kelime Üç Şekil Testi (3W-3S)	24
2.3. Orak Hücre Hastalığı ve Kognitif Disfonksiyon İlişkisi.....	23
2.4. Orak Hücre Hastalığı ve Serebral Sessiz Enfarkt.....	25
2.4.1 Tanım	25
2.4.2 Prevelans ve insidans	26
2.4.3 Risk Faktörleri	26
2.4.3.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	27

2.4.3.2 Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	28
2.4.3.3 Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri	29
2.4.4 Patofizyoloji	29
2.4.5 Tanı	30
2.4.6 Serebral Sessiz Enfarkt ve İnme Riski	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 Hastalar ve Çalışma Planı	32
3.2 İstatiksel yöntem	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIşMA.....	44
6. KAYNAKLAR.....	49
7.ÖZGEÇMİş.....	65

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Orak Hücre Anemisinde Artmış İnme Riski ile İlişkili Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Faktörler	11
Tablo 2. Orak Hücre Anemisinde Transfüzyon Endikasyonları	16
Tablo 3. Ateşi Olan Orak Hücre Anemili Hastaları Hastaneye Yatırılarak İzleme Endikasyonları	17
Tablo 4. İki Yaşın Üzerindeki HbSS Hastalarda Hidroksiüre Tedavi Endikasyonları	18
Tablo 5. Serebral Sessiz Enfarkt Risk Faktörleri	28
Tablo 6. Katılımcıların Bazı Sosyodemografik Özellikleri	35
Tablo 7. OHA Hastalarının Transfüzyon, Plazmaferez ve Ağrılı Kriz Sayıları.....	36
Tablo 8. Vaka-Kontrol Grubunda Cinsiyet, Akraba Evliliği, Ek Hastalık ve Sigara Kullanımı	37
Tablo 9. Vaka-Kontrol Grubunda Testlerin Karşılaştırılması	38
Tablo 10. OHA Hastalarında MR Sonucuna Göre Testlerin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 11. Üç Kelime Üç Şekil Test Korelasyonu	43
Tablo 12. MR Sonucuna Göre Ağrılı Kriz Sayısı	43
Tablo 13. Ağrılı Kriz Sayısı-Üç Kelime Üç Şekil Test Korelasyonu (n=49).....	44
Tablo 14. Ek Hastalık	45
Tablo 15. Kullanılan İlaçlar	46

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HbS'in Coğrafik Dağılımı	4
Şekil 2. OHA'da Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü	6
Şekil 3. Orak Hücre Anemisinde Periferik Kan Yayma Örneği	14
Şekil 4. Fazekas Skorlamasına Göre Örnekler	32
Şekil 5. Katılımcıların MR Sonucu	39
Şekil 6. OHA Hastalarının MR sonucu	39
Şekil 7. Hgb-Minimental Test Skoru Korelasyonu	41
Şekil 8. Hgb- İz Sürme Testi Süresi Korelasyonu	42

IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

OHA	:Orak Hücre Hastalığı
SCD	:Sickle Cell Disease
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
Glu	:Glutamik asit
Val	:Valin
Hb	:Hemoglobin
HbS	:HemoglobinS
HbA	:HemoglobinA
G6PD	:Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
SVO	:Serebrovasküler olaylar
ICA	:İnternal karotid arter
MCA	:Orta serebral arter
ACA	:Ön serebral arter
AGS	:Akut göğüs sendromu
TRV	:Triküspit regürjitant jet hızı
HLA	:Doku uygunluk antijeni
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
HPLC	:Yüksek performans sıvı kromatografisi
IEF	:İzoelektrik fokuslama
HKHN	:Hematopoietik kök hücre nakli
NO	:Nitrik oksit
RAS	:Retiküler aktivatör sistem
SMMT	:Standardize Mini Mental Test
3W-3S	:3 kelime-3 şekil
SSE	:Sessiz serebral enfarkt
BT	:Bilgisayarlı tomografi

V. TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca engin klinik bilgi ve deneyimleriyle üzerimde büyük emekleri olan, mesleki etik anlayışından sürekli faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşmaktan hiç vazgeçmeyen, desteğini hep hissettiğim, en zor günlerimde üniversite hocalığının yanında akıl hocalığı da yaparak yardımcı olan, bilimsel araştırmalarda yer almamı sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr.Ahmet Taşkın DUMAN'a,

Tez çalışmamın planlanmasında ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, eğitimim boyunca değerli bilgilerini ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, anlayışlı, güler yüzlü, değerli danışman hocam Prof.Dr.İsmet Murat MELEK'e,

Mesleki bilgilerini sabır ve fedakarlıkla paylaşan, nöroloji eğitimimde büyük katkıları olan, kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan değerli hocam Prof.Dr.Emine Esra OKUYUCU'ya,

Eğitimim boyunca uzakta olduğu zamanlarda bile bana yol gösteren, bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, desteği ve güler yüzü ile varlığını her zaman hissettiğim abim, değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi Murat GÜNTEL'e,

Tez hastalarımı alabilmem konusunda yardımcı olan değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi Gül İLHAN'a,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince bana bir aile ortamı oluşturan klinik hemşire ve personeline,

Hayatımın zor anlarında beni sabırla destekleyen, karşılıksız gösterdikleri sevgi ve emekle beni bugünlere ulaştıran canım anneme, babama, kardeşlerime ve hayat yolculuğunu birlikte yürütmekten mutluluk duyduğum sevgili eşim Sedat Yeşildağ'a

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Sena ÇOLAKOĞLU YEŞİLDAĞ

HATAY 2018

VI. ÖZET

Orak Hücre Anemi Hastalarında Kognitif Etkilenme ve Kranial Magnetik Rezonans Görüntülemesinde Sessiz Enfarkt Varlığı

Amaç: Orak hücre anemi(OHA) hastalarında normal popülasyona kıyasla kognisyonun etkilenip etkilenmediği ve kognisyonun orak hücre anemi hastalarında ciddi bir komplikasyon olan serebral sessiz enfarkt ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji polikliniği ve yataklı servisinde takipli nörolojik muayenesi doğal 18-65 yaş arası 50 OHA hastası ve 50 OHA olmayan kontrol grubu dahil edildi.Hasta ve kontrol grubuna MMT, iz sürme testi ve 3 kelime 3 şekil testi uygulandı.Çalışmaya dahil edilen bireylerin daha önceden çekilmiş olan Beyin MR ları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 OHA hastasından 11 kişide sessiz serebral enfarkt saptandı.OHA olmayan kontrol grubuna katılan 50 kişinin beyin MR ları normaldi.OHA hastaları ve kontrol grubunun kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yapılan testlerde MMT'te(p:0,013),İz sürme testinde(p<0.001),3 kelime 3 şekilde şekil anlık hatırlama(p:0,033) ve şekil 15 dk gecikmiş hatırlamada (p:0,008) OHA hastalarının değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.Şekil ve kelime kopyalama,kelime anlık hatırlama,şekil ve kelime kazanım,şekil ve kelime çoktan seçmelilerde anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç:Çalışmamızda OHA olmayan kontrol grubuna kıyasla OHA hastalarının kognisyonunun etkilendiği saptanmıştır.OHA hastalarında kognisyonun etkilenmesinin sessiz serebral iskemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.Çalışmamızda orak hücre anemisi olan grupta serebral sessiz enfarkt oranı %22 olarak tespit edilmiştir.Çalışmamız literatüre bakıldığında ülkemizde yapılan OHA lı erişkinlerde sessiz serebral enfarkt ve kognisyonun etkilenmesini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir.

Anahtar kelimeler:orak hücre anemisi,kognitif testler,sessiz serebral enfarkt,kognitif etkilenme,magnetik rezonans görüntüleme

VII. ABSTRACT

Cognitive Impact in Sickle Cell Anemia Patients and Silent Infarction in Cranial Magnetic Resonance Imaging

Purpose: The purpose of the this study was to investigate whether cognition is affected in sickle cell disease patients compared to the normal population and whether the cognition is related to cerebral silent infarction, which is a serious complication in patients with SCD.

Materials and Methods: In this study, Mustafa Kemal University Medical Faculty Department of Hematology Policlinic and Hematology inpatient service a follow-up neurological examination of 50 patients, aged 18-65 years, and 50 control groups without sickle cell disease were included. MMT, trail making test and 3-word 3-figure test were applied to the patient and control group. Brain MRs previously taken of the subjects included in the study were studied.

Results: Of the 50 SCD patients included in the study, 11 had silent cerebral infarcts. Brain MRs of 50 participants in the control group were normal. Tests to assess cognitive functions of SCD patients and control group, MMT (p:0,013), trail making test (p<0,01), 3-word 3-figure test (p:0,033) and figure 15 min in delayed remembrance (p:0,008), the values of SCD patients were higher than the control group. There was no significant difference in figure and word copying, instant word remembering, figure and vocabulary acquisition, figure and word choice.

Conclusion: In our study, it was determined that the cognition of SCD patients was affected compared to the control group. It is thought that the influence of cognition in SCD patients may be related to silent cerebral ischemia. In our study, cerebral silent infarct rate was found to be %22 in sickle cell disease. When we look at the literature in our study, it is one of the few studies in our country that studies the effect of silent cerebral infarction and cognition on the adult with SCD.

Keywords: Sickle cell anemia, cognitive tests, silent cerebral infarction, cognitive impairment, magnetic resonance imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş gösteren, eritrositlerin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle kronik hemolizin izlendiği bir hastalıktır.(1) Normal hemoglobin (Hb) yapısındaki 11. kromozomun β zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asit (glu) yerine valin (val) geçmesiyle anormal bir hemoglobin olan hemoglobin S (HbS) oluşur. HbS hemoglobin A'ya (HbA) göre daha pozitif yüklüdür, oksijen basıncının düşük olduğu durumlarda polimerize olur, katı kristal halinde çöker ve bunun sonucunda rijit eritrositler oluşur.(2-4)

Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37–0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde HbS taşıyıcılığı oranı %3-44 arasında saptanmıştır.(5) Ayrıca Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 olup, ülkemizdeki toplam OHA'lı hasta sayısı 1200 civarındadır.(6)

OHA hastalarının önemli komplikasyonlarından biri yeterince çalışılmamış olan kognitif bozukluktur. Hastalık sıklıkla Akdeniz ülkelerinde görülmektedir ve ülkemizde de Antakya ilimizde en yaygın görülen hastalıktır. Bu hastalık bilişsel ve akademik bozulmaya neden olabilir, ancak hastalık yeterince incelenmediğinden, hastalığın doğasını anlamak zordur.(7)

Santral sinir sistemi olayları orak hücre anemisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Serebral sessiz enfarkt nörolojik semptomu bulunmayan olgularda görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen enfarktlardır. Sessiz enfarktlar artmış inme riskinin ya da yeni ve yaygın sessiz enfarktların habercisi olabilir. Nörolojik komplikasyonlar sessiz enfarktlara bağlı hafif zeka değişikliği veya geçici iskemik ataktan, ağır bir iskemik lezyon veya hemorajik inmeye kadar geniş bir yelpazede olabilir.(2, 4, 6)OHA hastalarında sessiz serebral enfarktüs varlığı hasta yönetiminde değişikliğe neden olduğu için önemlidir.(8)

Çalışmamızda OHA hastalarında kognitif etkilenme ve ciddi bir komplikasyon olan serebral sessiz enfarkt varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı polikliniği tarafından takipli nörolojik muayenesi normal olan ve inme öyküsü olmayan erişkin hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında OHA hastalarında kognitif etkilenme ve serebral sessiz enfarkt varlığını değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın bölgemiz için çok önemli hastalık olan OHA takibi açısından önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Orak Hücre Hastalığı

2.1.1 Tanım

Orak hücre anemisi (OHA) ilk olarak 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanmış olup; dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir.(9) Patolojik temeli ve hemoglobin molekülü ile ilgisi 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlanmıştır.(10) Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş gösteren, eritrositlerin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle kronik hemolizin izlendiği bir hastalıktır.(1) Normal hemoglobin (Hb) yapısındaki 11. kromozomun β zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asit (glu) yerine valin (val) geçmesiyle anormal bir hemoglobin olan hemoglobin S (HbS) oluşur. HbS hemoglobin A'ya (HbA) göre daha pozitif yüklüdür, oksijen basıncının düşük olduğu durumlarda polimerize olur, katı kristal halinde çöker ve bunun sonucunda rijit eritrositler oluşur.(2-4)

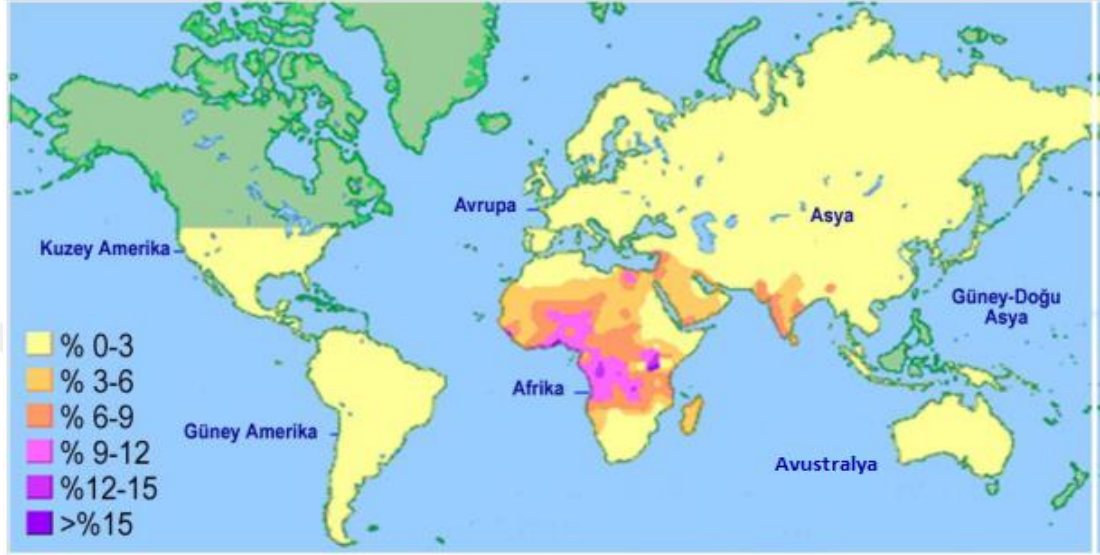
Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptit zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur. Polipeptit zincirleri 2 tane α ve 2 tane β zincirinden oluşmaktadır. β zincirinin sadece birinde mutasyon olması halinde heterozigot formu (orak hücre taşıyıcılığı) oluşur. Orak hücre taşıyıcıları genelde klinik belirti vermezler, tetkik veya taramalar sırasında tesadüfen saptanabilirler.(11, 12) β zincirinin her ikisinde mutasyon olması halinde homozigot formu (orak hücre anemisi) oluşur.

2.1.2 Prevalans ve Coğrafi Dağılım

Orak hücre mutasyonunun oluşması ve malaryaya karşı sağladığı koruma hastalığın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür.(13) Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika OHA'nın en sık görüldüğü bölgelerden biridir (Şekil 1). Bu bölgedeki bazı etnik gruplarda % 40 dolaylarında taşıyıcılık saptanmıştır.(14)

Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37 – 0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde HbS taşıyıcılığı oranı %3-

44 arasında saptanmıştır.(5) Ayrıca Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 olup, ülkemizdeki toplam OHA'li hasta sayısı 1200 civarındadır.(6)



Şekil 1. HbS'in Coğrafik Dağılımı ⁽¹⁵⁾

2.1.3 Patofizyoloji

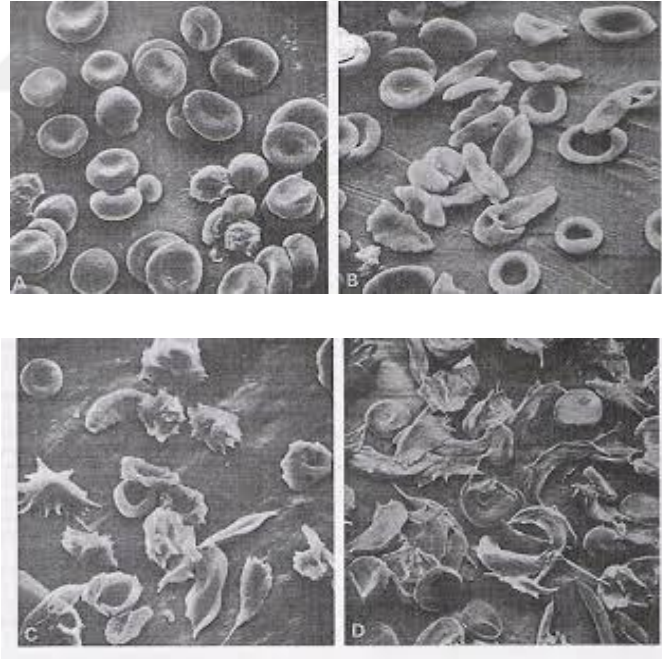
Deoksi durumundaki HbS polimerize olarak bir araya toplanır ve akışkanlığı azalır. Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 gr/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelir ve oraklaşma olayı artar. Bu jel polarize ışıktaki incelendiğinde küçük, katı, mekik şeklinde cisimler olarak görülür. Bu katı kristallere taktoid de denir. HbS'in sıvı ve katı fazları arasındaki dengeyi dört faktör tayin eder. Bunlar oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve HbS dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. Bu etmenlerdeki patolojik değişiklikler belirgin olarak eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler.(16, 17)

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

Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır. Bunlar; infeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, dehidratasyon, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan PH azalması, yüksek HbS, düşük HbF miktarı, glikoz -6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır.(18, 19)

Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3'ü makrofajlar tarafından dolaşımdan temizlenir. Total yıkımın 1/3'ü intravaskülerdir. Damar dışındaki hemoliz HbS'in stabil olmamasına ve tekrarlayan oraklaşmanın hücrenin duvarında oksidatif hasarlanmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır. Yıkım özellikle de dalakta gerçekleşir. Hemoliz oranı ne kadar fazla ise dalak işlevlerinde kayıp da o kadar erken olur.

Oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapiller damarlardan oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz gerçekleşir.(18, 19)



Şekil 2. OHA'da Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü ⁽²⁰⁾

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında bir tane mikrosferosit görünümü
- B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D. Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarımay şeklindeki eritrositler

2.1.4 Klinik

Orak hücre anemisinin klinik bulguları ciddi hemoliz ve hemolitik anemi tarafından uyarılan kompanseuar mekanizmalar ile birçok doku ve organı ilgilendiren yaygın vazo-oklüzyon ve enfarktüse bağlı olarak oluşmaktadır. Hb S'li çocuklar doğumda anemik değildir. Hemolitik aneminin gelişimi postnatal Hb F'in düşmesiyle paralel seyreder ve yaklaşık 4. ayda belirginleşir. Orak hücre anemili hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi 6-9 g/dL arasında olmasına rağmen, düşük hemoglobin düzeyi gayet iyi tolere edilmektedir. Çünkü oksijen disosiyasyon eğrisindeki kaymaya bağlı olarak eritrositler içindeki Hb S'in oksijene affinitesi azalmıştır. Bu durum hastaların düşük hemoglobin düzeylerine rağmen niçin klasik anemi belirtilerini göstermediğini açıklamaktadır. OHA'nin klinik bulguları akut veya kronik komplikasyonlar ile orak hücre krizlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.(21, 22)

2.1.4.1 Akut Komplikasyonlar

2.1.4.1.1 Ağrılı Kriz

“Ağrılı kriz” veya “vazooklüzif kriz” olarak da adlandırılan bu terim, iskelet sistemi, göğüs ve karın gibi etkilenen sistemlerin tekrarlayan ağ r ı l ı atakları için kullanılır. OHA'nın en karakteristik özelliğidir. Klinik bulgular ani olarak başlar ve oraklaşmış hücrelerin direkt olarak mikro ya da makro dolaşımında yaptığı tıkanıklık ve bunun sonucunda görülen doku hipoksisi hatta nekrozu nedeniyle oluşur.(23)

Ağrılı kriz hastaların dörtte birinden fazlasında hastalığın ilk belirtisi olarak kendini göstermektedir. İki yaşından sonra en sık görülen belirtidir.(24) Vazooklüzif ataklar OHA'nın majör klinik bulgularını oluşturur ve bu atakların en sık görüldüğü organlar; kemikler, akciğer, karaciğer, dalak, beyin ve penistir.(25-28)

2.1.4.1.2 Aplastik Kriz

Eritrosit yapımının geçici olarak durmasına bağlı hızla hemoglobin değerlerinde düşüş ve kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerinde ve retikülosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Hastada belirgin halsizlik, uykuya eğilim, taşikardi ve solunum sayısında hızlanma izlenir. Parvovirüs B19, çocuklarda görülen

aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumludur. Kemik iliği nekrozu aplastik krizin başka bir nedenidir. Eritroid aplazi genellikle spontan sona erer.(18, 29, 30)

2.1.4.1.3 Hemolitik Kriz

OHA'da eritrosit yaşam süresi kısalmıştır ve buna bağlı olarak kronik hemolitik anemi vardır. Ancak bazı durumlarda "hiperhemolitik" durum söz konusudur. Bu tablo daha çok, herediter sferositoz ve mikoplazma enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir.(31, 32) Hastalarda ani olarak sarılığın artması, retikülositin artması ve hemoglobinin hızla düşmesi ile karakterize hemolitik kriz görülebilir. G6PD enzim eksikliği, hemolitik krizlerde neden olarak her zaman akılda tutulmalıdır.

2.1.4.1.4 Megaloblastik Kriz

Alkolizm, gebelik, çabuk büyüme nedeniyle folatın eksik alımı ve gereksinimin artması gibi durumlarda folat eksikliğine bağlı eritropoezin ani durması sonucu görülür.(18, 29, 30)

2.1.4.1.5 Splenik Sekestrasyon Krizi

Bu komplikasyon, genelde 5 ay ile 2 yaş arasındaki küçük çocuklarda görülür. Otoplenektomi gelişmemiş OHA'lı hastalarda eritrositlerin dalakta sekestrasyonuna bağlı olarak gelişen ani hemoglobin azalması (en az 2 g/dL), devam eden retikülositoz, hipovolemi ve splenomegali ile karakterizedir.(33)Geniş kan volümünün dalakta sekestrasyonuna bağlı olarak hipovolemik şok ve saatler içerisinde ölüm görülebilir. Yaklaşık % 50 olguda kriz tekrarlayıcıdır.(34)

2.1.4.1.6 Serebrovasküler Olaylar

OHA'da en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlardan biri serebrovasküler olaylardır (SVO). İskemik inme insidansı 1-9 yaş arası çocuklarda en yüksek olarak görülürken, intrakranyal kanama daha sık olarak erişkinlerde görülür.(35) Majör serebral damarların vazooklüzyonu, intraserebral veya subaraknoid kanama en sık görülen komplikasyonlardandır.(36) Lezyonlar en sık altta yatan bir intrakranyal stenoz ya da obstrüksiyona bağlı Willis poligonundaki distal internal karotid arter

(ICA), orta serebral arter (MCA) ve ön serebral arter (ACA)'in beslediği alanlarda görülür.(35)

Serebrovasküler olaylardan sonra hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik bulgularda belirgin düzelme görülebilmesine rağmen çoğu hastada nörokognitif kayıp görülebilir. Hastalarda bilişsel fonksiyonlarda gerileme, hemipareziler gibi fokal motor kayıplar, konuşmada bozukluklar, değişken mental durum, nöbetler, baş ağrısı gibi bulgular saptanabilir. SVO geçiren ve tedavi edilmeyen hastaların %70'inde ilk 3 yıl içinde rekkürrens görülür ve seyri daha kötü olur. Mortalite ve morbiditenin önlenmesinde erken tanı ve tedavi önemlidir .(37, 38)

2.1.4.1.7 Akut Göğüs Sendromu

Akut göğüs sendromu (AGS); ateş, göğüs ağrısı, taşikardi, takipne, lökositoz ve pulmoner infiltrasyon ile karakterize olup, OHA'da önemli morbidite ve mortalite nedenidir.(39-42) Hipoksemi, öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve titreme de bu tabloya eklenmektedir. En son görüş ise infiltrasyonların “yeni” olması gerektiğidir.(43) Risk faktörleri arasında yüksek beyaz küre sayısı, yüksek hemoglobin düzeyi, ateş, genç yaş, erkek cinsiyet, homozigot OHA, HbF konsantrasyonunun düşük olması, gebelik, avasküler nekroz, önceki öyküde akut göğüs sendromunun olması, analjezikler, akut anemiye yol açan olaylar, soğuk hava ve genotip sayılabilir.(42) OHA'lı hastalarda enfeksiyona bağlı akut göğüs sendromu riski artmıştır. Fonksiyonel aspleni ve kompleman sistem zayıflığı risk faktörüdür. Akut göğüs sendromlu vakaların % 30'undan enfeksiyonlar sorumludur.(5)

2.1.4.1.8 Priapizm

Ağrılı ve istenmeyen, sürekli ereksiyon hali ile karakterize bir tablodur. Puberte sonrası erkeklerin ortalama %40'nda prepubertal erkeklerin ise % 6'sında görülür. Priapizmde korpus kavernosum oraklaşan eritrositlerle tıkanmıştır. Epizodlar ortalama 2-4 saat kadar sürer ve bazen kendiliğinden düzelebilir. Uzun süren ya da tekrarlayan ataklar fibrozise ve dolayısıyla impotansa yol açabilir.(44) Genellikle sabah saatlerinde görülmesi nokturnal asidoz ve dehidratasyon ile ilişkilendirilmektedir.(45)

2.1.4.2 Kronik Komplikasyonlar

2.1.4.2.1 Büyüme ve Gelişme

Oraklaşma sendromu büyüme ve gelişmeyi etkiler. Boya göre kilo daha fazla etkilenir. Cinsiyet farkı yoktur. Puberte gecikir, menarş normal popülasyona göre biraz daha geç görülür. Adölesan dönemde önemli boy uzaması görülür. Erişkin döneminde boy normal veya normale yakın iken, kilo bakımından geri kalırlar.(46)

2.1.4.2.2 Kardiyovasküler Sistem

Kronik anemi ve kompensatuar artmış kardiyak debiyeye bağlı olarak hastaların %50'sinde sol ventrikül hipertrofisi, birçoğunda da kardiyomegali görülmektedir. Hafif şiddette sistolik üfürüm genelde duyulur. EKO'da sağ ve sol ventrikül dilatasyonu, EKG'de uzun QT sendromu görülebilir. Pulmoner hipertansiyon en önemli kardiyak komplikasyonlardan biridir, OHA'li çocuklarda prevalansı %10'dur. Patogeneizde artmış hemoliz ve NO biyoyaralanımında azalma sorumlu tutulmaktadır. Pulmoner arter sistolik basıncının > 35 mmHg, TRV (triküspid regürjitant jet hızı) > 2.5 m/s olması ile tanı koyulur .(47, 48)

2.1.4.2.3 Santral Sinir Sistemi

Sessiz serebral enfarkt, serebral inme gibi serebrovasküler olaylar çocukluk çağında da görülmesine karşın kümülatif riski yaşla birlikte artar ve ileri yaş grubunda daha sık karşımıza çıkmaktadır.(49)

Oraklaşmış eritrositler nedeniyle damarlardaki endotelin yaralanması intimada bulunan fibroblast ve düz kasların proliferasyonuna dolayısıyla da damar lümeninde daralmaya ya da tıkanıklığa neden olur. Beyin dokusundaki enfarktüsler sıklıkla bu tıkanıklıklara ya da trombüslere bağlı distal embolizasyonlar sonucu görülür. Kan basıncındaki ani değişiklik gibi faktörler de perfüzyon ve oksijen sunumunda bozukluklara neden olarak enfarktüs gelişimine katkıda bulunur.(2)

İnme öyküsü olan hastalarda tipik olarak korteks ve derin beyaz cevherde lezyonlar görülür. Bu lezyonlar büyük damar bölgelerinde kama şeklinde enfarktler,

orta büyüklükte damar bölgelerinde border-zone enfarktlar ve derin beyaz cevherde küçük noktasal enfarktlar olarak görülür.(50)

Yüksek beyaz küre sayısı, düşük hemoglobin düzeyi ve sık akut göğüs sendromu geçirme yüksek serebral enfarkt riski ile ilişkili bulunmuş(35), ayrıca bazı yeni çalışmalarda spesifik HLA (doku uygunluk antijeni) tiplerinin (DPB1*0401, A*0102, a*2612) de serebral enfarkt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(51)

Bir çok laboratuvar, klinik ve radyolojik faktörler artmış inme riski ile ilişkili bulunmuş olup bunlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Orak Hücre Anemisinde Artmış İnme Riski ile İlişkili Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Faktörler

Klinik Geçici iskemik atak öyküsü Bakteriyel menenjit öyküsü Yakın zamanda geçirilmiş akut göğüs sendromu (2 hafta içerisinde) Sık akut göğüs sendromu geçirme Sistolik hipertansiyon Nokturnal hipoksemi İNme öyküsü olan HbSS kardeş varlığı
Laboratuvar Alfa gen delesyonunun olmaması Düşük düzeydeki kararlı hemoglobin konsantrasyonu Belirli HLA haplotipleri
Radyolojik Anormal transkranyal Doppler ultrasonografi Manyetik rezonans görüntüleme deki sessiz enfarkt varlığı

2.1.4.2.4 Hepatobiliyer ve Gastrointestinal Sistem

Kronik hiperbilirubinemi, kolelitiazis ve hepatomegali OHA’da sık görülen bulgulardandır.(52, 53) Hastaların üçte ikisinde hepatomegali ve % 75’inde

kolelitiazis vardır. Safra kesesinde bilirubin taşları siktir, yaş ile birlikte artar. Prevalans direkt olarak hemolizin şiddeti ile doğru ilişkilidir. Tüm hastaların yaklaşık % 70'inde görülür. OHA'da görülen intrahepatik kolestaz nadir ancak ciddi bir komplikasyondur.(54) Karaciğerde yapılan histolojik incelemede sinüzoidlerde oraklaşmış hücre birikimi, kupffer hücrelerinde eritrofagositoz, çeşitli derecelerde periportal fibrozis ve hemosiderin pigmenti birikimi görülür. Karaciğerin akut genişlemesi, oraklaşmış hücrelerin sekestrasyonuna bağlı olabileceği gibi hepatik ven trombozundan da kaynaklanabilir.(55) Kan transfüzyonuna bağlı viral hepatitler ve sekonder hemokromatozis, karaciğer ile ilgili diğer önemli komplikasyonlardır.(55)

2.1.4.2.5 Genitoüriner Sistem

OHA'de erken yaşlarda renal kan akımı ve GFR değerleri normalden yüksekken yaşla birlikte belirgin şekilde azalır. Renal medulladaki vasa rekta'ların harabiyetine bağlı olarak böbrek konsantrasyon yeteneğini kaybeder.

Hipostenüri OHA'de en erken ve en sık görülen renal anomalidir. Hastaların idrar çıkışları 2000 ml/m²/gün'e kadar artabilir, dehidratasyona yatkınlık oluşur, nokturi gelişir, bu da klinikte genellikle enürezis şeklinde görülür. Renal kan akımının zamanla azalmasıyla renal tübül asidifikasyon defektleri ve papiller nekroz gelişir. Papiller nekroz makroskopik veya mikroskopik hematüri oluşumuna neden olur. Genelde hematüri etyolojisi benign olmakla birlikte OHA'de renal medullar karsinoma riski arttığı için ileri tetkiklerle bu tanı dışlanmalıdır. Ayrıca idrarla sodyum kaybı artmış (hiporeninemik hipoaldesteronizm), potasyum atılımı bozulmuştur. Proteinüri, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği gözlenebilen diğer böbrek anomalileridir.(56, 57)

2.1.4.2.6 Solunum Sistemi

Orak hücre anemili hastalarda parsiyel oksijen basıncı düşük seyredebilir. Bu düşüklük genelde nokturnal daha belirgindir ve akut göğüs sendromu gibi ciddi klinik durumlar esnasında monitörize edilmesinde fayda vardır. OHA'da pulmoner fibrozis, kronik akciğer hastalığı, intertisyel akciğer hastalığı ve astım prevalansı artmıştır. (2)Pulmoner komplikasyonlar hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni olmakla birlikte ölümlerle en sık sonuçlanan komplikasyondur.(49)

2.1.4.2.7 Bacak Ülseri

Spontan veya küçük travmalar neticesinde iç ve/veya dış malleol çevresinde olmak üzere alt ekstremitte distalinde bacak ülserleri ortaya çıkar. Malleol bölgesini besleyen damarlarda kan akımı yavaş olduğundan travmaya dirençsizdir. Sekonder enfeksiyon kolaylıkla bu bölgeye yerleşebilir, sık tekrarlar ve geç iyileşir. Hastaların yaklaşık % 5-10'unda görülür. Erkek hastalar ile yaşlılarda ve homozigot OHA'lı hastalarda daha sık görülürken, α -gen delesyonu olan hastalarda ve yüksek HbF oranı olan hastalarda daha az görülür.(58)

2.1.4.2.8 Kemikler

Femur başı avasküler nekrozunun en yaygın nedeni OHA'dır ve 35 yaşına gelmiş OHA olan hastaların %50'sinden fazlasında görülmüştür.(59) Humerus başı avasküler nekrozu ise daha nadirdir. Ayrıca kemiklerde meduller kavitede genişleme ve kortikal incelme görülür.

2.1.4.2.9 Göz

Retinal damarlarda oraklaşmış eritrositlerin neden olduğu obstrüksiyon ve kanın göllenmesi sonucu birçok oküler lezyon gelişebilir. Retina içine olan kanamalar fazla miktarda olursa, görme bozukluklarına neden olabilir. Retinanın vazooklüzif sendromları, proliferatif ve proliferatif olmayan değişikliklerden sorumludur. Proliferatif değişiklikler, sıklıkla neovaskülarizasyon ve arteriovenöz anevrizma ile sonuçlanır.(60, 61)

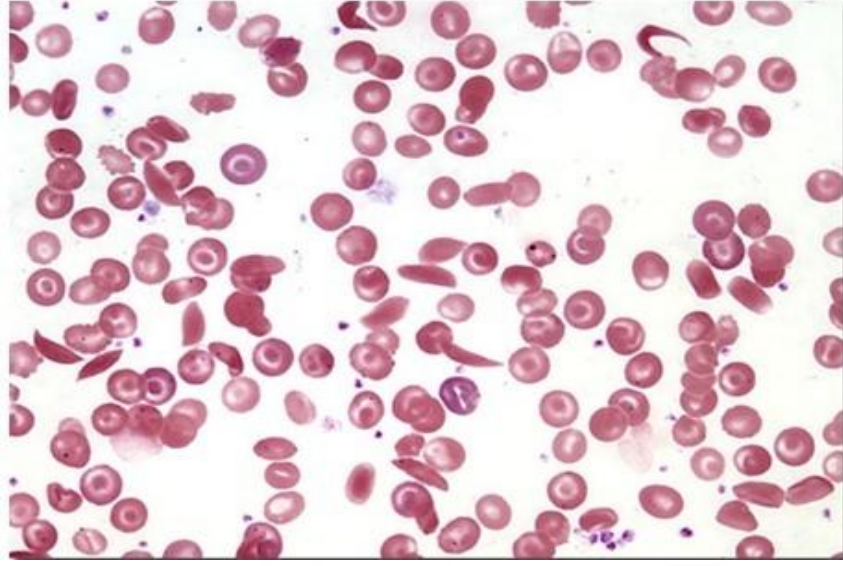
2.1.4.2.10 Enfeksiyonlar

OHA'lı hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden birisidir ve özellikle 3 yaş ve altındaki çocuklarda fatal seyirli olabilir. *Hemafilus influenza tip b*, *Streptococcus pneumonia*, *salmonella*, *klebsiella*, *Escherichia coli* gibi mikroorganizmalar sık görülen enfeksiyon etkenleridir.(62) Dalaktaki fonksiyonel bozukluklar ve diğer yandan pnömokokların fagositozu için gerekli opsonizasyon aktivitesindeki düşüklük sonucu kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar sık görülür.(63) Sağlıklı çocuklara göre OHA'da pnömokok sepsisi riski 400 kat, haemophilus influenza sepsisi riski ise 2- 4 kat artmıştır.(64) Osteomyelit her yaşta görülür; *salmonella türleri* ve *Staphylococcus aureus* en sık neden olan patojenlerdir.(65, 66)

2.1.5 Tanı

Bireyin anemnezi alınırken etnik kökeni, tekrarlayan krizler, halsizlik, yorgunluk, safra kesesi taşları, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kan transfüzyonlarının olması orak hücre anemisini düşündürmelidir. Tam kan sayımında hemoglobinin 5-11 g/dl arasında ve beraberinde retikülositoz olması, periferik yaymanın incelenmesinde orak şeklinde eritrositlerin görülmesi hastalık için tipiktir.(67) OHA'lı hastalar çoğunlukla çocukluk döneminde tanı alır. Çift heterozigot (Hb S β ⁺, Hb S β ⁰, Hb SC gibi) durumlarda hastalığın puberte başlayana kadar bulgu vermeyebileceği unutulmamalıdır.(68)

Orak hücre hastalığının tanısı klasik olarak hemoglobin elektroforezi ve oraklaşma testi (sickling testi) ile konulur; ancak hastalık şüphesi olan ya da prenatal tanı yapılmak istenilen durumlarda 10. gestasyon haftasından önce amniosentezle alınan fibroblastlar ya da koryon villus biopsisi ile mutasyon analizi bakılarak da tanı konulabilir.(2) Oraklaşma testi ile kişide HbS olduğu gösterilebilir; ancak HbSS, HbAS, HbS β ve HbSC ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için hb elektroforezi gereklidir. Homozigot HbS tanısını koymak için en sık kullanılan yöntemler arasında asit ve alkali elektroforez, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) ve izoelektrik fokuslama (IEF) bulunur.(2) Periferik yaymada oraklaşmış eritrositlerin yanında, ovalositler, puro şeklinde hücreler ve target hücreleri; dalak fonksiyon bozukluğu nedeniyle Howell-Jolly ve Pappenheimer cisimcikleri görülebilir(Şekil 3).



Şekil 3. Orak Hücre Anemisinde Periferik Kan Yayma Örneği (69)

2.1.6 Tedavi

OHA'li hastalar düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Hastaların stabil olduğu dönemdeki hemoglobin, retikülosit, lökosit, trombosit sayısı gibi laboratuvar değerleri ve fizik muayene bulgularının bilinmesi hastalık dönemlerinde tanının hızla konulup erken dönemde tedaviye başlanmasını sağlayacaktır. Hastaların hepsine pnömokok, meningokok, Haemophilus influenza, Hepatit B ve yıllık influenza aşılı yapılmalıdır. Beş yaşın altındaki çocuklara penisilin profilaksisi verilmelidir. Retinopati açısından düzenli göz muayenesi, dalağı olmayan hastalarda diş veya diğer invaziv girişim yapılacaksa uygun profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Düzenli aralıklarla akciğer ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, batin ve transkranyal ultrason taramaları, enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi takipte önemlidir.(70) Folik asit yetmezliğinin önlenmesi için günlük 1 mg folik asit önerilmelidir. Çinko eksikliğinin oraklaşmayı arttırdığı düşünüldüğünden hastalara düzenli çinko desteği verilmelidir.

Hastalara ve ailelere ataklar ve önlenmesi konusunda bilgi verilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatışlarını azaltacaktır. Tekrar çocuk sahibi olmayı isteyen ailelere genetik danışmanlık verilmesi hastalığın önlenmesi için önemlidir.(70)

2.1.6.1 Transfüzyon Tedavisi

Transfüzyon tedavisi; eritropoezi baskılamak, HbS içeren eritrositleri HbA içeren eritrositlerle değiştirerek HbS seviyesinin %30'un altında kalmasını; dolayısıyla da dokuların oksijenlenmesini artırmak ve oraklaşmayı azaltmak amacıyla yapılmaktadır. Transfüzyon tedavisi orak hücre anemisine bağlı inme, vazooklüzif kriz gibi komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır.(70)

Bu tedavide amaç Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye yol açmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmamasıdır. OHA'da transfüzyon endikasyonları tablo 3'te yer almaktadır. Basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.(71)

Tablo 2. Orak Hücre Anemisinde Transfüzyon Endikasyonları(72)

Transfüzyon tipi	Endikasyon
Basit transfüzyon	Semptomatik anemi Aplastik kriz Splenik/Hepatik sekestrasyon Ağır kalp yetmezliği
Eritrosit aferezi	Hepatik sekestrasyon Akut Göğüs Sendromu İnme ve diğer SSS komplikasyonları Priapizm Akut gebelik sorunları Tekrarlayan dirençli ağrılı kriz Ağır enfeksiyon Preoperatif (Major/Elektif cerrahi)
Kronik transfüzyon tedavisi	İnme sonrası Kronik renal, akciğer veya kardiyak sorunlar Gebelikte profilaktik Tekrarlayan dirençli ağrılı kriz Ayak ülserleri

2.1.6.2 Enfeksiyon Tedavisi

OHA'lı hastalarda hastaneye en sık başvuru nedeni ateş ve enfeksiyonlardır. Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı ekarte edilene kadar parenteral geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir. Ateşi olan her OHA'lı hasta acil olarak kabul edilmeli ve Tablo 3'de belirtilen bulguları olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi

edilmelidir. Her hastaya pnömokok ve H.influenza aşılarının yapılması önermek gerekmektedir. Protein konjüğe pnömokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'li hastalara 2,4,6 ve 12-15. aylarda önerilmeli, bebek 24 aylık olduğunda ise tek doz 23 değerli pnömokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilmelidir.(73)

Tablo 3. Ateşi Olan Orak Hücre Anemili Hastaları Hastaneye Yatırılarak İzleme Endikasyonları(71)

3 yaş altında ve ateşi 38.6°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Ateşi 40°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Septik görünüm
Peteşi ve purpura varlığı
Hipotansiyon
Santral venöz kateter varlığı
Geçirilmiş streptokokus pnömonisine bağlı bakteriyemi öyküsü Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması; -Pulmoner komplikasyonlar -Aplastik kriz -Sekestrasyon krizi -İnme yada diğer nörolojik bozukluklar -Priapizm
Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde yada $5 \times 10^9/L$ altında olması
Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olması
Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

2.1.6.3 Şelasyon Tedavisi

Tekrarlayan transfüzyonlar sonucunda vücut demir yükü artar ve karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikir. Transfüzyon sıklığı OHA'da talasemiden daha azdır. Basit transfüzyon yerine kan değişiminin kullanılması da bu hastalarda demir dengesini sağlamada daha düşük dozda şelasyon tedavisi gerektirir.(74) Şelasyon tedavisinin amacı organizmayı artan demir yükünün zararlı etkilerinden

korumaktır. Şelasyon tedavisine; karaciğer demiri 7 mg/g kuru karaciğer ağırlığının üzerinde olduğu zaman ya da transfüzyon miktarı 120 ml eritrosit/vücut ağırlığı üzerinde ve ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda başlanması gerektiği bildirilmektedir.(74) Günümüzde kullanılmakta olan üç demir şelatörü vardır. Bunlar desferrioxamin, deferipron ve deferasiroxtur.(75)

2.1.6.4 Hb F Yapımını Arttıran Ajanlar

Klinik pratikte HbF yapımını arttırmakta kullanılan ilaç hidroksiüredir. Hidroksiüre ribonükleozidleri deoksiribonükleozidlere çeviren bir enzim olan deoksiribonükleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini inhibe eden antimetabolit ajan olarak bilinmektedir. Hidroksiüre ile hücre bölünmesi S fazında durur ve HbF yapımını stimüle olur. Kanda HbF seviyesinin yüksek olması (>%20) OHA'de koruyucu etkiye sahiptir.(76) . Hidroksiüre tedavisinin en sık yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Hemogram takibi önemlidir. Yapılan tetkiklerde tedaviden yaklaşık 1-3 ay sonra HbF düzeyinde % 5-15 ve hemoglobin düzeyinde 1 g/dl artış görülebilir.(77) İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS/β+ talasemi olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 4. İki Yaşın Üzerindeki HbSS Hastalarda Hidroksiüre Tedavi Endikasyonları

Hidroksiüre başlanması önerilen Durumlar	Hastaya göre karar verilmesi gereken Durumlar
-Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı	-Anormal beyin MRG (sessiz infarkt)
-Akut göğüs sendromu varlığı	-Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk
-Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük	-Büyüme ve gelişme geriliği
-Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik	
-Anormal Transkraniyal USG varlığı	

2.1.6.5 Komplikasyonlarının Tedavisi

Ağrılı krizde oksijen desteği sağlanmalı, ağrı kesici ilaçlar kullanılmalı ve tetikleyici neden tedavi edilmelidir.(78)

Splenik sekestrasyon krizinde basit kan transfüzyonu yapılarak hastanın sıvı açığı düzeltilmeli ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır. Tekrarlayan hastalarda splenektomi ya da düzenli transfüzyon yapılması düşünülebilir.(79)

Akut göğüs sendromu ölümcül olabileceği için yakın takip edilmelidir. Oksijen saturasyonu moniterizasyonu, hemoglobin düzeyi takibi, sıvı ve oksijen desteği ve ağrı yönetimi önemlidir (sedatif etkili analjeziklerden kaçınılmalıdır). Pnömoni ile ayırıcı tanı yapılincaya kadar Streptococcus pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae'yı kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler başlanmalıdır.(80)

Santral sinir sistemi bulguları saptandığında vital en kısa zamanda parsiyel kan değişimi yapılmalıdır. Amaç HbS seviyesini %30'un altına çekmek ve hemoglobin seviyesini yaklaşık 10 g/dl'ye arttırmaktır.(37)

Erken dönemde bacak elevasyonu, yatak istirahati ve pansuman gibi lokal uygulamalar yapılır. Kronik iyileşmeyen ve hızlı ilerleyen bacak ülserlerinde kan transfüzyonu ve deri grefti uygulanabilir.(81)

2.1.6.6 Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), OHA'lı hastalarda hemoglobin sentezinin normalleşmesini sağlayarak kür sağlayan tek tedavidir. HLA uygun bir donörden yapıldığında en iyi sonucu verir. Transplantasyon morbiditesi %5 olup; tam HLA uyumlu kardeş donörle gerçekleştirilen uygulamalarda hayatta kalma oranı % 90'ın üzerindedir.(82) Transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite riski, oraklaşma ile ilgili problemler nedeniyle, bu işlemin sadece ağır vakalar ile sınırlı kalmasını gerektirir. Kök hücre kaynağı olarak çoğunlukla hematopoetik kök hücre kullanılmaktadır.(83)

Aşağıdaki komplikasyonların varlığında HKHN önerilebilir;

-İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu, -Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,

-Tekrarlayan akut göğüs sendromu,

- Evre I veya II orak hücre akciğeri,
- Tekrarlayan damar tıkalıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
- Orak hücre nefropatisi (glomeruler filtrasyon hızı % 30-50'ye düşmüşse).

2.1.6.7 Yeni Tedavi Yaklaşımları

OHA'da gen tedavisi yöntemleri halen deneysel ve araştırma safhasındadır. HbF yapımını arttıran hidroksiüre tedavisine ek olarak eritrosit hidrasyonunu veya vasküler adezyonu engelleyen klotrimazole gibi blokan ajanlar verilebilir.(77) Akut göğüs sendromu gelişen OHA'li hastalarda inhale nitrik oksit (NO) tedavisinin pulmoner hipertansiyonu azalttığını ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu önlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(84)

2.2 Kognitif Fonksiyonlar ve Testler

2.2.1 Kognitif Fonksiyonlar

Dikkat, bilinç, oryantasyon, algı, bellek, yargılama ve iç görü olmak üzere kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Bilişsel işlevler bir bütünlük içinde değerlendirilmelidir. Algının başlaması bilişsel işlevlerin ilk adımıdır ve tamamlanması için bilincin açık olması şarttır. Algının ikinci aşaması ise alınan bilginin işlenmesi ve belleğe yerleştirilmesidir. Burada talamus ve subkortikal bölgelerdeki sinaptik etkileşimin rolü önem arz etmektedir. Uyarım sürdüğünde aminoasitler hücre içine girerek protein sentez edilir ve bunun sonucunda bilgi saklanmaktadır. Bu sistemik aktivasyonun sürdürülmesinde birçok nörotransmitter rol oynamaktadır. Nörotransmitterlerin başında ise asetilkolin ve norepinefrin gelmektedir. Bu sebeple özellikle kognisyonun düzeltilmesinde asetikolinesteraz inhibitörleri sık kullanılmaktadır.(85)

2.2.1.1 Bilinç

Bilinç, bireyin kendisinden ve çevresinden haberdar olmasına denmektedir. Algıladığımız her bir obje görsel assosiasyon korteksinin birçok alanındaki nöronları uyarır, bu uyarıların her biri assosiasyonlar aracılığıyla bilince girer ve kısa süreli bellekte depolanır. Görsel algıdan haberdar olmamız için frontal korteks aktivasyonu gerekli olup, bilinçaltı farkındalık ise kör görüş tarzında oksipital korteks

seviyesindedir.(86) Bilincin içeriğinde duyular, emosyonlar, anılar ve tasarımlar yer alır. Bunlar serebral korteks ve talamus aktivitesine dayanmaktadır. Bu yapıların hasarı bilinci etkilemeden içeriğini değiştirirler. Retiküler aktivator sistem (RAS) beyin sapında bulunur ve direkt bilinci etkilemektedir. RAS uyku-uyanıklılık ve komaların oluşumunda rol oynayan başlıca anatomik bölgedir.Asetilkolin, bilinçle ilgili en önemli nörotransmitterdir.(86, 87)

2.2.1.2 Oryantasyon

Klinik pratikte değerlendirilen ilk işlevlerden biridir. Oryantasyon kişinin bulunduğu yeri, zamanı, çevresini ve kendisiyle ilgili durumları gerçeğe uygun bir biçimde değerlendirme yeteneğine denilmektedir. Ağır psikiyatrik bozukluklar, beyin patolojileri, ilaç veya toksik durumlarda zamana yönelim etkilenebilmektedir. Ancak sağlıklı kişilerde bile zaman oryantasyonunun özellikle eğitim seviyesi gibi çeşitli demografik değişkenlerden etkilenebileceği unutulmamalıdır.(85) Oryantasyon kaybı zaman, yer ve kimlik olmak üzere üç bölümde incelenir. Oryantasyonu normal bir insan o anda nerede bulunduğunu, saati, günü, haftayı, ayı, mevsimi, yılı ve kendisinin ne durumda olduğunu söyleyebilir. Bu bilgilerde eksiklikler, yanılmalar, gerçeğe uygun olmayan cevaplar alınıyorsa o kişinin oryantasyonunda bozukluk olduğu kanısına varılır. Deliryum ve demansı bulunan hastalarda oryantasyon bozulabilir. Önce zamana sonrasında yere karşı oryantasyon bozulur. Kişiyeye oryantasyonun bozulması nadir olup bu durum çok ağır olgularda ortaya çıkmaktadır.(85, 88)

2.2.1.3 Dikkat

Dikkat yaşantının belirli bölümlerine, bir konu ya da nesneye karşı zihinsel süreçleri yoğunlaştırabilme ve bunu sürdürebilme becerisidir. Dikkat, istemsiz ve istemli dikkat olmak üzere ikiye ayrılır.Herhangi bir gayret olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkan dikkate istemsiz dikkat denilmektedir. İstemli dikkat ise belirli ve ilgi duyulan konu ya da nesnelere üzerine istemli olarak dikkatin yöneltmesine denir. Aşırı heyecanlanma, zihinsel ve bedensel yorgunluklar, keder, sıkıntı, öfke sırasında ve depresyon, anksiyete, şizofreni ve bazı organik ruhsal bozukluklarda dikkat azalmaktadır. Dikkat artması ise manik hastalarda, hezeyanlı, halüsinasyonlu, paranoid hastalarda görülebilir.Dikkat muayenesi kolaylıkla yapılabilir. Hastanın

gözünü kapatması istenip görüşme odasında neler olduğu sorularak spontan dikkat, herhangi bir sözcük verilip bunun harflerini geriye doğru sırayla sayması istenerek istemli dikkat muayenesi yapılabilir.(85, 88)

2.2.1.4 Bellek

Bellek geçmiş yaşantılardan öğrenilmiş şeyleri akılda tutabilme gücüdür. Bellek; dikkat ve algılama gibi zihinsel eylemlerin yardımıyla bilgilerin kazanılmasına, saklanmasına, ihtiyaç duyulduğunda bilinç alanına getirilerek kullanılmasına ve geçmişle bağlantı kurulmasına yarayan dinamik bir süreçtir. Bir ölçüde unutmaya da gereklidir çünkü; unutmaya sayesinde gereksiz anılardan, onların yükünden bir ölçüde kurtularak yeni bilgiler öğrenmemiz daha kolay hale gelir. Sağlıklı bellek çok hatırlayan değil; anıları, bilgileri iyi seçen ve onları yerinde kullanan belleğe denir. Unutmaya ise bellekle ters işleyen ve onun sağlığını koruyan bir işlevdir. Bellek, kayıt etme, saklama ve hatırlama olmak üzere üç başlık altında değerlendirilir. Kayıt etme; algılama yoluyla kazanılan bilgi ve izlenimlerin tutulması bunların eski bellek işlevleriyle birleştirilip tanınmasıdır. Saklama; kayıt edilmiş bilgi ve anıların depolanmasıdır. Hatırlama ise bellekte kayıt edilip saklanan anı ve bilgilerin gereğine ve yerine göre bilinçli olarak yeniden anımsanmasıdır. Belleğin çalışması incelendiğinde ilk aşamada kısa sürede bilginin alındığı (1-25 sn) daha sonra bir dizi işlemle depolamanın başladığı ve tamamlandığı (5-7 saat) görülmektedir. Bu işlemler açısından bakıldığında belleği üçe ayırarak incelemek mümkündür.(85, 88)

2.2.1.4.1 Anlık(çok yakın) Bellek

Saniyelerden birkaç dakika öncesine kadar olan süreyi kapsar ve kısa süreli belleğin asetilkolinle yakın ilişkisi vardır. Muayenesinde sıra izlemeyen 6-7 farklı sayı söylenip tekrarı, bir isim, bir adres söylenip birkaç dakika sonra tekrarı, hastaya üç ayrı kelime veya karışık rakamlar söylenerek ya da renkler gösterilerek bunları tekrarlaması istenir (anahtar,top,yumurta gibi). Hasta üç dört denemeden sonra bunları tekrarlayamıyorsa bu durum kaydedilir ve anlık bellekte bozukluk olduğundan söz edilebilir.(85)

2.2.1.4.2 Yakın Bellek

Dakikalardan saatler öncesine kadar olan süreyi içerir. Muayenesinde 3 kelimelik bilgilerin 5 dakika sonra tekrarı ya da o gün veya bir gün önce yaptıkları, yedikleri, güncel politik olaylar sorulur.(85)

2.2.1.4.3 Uzak Bellek

Kısa süreli bellek ile alınan bilgilerin pekiştirilmesi ve aylarca yıllarca depolanmasıyla oluşur.Değerlendirmek için doğum tarihi, askerlik tarihi, evlenme tarihi, bilinen ünlü kişiler ve tarihi olaylar sorulur. İlkokuldaki öğretmenin adı, çocuklarının sayısı, herkes tarafından bilinen tarihi olaylar hakkındaki sorulara hastanın verdiği cevaplar değerlendirilir.(85)

2.2.1.5 Algı

Duyusal bilginin alınması, yorumlanması, seçilmesi ve düzenlenmesine algı denir. Dış ve iç uyaranların farkına varılıp, alınıp değerlendirilmesidir. Algı normalde objeden gelen uyarının beş duyu organında etki yaratması, duyu organından kalkan iletim yollarıyla beyindeki her duyuya özel bölgelere varması ve bu bölgelerde oluşan sembollerin önceki bilgilerle birleşerek bir anlam kazanması yoluyla oluşmaktadır. Algı bozuklukları organik ve psikik kökenli olabilmektedir. Algı, bellek, dikkat gibi kognitif fonksiyonlarla birlikte işlev görmektedir.(85)

2.2.1.6 Yargılama ve İçgörü

Olayları ve bilgileri birbiriyle karşılaştırarak ilişkilerini anlama, onlardan doğru ve gerçeğe uygun sonuçlar çıkarma yeteneğidir.Yargılama kognitif fonksiyonların en üst ögesidir. Objektif ve subjektif yargılama alanları şeklinde incelenmektedir. Objektif yargılama kişinin dış çevrede olup bitenleri doğru olarak kavrayabilmesidir. Subjektif yargılamaya içgörü de denilmektedir, kişinin kendi gözlemini yapabilmesi, kendisini anlaması olarak tanımlanmaktadır. Zeka geriliklerinde, ağır depresyonda, şizofreni, mani, delüzyonel bozukluklarda ve çeşitli organik ruhsal tepkilerde yargılama bozulmaktadır.(85)

2.2.2 Testler

2.2.2.1 Standardize Mini Mental Test

Standardize mini mental test (SMMT) ile yönelim, dikkat, hafıza, motor beceri ve dil kullanımı değerlendirilir. Testin, 30 puan üzerinden yapılan değerlendirmede 25 puan alan kişilerde şüpheli, 20 puanın altında ise belirgin kognitif bir bozukluğun varlığı düşünülür. Mini mental durum muayenesi çeşitli bozuklukların hem ayırıcı tanısında hem de tedavi takibinde kullanılabilir.(89, 90) En yüksek puanın 30 olduğu SMMT, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu; 3 puan kayıt ve 3 puan hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek; 5 puanlık dikkat; 8 puanlık dil ve 1 puanlık görselmekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşmaktadır.(91)

2.2.2.2 İz Sürme Testi (Trail A)

Bu test frontal yürütücü işlevleri, dikkati, mental esnekliği, gözle takip ve motor hızı ölçer.(92) Hastadan A bölümünde 1–25 arası sayıları şeklinde sırayla birleştirmesi istenir. Değerlendirmede toplam süre ve hatalar hesaplanır.

2.2.2.3 Üç Kelime Üç Şekil Testi (3W-3S)

Hızlı ve basit bir başucu tanı aracı olarak geliştirilen 3W-3S Testi , çeşitli klinik düzenlemelere kolayca adapte edilebilecek nispeten kısa bir testtir. Tesadüfi öğrenme, sınama ölçütleri, geç öğrenme ve tanıma da dahil olmak üzere öğrenmenin ve hafızanın farklı yönlerinin ölçümlerini sağlar. Sözlü ve sözsüz materyaller ile kişinin hafızasını tek bir yöntem içinde karşılaştırmanıza imkan tanır.(7) Test; kopyalama, tesadüfen geri çağırma, kritere ulaşmak için yollar öğrenme, edinme, gecikmiş hatırlama (15 dak.), sözcükler ve şekiller için çoktan seçmeli tanımalardan oluşur. Bu testin Türkçe bir örneği için standardizasyonu Kudiaki ve Aslan tarafından incelenmiştir.(93) Bu çalışmaya göre, yaş ve eğitimin 3W-3S test puanlarına önemli etkileri bulunmaktadır.

2.3 Orak Hücre Hastalığı Ve Kognitif Disfonksiyon İlişkisi

Orak hücre hastalığı (SCD), hemoglobin A'nın hemoglobin S'ye mutasyonu ile oluşan bir genetik bozukluktur. Önemli komplikasyonlarından biri yeterince çalışılmamış olan kognitif bozukluktur. Hastalık sıklıkla Akdeniz

ülkelerinde görülmektedir ve ülkemizde de Antakya ilimizde en yaygın görülen hastalıktır. Bu hastalık bilişsel ve akademik bozulmaya neden olabilir, ancak hastalık yeterince incelenmediğinden, hastalığın doğasını anlamak zordur.(7)

Orak hücre hastalığı (SCD), kalıtsal bir kan hastalığıdır ve orak hemoglobin (HbS) için gen, glutamik asit için valin'in yerini alır. Hemolitik anemi, tekrar eden ağrılı krizler ile karakterizedir. SCD hastalarında nörolojik komplikasyon riski artar(94). Bunlar hemorajik inme, sessiz serebral enfarktüsü ve nörobilişsel bozukluktur(95).

Santral sinir sistemi (SSS) hastalıktan sıklıkla etkilenen organlardan biridir. Beyin hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlayabilir ve genellikle nörokognitif işlev bozukluğuna neden olur.OHA'lı çocukların yaklaşık dörtte biri ile üçte biri tipik olarak belirli bilişsel alanlarda ve akademik zorluklarla kendini gösteren SSS etkilerinden dolayı bir miktar sıkıntı yaşamaktadırlar(96). Bu, tekrar eden ataklardan ya da hastalığın hastanın bilişsel işlevlerini bozmasından kaynaklanıyor olabilir. Buna ek olarak, bu hastalarda sessiz infarktlar normal popülasyondan daha fazladır. Sessiz enfarktüs geçiren hastalar, stroke için çok daha fazla risk altındadır.OHA hastalarında beynin frontal loblarının serebrovasküler hasarına karşı daha savunmasız olduğu bildirilmiştir(97). PET çalışmalarını kullanarak yapılan bir çalışmada, frontal loblarda ve düşük perfüzyon bölgelerinde metabolik anomalilerin varlığının konvansiyonel MR ile saptanamayacağı gösterilmiştir. Hipokampal hacim, OHA hastalarında kontrol grubundan daha düşüktür ve yaşla beraber azalma göstermiştir. Yaşa uyan kontrollerde hipokampal hacimde hiçbir kayıp oluşmamıştır(98).

Normal MRI taramasına sahip olan OHA'lı hastaların bile, genel bilişsel yetileri bozulabilmektedir. Biyolojik faktörler üzerine çalışmalar, düşük fetal hemoglobin sayıları, orta serebral arterlerde artmış TCD akımı, artmış sitokin düzeyleri ile ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap düzeyi, yorgunluk derecesi, gece akciğer hemoglobin oksijen desatürasyonunun uyku miktarının yanı sıra, yaş ve beslenmenin bilişsel ve yürütücü işlevin etkilenmesi üzerinde durmaktadır(99-101). Yakın tarihli çalışmalar, sosyo-ekonomik faktörlerin önemini vurgulamaktadır, aile içi eğitim, hane halkı geliri, ebeveynlik sosyal yardım gereksinimi, kardeş sayısı,

ebeveyn-çocuk etkileşimi, ebeveynlik yaşı ve anne stresinin yanı sıra çok dil farklılığı olan bir ortamda olmak gibi faktörler OHA hastalarında bilişsel yeteneklerin bozulmasını etkilemektedir(100-103).İlaçlı veya ilaçsız tedavi erken müdahaleler için bir fırsat olmuştur, bilişteki dikkat gerektiren değişiklikleri, dikkat ve yürütme işlevini tespit etmek için düzenli nöropsikolojik testlerin yapılması büyük önem taşımaktadır(102-104).

Orak hücre anemisi bulunan erişkin hastalarda serebrovasküler hastalık ve kognitif disfonksiyon ile beyin görüntüleme belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir bütün olarak ele alındığında,yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında orak hücre anemisi olan kişilerde serebrovasküler hastalık ve kognitif disfonksiyon prevalansını daha yüksek bulmuştur. Bu tutarlı bulgu, hasta dahil etme kriterleri, nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki çalışmalar arasındaki değişkenliği göz önünde bulundurursak önemli bir bulgudur(105).

OHA hastalarının bilişsel işlevleri, beyinde görünür anormalliklerin olup olmamasından bağımsız olarak bozulmuş olabilir. Bu grubun bilişsel işlevlerinin bozulması ayrıntılı incelenebilir ve belirlenebilir olduğundan, özel bir klinik önem taşır(7).

2.4 Orak Hücre Hastalığı ve Serebral Sessiz Enfarkt

2.4.1 Tanım

Serebral sessiz enfarkt (SSE) herhangi bir nörolojik semptomu bulunmayan ya da inme öyküsü olmayan bireylerde görüntüleme yöntemleri ile saptanan iskemik lezyonlar olarak tanımlanır.(106, 107)

SSE, çocukluk döneminden ileri yaş gruplarına kadar geniş bir yelpazede görülebilmekteyken; ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte SSE daha çok yaşlılarda önemli bir sorun haline gelmiştir. İnme morbidite ve mortaliteye neden olduğu için SSE daha da bir önem kazanmaktadır.(108)

Manyetik rezonans görüntüleme 3 mm'den büyük 15mm'den küçük fokal T2'de hiperintens ve T1'de hipointens lezyonlara serebral sessiz enfarkt denir.(108, 109) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kesitlerinin daha ince ve manyetik alanın daha güçlü oluşu ve değişik sekanslarda inceleme yapılabilmesi nedeniyle bilgisayarlı tomografiye (BT) göre beyaz cevherdeki lezyonlarını göstermesi açısından daha kıymetlidir.(107, 110) Ayrıca MRG, BT'de ayırt edilemeyen bazal gangliyon gibi bölgelerdeki lezyonların saptanmasını sağlar.(107)

Akut-inme benzeri bulgular göstermediği için iskemiler sessiz olarak adlandırılmaktadır.(107)SSE'ler klinik olarak bulgu göstermemesine rağmen, yapılan bazı çalışmalar SSE varlığının inme riskini arttırdığı kognitif fonksiyonlarda birtakım bozukluklara neden olduğunu göstermektedir.(111, 112) SSE'nin saptanması ilerleyen yaşlarda gelişebilecek demans ve inme riskini artırabileceğinden, SSE'de uygun tedavi yöntemleri ile inmeden birincil ve ikincil korunma amaçlanmalıdır.

2.4.2 Prevelans ve İnsidans

SSE ile ilgili genç bireylerde kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. SSE prevalansı yaş ile değişmekte ve 45 yaş altı bireylerde SSE varlığının yaşlı bireylere göre daha az olduğu belirtilmektedir.(107) Yaşlı popülasyonda ise yaklaşık %8 ile %28 arasındadır.(107, 113)Yapılan bazı çalışmalarda 60-64 yaş grubunda prevalans %8, 80-90 yaş grubunda %35 bulunmuştur.(108)

Yapılan bir çalışmaya göre yaşlı nüfusta insidans %14, 60-70 yaş arasında %8, 80 yaş üzerinde %22 bulunmuştur.(108)Diğer bir iki popülasyon tabanlı yapılan çalışmada, SSE insidansı yaşlı nüfusta %3 olarak bulunmuştur.(107)

2.4.3 Risk Faktörleri

Serebral sessiz enfakt için risk faktörleri multifaktöriyeldir ve inmedeki risk faktörlerine benzerdir.(109)SSE risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri, değiştirilebilen kesinleşmiş risk faktörleri ve değiştirilebilen kesinleşmemiş risk faktörleri olarak gruplanabilir. Bu faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir

Tablo 5:Serebral Sessiz Enfarkt Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
1- Yaş 2- Cinsiyet 3- Genetik	1- Kardiyovasküler hastalıklar (KAH, sol VH) 2- Hipertansiyon 3- Sigara 4- Diyabetes Mellitus 5- Orak Hücreli Anemi 6- Asemptomatik karotis stenozu 7- Atrial Fibrilasyon 8- Hiperlipidemi 9- Obezite	1- Metabolik Sendrom 2- Alkol 3- Hiperhomosisteinemi 4- CRP Yüksekliği 5- Migren 6- Lipoprotein (a) yüksekliği 7- TUAS 8- Vitamin B ₁₂ Eksikliği 9- Serebral Amiloid Anjiopati 10- Ürik asit yüksekliği 11- Depresyon 12- Kronik Böbrek Yetmezliği

KAH: Koroner arter hastalığı, VH: Ventrikül hipertrofisi, CRP: C Reaktif Protein, TUAS: Tıkaçıcı Uyku Apne Sendromu

2.4.3.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda SSE prevalansı kadınlarda erkeklere göre %30-40 yüksek bulunmuştur.(107, 110) Semptomatik iskemilerin ise erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir.(107)

Yaş bilinen bir risk faktörüdür. Yaştan başka hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar da yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilmiş ve birçok çalışmada SSİ ile ilişkili bulunmuştur.(114, 115)

Kardiyovasküler hastalıklar dolayısıyla da inme ve SSE'nin genetik temelinin aydınlatılması için birçok çalışma yapılmaktadır. Net bir sonuç alınamamasına karşın bazı tek gen polimorfizmleri ile SSE arasında anlamlı bağlar bulunmuştur. Protein kinaz C (PRKCH) (116), Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)(117), Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) gen polimorfizmleri bunlardan bazılarıdır.Yapılan çalışmalarda homosistein metabolizmasında ana düzenleyici

enzim olan metilentetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) özellikle 677C>T mutasyonu ile SSE'ye eğilimin arttığı saptanmıştır(118).

2.4.3.2 Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon yapılan çalışmalarda SSE ile ilişkili majör bir risk faktörü olarak bulunmuştur(107, 108, 110). Mekanizma olarak da ani tansiyonun yükseklikleri ile otonomik fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği ve bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otheregülasyon ve bunlara ikincil gelişen geçici vazospazm sonucu SSE oluştuğu düşünülmektedir(108).

Koroner arter hastaları üzerinde anjiyografiye dayalı yapılan bir çalışmada 113 hasta değerlendirilmiş olup koroner arter hastalığı (KAH) ile SSE arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Etkilenen koroner arter sayısı arttıkça SSE sayısı ve çapı da arttığı görülmüştür (108, 119).

Karotis endarterektomi veya karotid arter stent uygulanan hastalara çekilen diffüzyon ağırlıklı beyin MRG ile bu hastaların % 23'ünde yeni serebral sessiz enfarktlara saptanmıştır(120, 121). Bu insidans karotis proserdürlerinden sonra saptanan inmeden 4 kat daha fazladır(122, 123).

Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet, hipertansiyon, yaş ve fazla alkol kullanımını SSE için anlamlı ve bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir(110). Ülkemizdeki bir çalışmada da SSE'li hasta grubunda anlamlı oranda diyabetes mellitus varlığı görülmüştür(124).

Sigara içmenin de SSE riskini arttırdığı saptanmıştır(108, 110, 125). Sigara içenlerde sigarayı bırakmış olanlara göre SSE oranı daha yüksek bulunmuştur(108).

Ülkemizde yapılan iki çalışmada SSE ve kan LDL, total kolesterol seviyesinin artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(126, 127). Bu iki çalışmada SSE ile hiperlipidemi arasında ilişki gösterilip diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda gösterilmemiş olması, SSE üzerindeki genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve yaşam standartları gibi farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

OHA çocukluk döneminde yüksek inme prevalansına sahip olup bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili seyreden kalıtsal genetik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %10'unda 20 yaşına kadar bir inme atağı görülebilir. Ancak, yaşamın ilk on yılında, orak hücre anemili çocukların yaklaşık üçte birinde en az bir sessiz serebral enfarkt görülmektedir(126).

2.4.3.3 Değiştirilebilen kesinleşmemiş risk faktörleri

Metabolik sendrom; kan basıncında yükseklik, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigliserid düzeyi, anormal yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ve artmış bel çevresi gibi komponentlerden oluşmakta ve tüm komponentler ya da her bir komponent ayrı ayrı SSE riskini arttırmaktadır(108).

Homosistein seviyesinin yüksek olması SSE riskini arttırmaktadır(113, 128). 153 kişinin katıldığı 65 yaş üzerindeki kişilerde yapılan bir çalışmada SSE olanlarda olmayanlara göre kandaki homosistein seviyesi yüksek bulunmuştur(113).Endotel inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu kişilerde laküner enfarktlar ve beyaz cevher lezyon sıklığı da artmaktadır.Bu da inflamatuvar endotelial aktivasyonun SSE'de rolü olduğunu düşündürmektedir(108). Majör depresyon SSE için önemli bir risk faktörüdür. Majör depresyonlu yaşlı bireylerde yaklaşık yarı oranda SSE görülmektedir(107).Ürik asit yüksekliğinin de SSİ varlığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu yüksekliğinin özellikle kadınlarda altta yatan bir SSE ve gelecek inme için iyi bir biyokimyasal gösterge olabileceği vurgulanmıştır(129). Böbrek ve beyin benzer anatomik ve fizyolojik vasküler yataklara sahip olduğu için kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda SSE gelişiminin bu benzerliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. KBY'li hastalarda hipertansiyon varlığı da SSE ile ilişkili bulunmuştur(108).

2.4.4 Patofizyoloji

SSE'nin patofizyolojisinin temelinde küçük damar hastalıkları ve embolinin bulunduğu düşünülmektedir. Çapları 40-200 µm arasında değişen arter oklüzyonları asemptomatik laküner enfaktlara yani sessiz serebral enfarkta sebep olurken, 200-800 µm çapında olanların oklüzyonları da semptomatik enfaktlara neden olmaktadır(130). Artmış intrakranial basınç ve beyin kan akımı, koagülopati ve

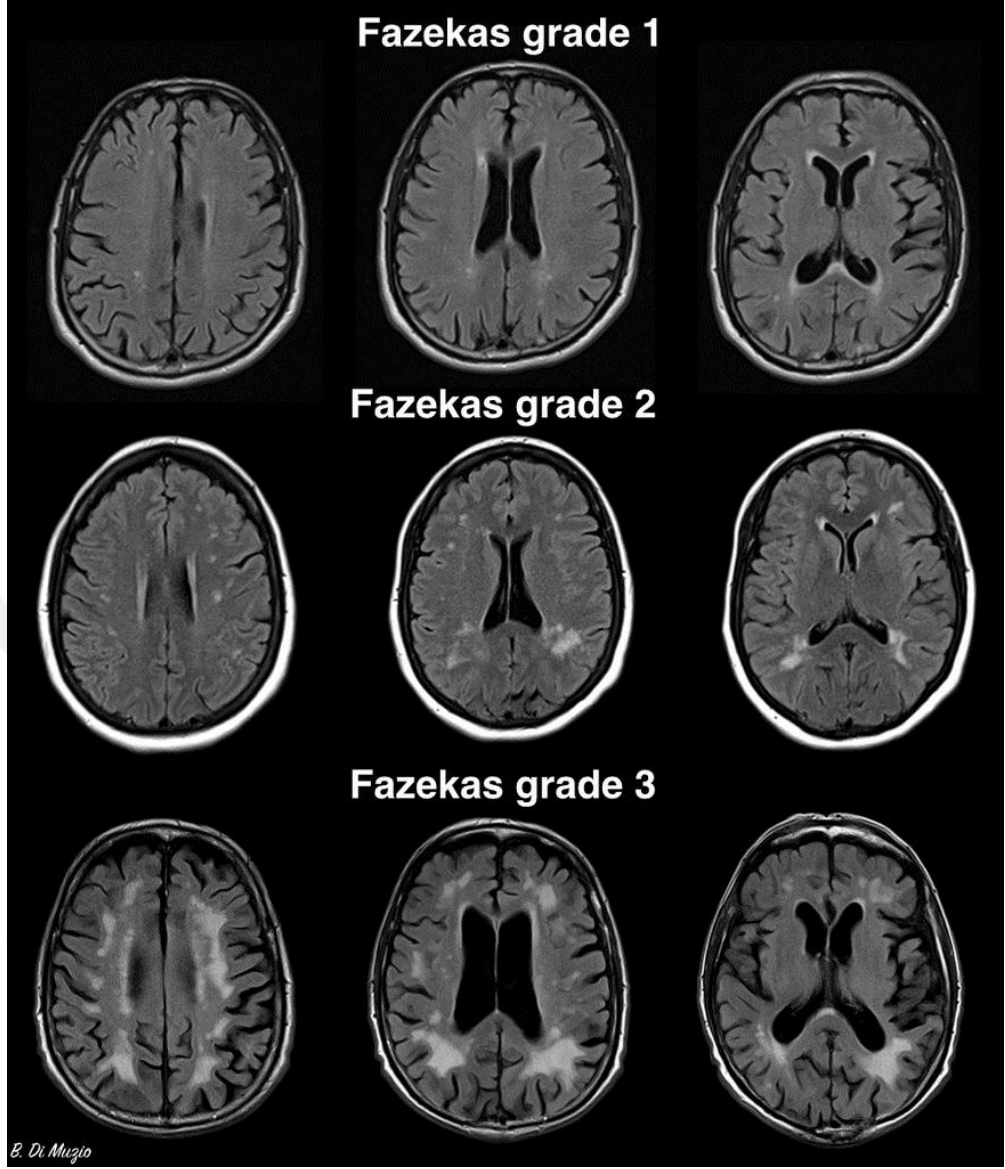
vazoaktif peptid sekresyonu, ateroskleroz, mikroaterom ve mikroanevrizmanın eşlik ettiği mikroanjiopatiler de SSE gelişimi için olası patolojilerdir(108). SSE'de farklı fizyopatolojije sahip olan periventriküler beyaz cevher lezyonları, subkortikal lezyonlardan daha sık oranda görülmektedir(108).

2.4.5 Tanı

Bazı iskemik olaylar geri dönüşümlü, geçici olabilir ve hiçbir kalıcı doku hasarı bırakmadan sadece manyetik rezonans görüntüleme ile tesadüfen farkedilebilen küçük bir lezyon bırakır(131). SSE, MRG'de 3 mm'den büyük 15mm'den küçük fokal T2'de hiperintens ve T1'de hipointens lezyonlar olarak tanımlanmaktadır^{105,109}. SSE'nin en yaygın görüldüğü yer bazal ganglionlardır(108, 125). Diğer sık görüldüğü yerler subkortikal beyaz cevher, talamus, serebral korteks ve infratentorial bölgelerdir(108, 130, 132). Serebral sessiz enfarktlar saptandığında Fazekas skorlamasına göre derecelendirilmektedir. Bu skorlama beyaz cevher tutulumu ve ventrikül-serebral korteks mesafesine göre yapılmaktadır(133, 134) (şekil 4).

2.4.6 Serebral sessiz enfarkt ve inme riski

SSE tanım olarak akut inme benzeri semptomların yokluğudur ancak yapılan birçok çalışmada SSE varlığı kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini 2-4 kat arttırdığı saptanmıştır(111, 124, 135). İlk inme atağı ile başvuran hastalarda SSE %33,4 oranında gözlenmiştir(107). İnme riski SSE ve bu enfarkta bağlı ciddi beyaz cevher lezyonu olan bireylerde daha yüksek bulunmuştur(136, 137).



Şekil 4: Fazekas Skorlamasına Göre Örnekler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 02/04/2015 tarihli onayı ve 23/03/2015/38 protokol numarası ile yürütülmüştür.

3.1 Hastalar ve Çalışma Planı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 50 orak hücre anemili hasta ve 50 orak hücre anemisi olmayan kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. OHA ların 29'u kadın 21'i erkek, kontrol grubununun 35'i kadın 15'i erkek ve yaşları 18-65 arasında değişmekte idi.

Hastalar ve kontrol grubuna yapılacak testler hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, öğrenim durumu, anne-baba akraba evliliği, ek hastalıkları, sigara kullanımı sorgulandı. OHA hastalarının kaç defa kan transfüzyonu aldığı, plazmaferez uygulanıp uygulanmadığı, yıllık ortalama ağırlı kriz sayıları öğrenildi.

Katılımcılara MMT, İz Sürme Testi ve 3 kelime 3 şekil testi uygulandı. Daha önce çekilmiş olan Kranial MR'ları sessiz enfarkt açısından değerlendirildi.

3.2 İstatiksel Yöntem

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler, normal dağılıma uymadığı için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2); niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-

Whitney U ve Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 50 Orak Hücre Anemi hastası, 50 Orak Hücre Anemi hastası olmayan kontrol grubu olmak üzere 100 kişi alındı. Katılımcıların %64,0'ı kadın, %36,0'ı erkek olup yaş ortalamaları $28,56 \pm 8,35$ (En küçük:17-En büyük:54) yıl idi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin %47,0'ı üniversite mezunu, %27,0'ı lise mezunu, %10'u ortaokul mezunu, %16,0'ı ise ilkokul mezunu idi. Katılımcıların %25,0'ında akraba evliliği olup %25,0'ında ek hastalık mevcut idi. Katılımcıların %18,0'ı sigara kullanmakta idi (**Tablo 6**).

Tablo 6. Katılımcıların Bazı Sosyodemografik Özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	64	64,0
Erkek	36	36,0
Öğrenim Durumu		
İlkokul	16	16,0
Ortaokul	10	10,0
Lise	27	27,0
Üniversite	47	47,0
Akraba Evliliği		
Var	25	25,0
Yok	75	75,0
Ek Hastalık		
Var	25	25,0
Yok	75	75,0
Sigara Kullanımı		
Var	18	18,0
Yok	82	82,0

OHA hastaları ortalama $46,74 \pm 89,37$ (En küçük:0-En büyük:500) defa kan tranzfüzyonu, $1,36 \pm 3,10$ (En küçük:0-En büyük:20) defa plazmaferez olmuşlardı. Geçirdikleri ağırlı kriz sayısı ortalaması $206,22 \pm 183,84$ (En küçük:2-En büyük:900) idi (**Tablo 7**).

Tablo 7. OHA Hastalarının Transfüzyon, Plazmaferez ve Yıllık Ağırlık Kriz Sayıları

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
Kan Tranzfüzyonu	46,74	89,37	7,50	0	500
Plazmaferez	1,36	3,10	0,00	0	20
Ağırlık Kriz	206,22	183,84	180,0	2	900

OHA hastalarında kadın oranı %58,0 iken, kontrol grubunda bu oran %70,0 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,21$) (**Tablo 8**). Vaka grubunda akraba evliliği oranı %38,0 iken, kontrol grubunda %12,0 olup aradaki fark anlamlıydı($p=0,003$). Vaka grubunun %34,0'ında ek hastalık var iken, kontrol grubunun %16,0'ında ek hastalık vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,038$). Vaka ve kontrol grubunda sigara içme oranları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,60$).

OHA hastalarında Hgb değeri $8,47\pm 1,40$ mg/dL iken, kontrol grubunda $12,69\pm 2,17$ mg/dL olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,001$).

Tablo 8. Vaka-Kontrol Grubunda Cinsiyet, Akraba Evliliği, Ek Hastalık ve Sigara Kullanımı

	OHA		Kontrol		p*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Kadın	29	58,0	35	70,0	0,21
Erkek	21	42,0	15	30,0	
Akraba Evliliği					
Var	19	38,0	6	12,0	0,003
Yok	31	62,0	44	88,0	
Ek Hastalık					
Var	17	34,0	8	16,0	0,038
Yok	33	66,0	42	84,0	
Sigara Kullanımı					
Var	8	16,0	10	20,0	0,60
Yok	42	84,0	40	80,0	

*Ki Kare Testi

Minimental test 30 tam puan üzerinden değerlendirildiğinde vaka grubunda $28,84\pm 1,15$ iken, kontrol grubunda $29,40\pm 0,76$ olup aradaki fark istatistiksel olarak

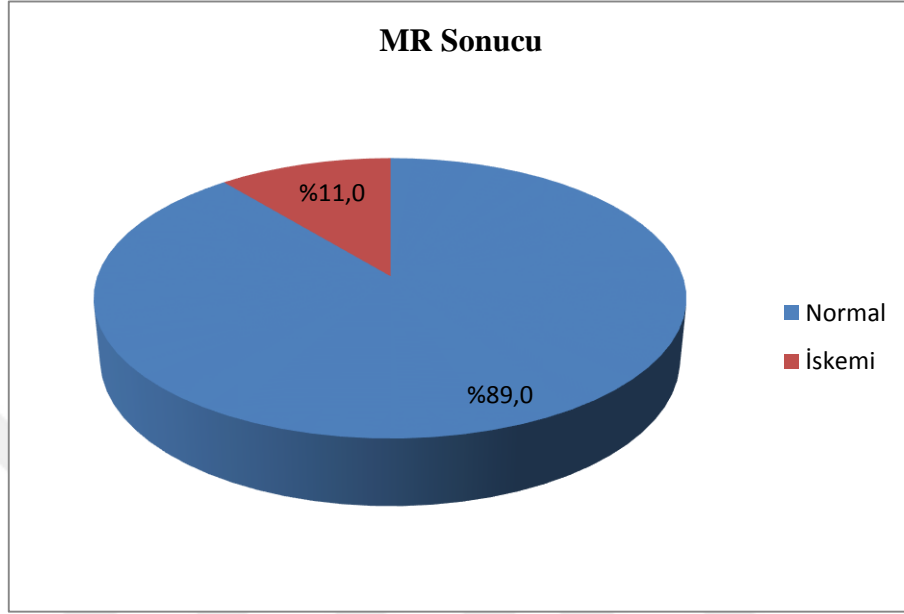
anlamlydı ($p=0,013$) (**Tablo 9**). İz sürme testini vaka grubundakiler $106,32\pm 38,50$ sn'de tamamlarken, kontrol grubundakiler $68,20\pm 24,16$ sn'de tamamladılar ve aradaki fark anlamlydı ($p<0,001$). Anlık Őekil hatırlama ve 15dk gecikmiŐ Őekil hatırlama deđerleri kontrol grubunda daha yūksekti ($p<0,05$). Kazanım deneme sayısı vaka grubunda $0,38\pm 0,57$, kontrol grubunda $0,18\pm 0,52$ olup aradaki farkın anlamlı olduđu gūrūldū ($p=0,022$).

Tablo 9. Vaka-Kontrol Grubunda Testlerin Karşılaştırılması

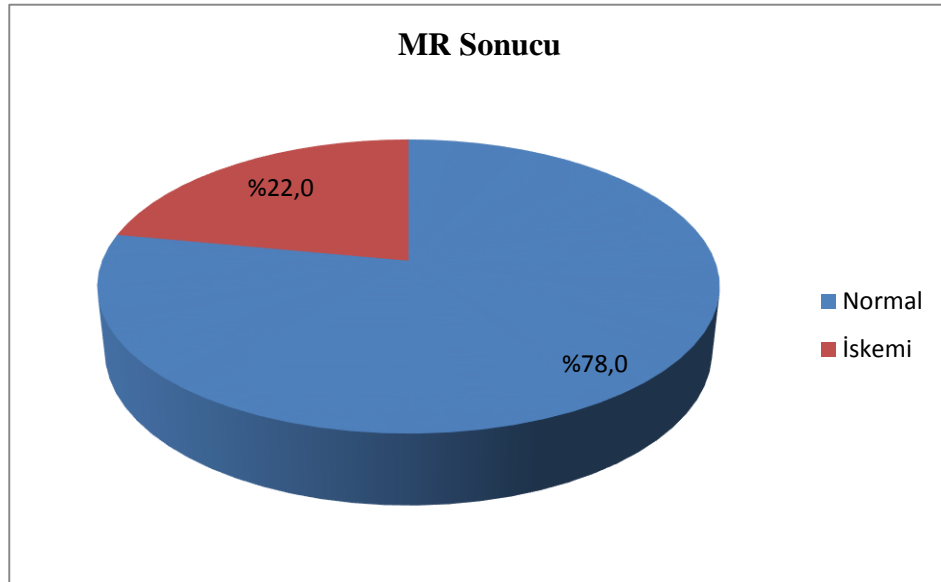
	OHA		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
MMT	28,84	1,15	29,40	0,76	0,013
İz sürme (sn)	106,32	38,50	68,20	24,16	<0,001
Şekil Kopyalama	14,88	0,72	14,96	0,20	0,98
Kelime kopyalama	15,00	0,00	15,00	0,00	1,00
Şekil anlık hatırlama	13,46	3,38	14,56	1,70	0,033
Kelime anlık hatırlama	13,66	3,46	14,20	2,55	0,19
Deneme sayısı	0,38	0,57	0,18	0,52	0,022
Şekil kazanım	14,94	0,24	15,00	0,00	0,85
Kelime kazanım	14,29	1,89	15,00	0,00	0,62
Şekil 15dk hatırlama	14,30	1,71	14,90	0,71	0,008
Kelime 15dk hatırlama	14,56	1,45	14,80	1,00	0,24
Şekil oktan Őemeli	14,90	0,71	15,00	0,00	0,32
Kelime oktan Őemeli	15,00	0,00	15,00	0,00	1,00

*Mann-Whitney U Testi

Katılımcıların MR sonuçları değerlendirildiğinde %89,0'ı normal, %11,0'inde serebral sessiz iskemi olduğu görüldü (Şekil 5). OHA hastalarında ise %78,0'ı normal (39 kişi), %22,0'ı serebral sessiz iskemi (11 kişi) bulundu (Şekil 6).



Şekil 5. Katılımcıların MR Sonucu



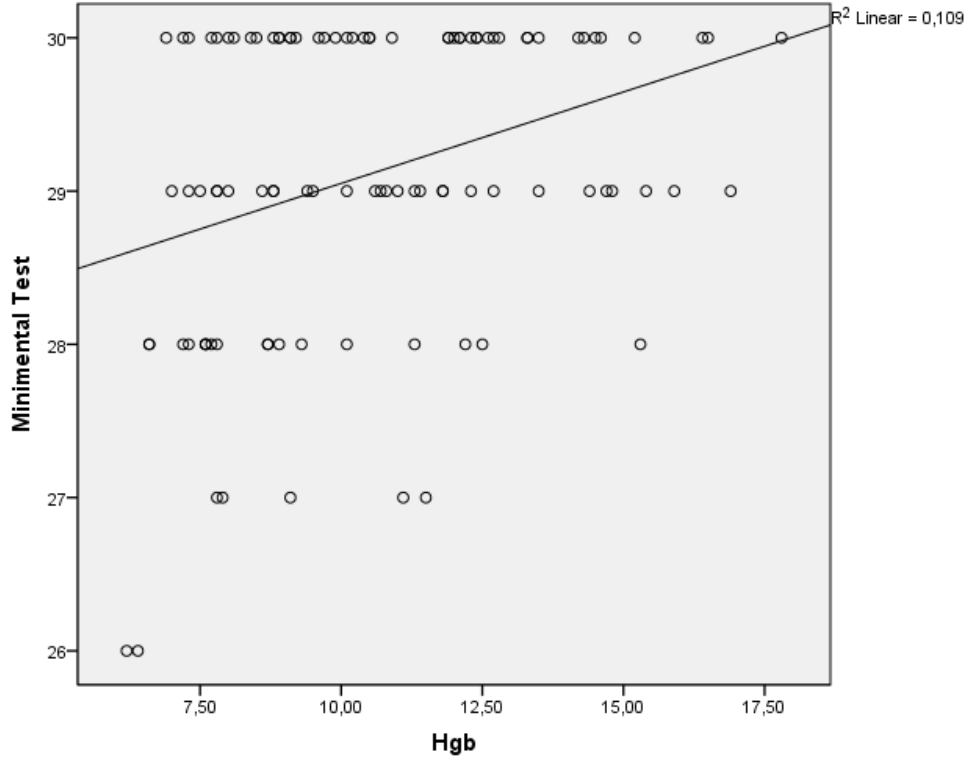
Şekil 6. OHA Hastalarının MR sonucu

OHA hastalarında MR sonucuna göre testleri karşılaştırdığımızda iz sürme testinde, anlık şekil-kelime hatırlamada ve 15dk gecikmiş şekil hatırlamada gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş iken, diğer parametreler arasında herhangi bir fark tespit edilemedi (**Tablo 10**).

Tablo 10. OHA Hastalarında MR Sonucuna Göre Testlerin Karşılaştırılması

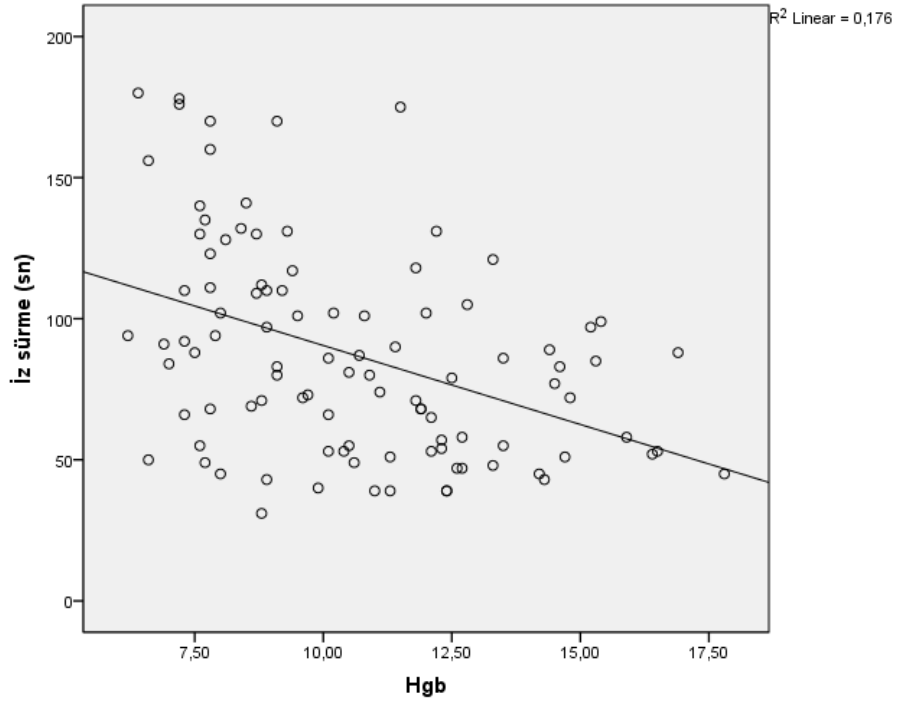
	Ortalama±Standart Sapma		p*
	Normal	İskemi	
MMT (sn)	28,97±1,01	28,36±1,50	0,221
İz sürme (sn)	99,82±35,06	129,36±43,00	0,036
Şekil Kopyalama	14,97±0,16	14,55±1,51	0,317
Kelime kopyalama	15,00	15,00	1,00
Şekil anlık hatırlama	14,18±1,82	10,91±5,84	0,049
Kelime anlık hatırlama	14,33±2,04	11,27±5,90	0,014
Deneme sayısı	0,28±0,46	0,73±0,79	0,056
Şekil kazanım	14,91±0,30	15,00	0,80
Kelime kazanım	15,00	15,00	1,00
Şekil 15dk hatırlama	14,67±1,16	13,00±2,61	0,006
Kelime 15dk hatırlama	14,69±1,24	14,09±2,02	0,311
Şekil çoktan seçmeli	15,00	14,55±1,51	0,060
Kelime çoktan seçmeli	15,00	15,00	1,00
*Mann-Whitney U Testi			

Hgb ve minimal test skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,317$, $p=0,001$) (**Şekil 7**).



Şekil 7. Hgb-Minimal Test Skoru Korelasyonu

Hgb ve iz sürme testi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde negatif korelasyon var idi ($r=-0,417$, $p<0,001$) (Şekil 8).



Şekil 8. Hgb- İz Sürme Testi Süresi Korelasyonu

Hgb değeri ile üç kelime üç şekil testinin parametreleri arasında korelasyon baktığımızda; 15 dakika gecikmiş şekil hatırlama ile Hgb arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (p=0,05). Diğer parametreler ile Hgb arasındaki korelasyonlar ise anlamlı değildi (**Tablo 11**).

Tablo 11. Hgb-Üç Kelime Üç Şekil Test Korelasyonu

Hemoglobin	r	p*
Şekil Kopyalama	-0,036	0,722
Anlık şekil hatırlama	0,111	0,271
Anlık kelime hatırlama	0,163	0,106
Deneme sayısı	-0,187	0,063
Şekil kazanım	0,256	0,227
Kelime kazanım	-0,211	0,322
15dk gecikmiş şekil hatırlama	0,197	0,05
15dk gecikmiş kelime hatırlama	0,082	0,416
Çoktan Seçmeli Şekil hatırlama	-0,047	0,642
r: Korelasyon Katsayısı * Spearman Korelasyon Testi		

OHA hastalarında, MR sonucu normal veya serebral sessiz iskemisi olanların ağırlı kriz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (**Tablo 12**).

Tablo 12. MR Sonucuna Göre Ağırlı Kriz Sayısı

	Normal		İskemi		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Ağırlı Kriz Sayısı	220,10	199,17	152,10	93,11	0,48
*Mann-Whitney U Testi					

OHA hastalarında ağırlı kriz sayısı ile testlerin korelasyonuna baktığımızda anlık kelime hatırlama ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi (p=0,039) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Ağırlı Kriz Sayısı-Üç Kelime Üç Şekil Test Korelasyonu (n=49)

Ağırlı Kriz Sayısı	r	p*
MMT	-0,132	0,365
İz Sürme	0,033	0,824
Şekil Kopyalama	0,066	0,654
Anlık şekil hatırlama	0,091	0,532
Anlık kelime hatırlama	0,296	0,039
Deneme sayısı	-0,038	0,795
Şekil kazanım	0,307	0,231
15dk gecikmiş şekil hatırlama	-0,010	0,945
15dk gecikmiş kelime hatırlama	-0,105	0,474
Çoktan Seçmeli Şekil hatırlama	-0,082	0,576
r: Korelasyon Katsayısı * Spearman Korelasyon Testi		

Tablo 14:Ek hastalık

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		75	75,0	75,0	75,0
	ARA-HT-osteoporoz	1	1,0	1,0	76,0
	astım	1	1,0	1,0	77,0
	astım-DM	1	1,0	1,0	78,0
	DM-HT	1	1,0	1,0	79,0
	epilepsi	3	3,0	3,0	82,0
	guatr	1	1,0	1,0	83,0
	hipotiroidi	1	1,0	1,0	84,0
	kifoskolyoz	1	1,0	1,0	85,0
	migren	3	3,0	3,0	88,0
	migren-reflü	1	1,0	1,0	89,0
	osteopeni-mide ülseri	1	1,0	1,0	90,0
	osteoporoz	2	2,0	2,0	92,0
	osteoporoz-astım	1	1,0	1,0	93,0
	osteoporoz-kolesistit	1	1,0	1,0	94,0
	pkos	2	2,0	2,0	96,0
	pulmoner emboli	1	1,0	1,0	97,0
	sle	1	1,0	1,0	98,0
	talasemi	1	1,0	1,0	99,0
	tiroid ca	1	1,0	1,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

Tablo 15:Kullanılan İlaçlar

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	51	51,0	51,0	51,0
coversyl-glifor	1	1,0	1,0	52,0
decavit	1	1,0	1,0	53,0
dideral	1	1,0	1,0	54,0
efexor	1	1,0	1,0	55,0
epix-cipraleks	1	1,0	1,0	56,0
euthyrox	1	1,0	1,0	57,0
folbiol-zinco	1	1,0	1,0	58,0
hydrea	19	19,0	19,0	77,0
hydrea-aspirin	1	1,0	1,0	78,0
hydrea-coumadin	1	1,0	1,0	79,0
hydrea-depakin	1	1,0	1,0	80,0
hydrea-exjade-cozaar-folbiol	1	1,0	1,0	81,0
hydrea-folbiol	4	4,0	4,0	85,0
hydrea-folbiol-apicobal-calcimaxD3	1	1,0	1,0	86,0
hydrea-folbiol-lustral	1	1,0	1,0	87,0
hydrea-folbiol-magnorm	1	1,0	1,0	88,0
hydrea-folbiol-prozac	1	1,0	1,0	89,0
hydrea-folbiol-zinco	1	1,0	1,0	90,0
hydrea-fosavance-devit3	1	1,0	1,0	91,0
hydrea-keppra-folbiol	1	1,0	1,0	92,0
hydrea-lustral	1	1,0	1,0	93,0
levotiron	1	1,0	1,0	94,0
oks	2	2,0	2,0	96,0
prednol-plaquinel-coumadin	1	1,0	1,0	97,0
prozac	2	2,0	2,0	99,0
zinco-folbiol	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

5. TARTIŞMA

Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş gösteren, eritrositlerin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle kronik hemolizin izlendiği bir hastalıktır.(1) Hipoksik ortamda hemoglobinin S polimerize olarak orak şekilli rijit eritrositler meydana gelir. Küçük damarlarda vazooklüzyon, sonucu oluşan ağrılı krizler, dokuların iskemisi ve bağışıklık sistemindeki değişiklikler hastalığın fizyopatolojisini oluşturur.(2)

Orak hücre anemisi ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı bölgelerinde ve özellikle Afrika'da geniş bir coğrafik dağılıma sahiptir.(5) Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37 – 0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde HbS taşıyıcılığı %3-44 arasında saptanmıştır.(6)

Santral sinir sistemi olayları orak hücre anemisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Serebral sessiz enfarkt nörolojik semptomu bulunmayan olgularda görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen enfarktlardır. Sessiz enfarktlar artmış inme riskinin ya da yeni ve yaygın sessiz enfarktların habercisi olabilir. Nörolojik komplikasyonlar sessiz enfarktlara bağlı hafif zeka değişikliği veya geçici iskemik ataktan, ağır bir iskemik lezyon veya hemorajik inmeye kadar geniş bir yelpazede olabilir.(2, 4) Hemoglobin düzeyinde ani düşümlere neden olan aplastik kriz, akut splenik sekestrasyon ve pulmoner sekestrasyon gibi durumlar enfarktlar için risk faktörüdür. Sessiz enfarktlı hastalarda nörokognitif bozukluklar gösterilmiştir. Sessiz enfarktları önlemeye yönelik tedavi yaklaşımları belirsizdir.(138)

Orak hücre anemisi bulunan erişkin hastalarda serebrovasküler hastalık ve kognitif disfonksiyon ile beyin görüntüleme belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir bütün olarak ele alındığında, yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında orak hücre anemisi olan kişilerde serebrovasküler hastalık ve kognitif disfonksiyon prevalansını daha yüksek bulmuştur. Bu tutarlı bulgu, hasta dahil etme kriterleri, nöropsikolojik testler ve

nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki çalışmalar arasındaki değişkenliği göz önünde bulundurursak önemli bir bulgudur.(105)

Çalışmamızda orak hücre anemili hastalarında kognitif etkilenmenin normal popülasyona göre olan durumu, ciddi bir komplikasyon olan sessiz serebral enfarkt ile kognitif etkilenmenin arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.Bu nedenle MKÜTF Hematoloji Anabilin Dalı tarafından takipli 18-65 yaş arası 50 orak hücre anemisi tanılı erişkin ve 50 orak hücre anemisi olmayan kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi.

OHA'nın dünya çapında prevalansı giderek artmaktadır(Sarnaik 2005) ve OHA olan çocuklarda inme riskinin 300 kat artmış ve çocukluk çağı inmesinin en yaygın nedeni olduğu araştırmalarla gösterilmiştir(OheneFrempong ve ark 1998).OHA'lı hastalar 20 yaşına geldiğinde, % 11'inde klinik stroke yaşanmakta ve % 17-22'sinde serebral MRG'de sessiz infarkt olarak tanımlanan subklinik serebral enfarktüs bulgusu olmaktadır. Sessiz lezyonu olan bu hastalar, yeni veya ilerleyici nörolojik sessiz lezyonların gelişimine zemin hazırlar (Wang ve ark 1998). Ayrıca, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler arasında, MR görüntüsünde sessiz infarktların olması stroke için çok güçlü bağımsız bir faktördür ve bu durum belirgin inme geliştirme risk faktörü 14 kat artırmaktadır. (Kugler ve ark. 1993; Pegelow ve ark. 2002; Hoppe 2005).Sessiz serebral enfarktüs orak hücre hastalığında oldukça yaygın ve morbid bir durumdur.Hayatın ilk yıllarında başlayıp ilerleyen yaşlarda orak hücre anemi hastalarında SSE sıklığı artmaktadır(139).Çalışmaya dahil edilen OHA hastaları ve kontrol grubunun mevcut kranial MR'ları değerlendirildiğinde %89'u normal,%11'inde serebral sessiz enfarkt mevcuttu.OHA hastalarında ise %78'i (39 kişi) normal %22'sinde(11 kişi) serebral sessiz iskemi saptandı. Pegelow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orak hücre anemili hastalarda SSE oranı %22 olarak saptanmıştır.(140) Bu çalışmadaki sonuç bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.Yetişkin OHA hastalarında yapılan çalışmalar sessiz serebral enfarktlerin prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir.Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR anormallilerin %60 oranında olduğu gösterilmiştir.(141)Vinchinsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada herhangi fokal nörolojik defisiti ve ciddi bilişsel bozukluğu olmayan erişkin OHA hastalarında

kranial MR taramasında SSE prevalansı %13 olarak saptanmıştır.(142)Yine yapılan bir çalışmada hastaların% 13'ünde ve kontrollerin% 2'sinde (fark,% 11,% 95 CI,% 4.1-18.4, P = .05)laküne enfarkt görüldü ve lezyonlar esas olarak frontal lob, parietal lob ve bazal ganglionda idi.(98)

OHA hastalarında SSE ile kognisyon arasındaki ilişkiyi araştırdık.OHA hastalarında MR sonucuna göre yaptığımız nörokognitif testleri kıyasladık.Serebral sessiz enfarkt saptanan hastalarda iz sürme testinde ,anlık şekil-kelime hatırlamada ve 15 dk gecikmiş hatırlamada kranial MR ı normal olan OHA hastalarına göre daha başarısız olduklarını tespit ettik ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Nöroradyolojik bulgular ile bilişsel testler arasındaki ilişkiyi araştıran dört çalışmadan yalnızca ikisi [Novelli ve ark. ve Mackin ve arkadaşları] anlamlı bir fark bulmuştur.(143, 144) Novelli ve ark. her serebral hemisferde frontal ve occipital cornu arasında ilgi çekici bir bölgede daha kısa damarların zayıf hafızayla ilişkili olduğunu bulmuştur.(144) Mackin ve ark. daha küçük hacimlerde bazal gangliyon ve talamusun düşük IQ, daha kötü yönetici işlevleri ve daha kötü bellek ile ilişkili olduğunu bulmuştur.(143)Kugler ve ark. grup 1 (başlangıçta anormal MR ile orak hücre anemisi) ve grup 2 (başlangıçta normal MR ile orak hücre anemi) arasında anlamlı bir fark bulunmadığını, Grup 1'in, grup 2'ye kıyasla kısa bir global performans derecelendirme puanı (bellek, görsel mekansal fonksiyon, dikkat, dil, genel IQ ve yürütücü ve motor fonksiyonların ölçümlerini birleştirerek) kullanarak kötüleşme eğiliminde olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmektedir.(145) Vichinsky ve ark. laküner enfarkt ve IQ arasında başlangıçtaki bir ilişki bulmuş, ancak bu ilişki yaşa göre ayarlandıktan sonra anlamsız hale gelmiştir.(98)

Orak hücre anemili hasta grubunun (normal MR sonuçları olan hastalar ve anormal MR sonuçları olan hastalar) kognitif etkilenmelerini orak hücre anemisi olmayan kontrollerle karşılaştırmak için her iki gruba MMT, 3W 3S testi, İz Sürme testini uyguladık. Minimental test 30 tam puan üzerinden değerlendirildiğinde hasta grubunda 28,84±1,15 iken, kontrol grubunda 29,40±0,76 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013) (**Tablo 9**). İz sürme testini vaka grubundakiler 106,32±38,50 sn'de tamamlarken, kontrol grubundakiler 68,20±24,16 sn'de tamamladılar ve aradaki fark anlamlıydı (p<0,001). Anlık şekil hatırlama ve

15dk gecikmiş şekil hatırlama değerleri kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0,05$). Kazanım deneme sayısı vaka grubunda $0,38\pm0,57$, kontrol grubunda $0,18\pm0,52$ olup aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p=0,022$). Daha önce yapılan benzer bir çalışmada bazı hafıza fonksiyonlarında kontrol grubu düzeyleri ile OHA hasta grup arasında anlamlı bir fark vardı. Bellek işlevlerini ölçmek için kullanılan 3W-3S Testi, görsel ve sözel bellek ayırımı yapabilir. Bu perspektiften bakıldığında şekil ve kelimelerin kopyalanması, hemen ve gecikmeli (15 dakika) hatırlama konusunda OHA ve kontrol gruplarının puanları arasında anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır.(7)

Anemi, yaşla ilişkili nörobilişsel düşüş üzerine etkisini gösterdiği gibi, bu popülasyondaki kötü bilişsel performans için potansiyel olarak önemli bir korelasyon oluşturmaktadır. Önceki çalışmalar, hemoglobin düzeylerinin azaltılmasının, OHA'lı bireylerde ve genel popülasyonda nörobilişsel işlev bozukluğunun bir risk faktörü olduğuna dikkat çekmektedir.(146) Bizim çalışmamızda hemoglobin değeri ve MMT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,317$, $p=0,001$). Yani Hgb değeri yüksek olan hastalarda MMT puanı daha yüksek saptandı. Hgb ve iz sürme testini tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde negatif korelasyon vardı ($r=0,417$, $p<0,001$). Hgb değeri arttıkça iz sürme testini tamamlama süresinin kısaldığını gözlemledik. Hgb değeri ile üç kelime üç şekil testinin parametreleri arasındaki korelasyona baktığımızda; 15 dakika gecikmiş şekil hatırlama ile Hgb arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($p=0,05$). Diğer parametreler ile Hgb arasındaki korelasyonlar ise anlamlı değildi (**Tablo 11**). R. Grant Steen ve ark. yaptığı çalışmada düşük hematokrit değerine sahip olan orak hücre anemisi hastalarının bilişsel performansının daha düşük olduğu gösterilmiştir.(146)

Orak hücre anemisi hastalarında serebral sessiz enfarkt ile ağırlı kriz sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yapılan bir çalışmada orak hücre talasemi hastalığı olanlarda, bir yılda diğerlerine oranla daha fazla vazo-okluziv atak geçiren hastalarda beyin hasarının daha şiddetli olduğunu bulmuşlardır.(147) Çalışmamızda bu durum geçerli değildi. OHA hastalarında, MR sonucu normal veya serebral sessiz iskemisi olanların ağırlı kriz sayısı arasında istatistiksel olarak fark bulamadık. Solomou E. ve

ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada yine vazo-okluziv kriz ile serebral sessiz enfarkt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(148)

OHA'lı hastalarda tekrarlayan iskemik olaylar tüm organlarda mevcut olduğu gibi santral sinir sistemi de bu organlardan biridir.Subklinik ve parsiyel olarak geri dönüşümlü iskemik olaylar beyin parankiminde de görülebilir. Bazı serebral sessiz enfarktlar geçici ya da geri dönüşümlü olup hiç kalıcı doku hasarı bırakmayabilirler. Bununla birlikte serebral iskemi MRG'nin kesitlerinde saptanamayabilecek küçük boyutlarda kalıcı lezyonlara da neden olabilir.(139)İskemik lezyonların kendiliğinden düzelmesi ya da MRG kesitlerinde gözden kaçabilecek boyutta olduğu düşünüldüğünde asemptomatik hastaların rutin aralıklarla sessiz enfarkt yönünden taranması gerekliliğ tartışmalı olmakla birlikte bir defa çekilecek olan MRG ileride gelişme ihtimali olan mortalite ve morbiditeye neden olabilecek ciddi bir inmenin erken dönemde önüne geçmek amacıyla önem taşımaktadır.

Çalışmamızda OHA varlığının kognisyon üzerinde olumsuz etkileri olabileceğ,serebral sessiz enfarktların normal popülasyona göre OHA hastalarında daha sık görüldüğü,serebral sessiz enfarkt olan OHA hastalarında olumsuz yönde kognitif etkilenmenin olabileceğ sonucuna varılmıştır.Elde ettiğmiz sonuçların büyük bir kısmı literatürle uyumlu idi ancak çalışmamız değrlendirildiğnde hasta sayımızın sınırlı olması, hastalarımızın yaş grubu dağılımının geniş olması, hastaların düzenli bir izlem sresinde değl, sadece uygunluk kriterleri göz önüne alınarak anlık değrleri ile çalışmaya alınması bizim çalışmamızdaki kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamız literatüre bakıldığında lkemizde OHA'lı erişkinlerde yapılan kognitif etkilenme ve serebral sessiz enfarkt varlığını inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Serebral sessiz enfarkt varlığının orak hücre anemisi hastalarında erken dönemde ileride oluşabilecek aşıkar bir inmenin habercisi olabileceğ ve kognisyon üzerinde olumsuz etkisi olabileceğ düşünülmektedir.Orak hücre anemi hastalarında serebral sessiz enfarkt varlığı ile kognisyon arasında kesin ilişki kurulabilmesi amacıyla bu konuyla ilgili ülkemizde çoklu merkezlerde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.Eğr OHA hastasında serebral sessiz enfarkt varsa bu durum hastanın stroke riski açısından çok daha yakın takip edilmesini gerektirmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 893-905.
2. Lanzkowski P. Manual of pediatric Hematology and Oncology Fifth Edition Elsevier 2011;(8) 200-228.
3. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. Nature. 1957;180(4581):326-8.
4. Hebbel RP. Pathobiology of sickle cell disease. Hematology Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ). 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2009; 565-576.
5. Harmening DM. The Hemoglobinopathies. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008:173-192.
6. Arcasoy A. Dünya’da ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı 2003 2.Baskı; Antalya: 11-1.
7. Melek I,Akdemir A,Cangoz B,Yılmaz S,Nargis B,Sahpolat M,Guntel M,Neurocognitive Impairment of Neurologically Asymptomatic Adults with Sickle Cell Anemia 65:12-25,2015.
8. Yalcin H, Melek I, Okuyucu E, Reyhan M, Akgul F, Serarslan G, et al. Sickle cell disease with regional silent cerebral infarction detected by SPECT. Clinical nuclear medicine. 2007;32(11):842-3.
9. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910; 6:517.

10. Hahn EV, Gillepsie EB. Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. Archives of Internal Medicine 1927; 39:233-54.
11. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling disorders. In 'Wintrobe's Clinical Hematology', Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeras F, Glader B, (eds), 11th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 2004: 1263-1312.
12. Turgeon ML. The Hemoglobinopathies, In 'Clinical Hematology: Theory and Procedurs', Fourth ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Chapter 13, 2005;171-190.
13. Nagel RL. Origin and dispersion of sickle gene. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg SM, (eds). Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York: Raven Press Ltd, 1994: 174-183. .
14. Dover G, Platt O . Sickle cell disease. In: Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 790-841. .
15. Cavvali-Sforza LL, Menozzi P,Piazza A. Maps. In: Cavvali-Sforza LL, Menozzi P,Piazza A (eds). The History and Geography of Human Genes. 1994.
16. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. In: Hematology Basic Principles and Practise. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier 2009: 565-602. .
17. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT(eds). Wintrobe's Clinical Hematology, Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2009: 1038-82. .
18. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi MSEKİ-T, 2003; 93-99. .
19. Ameriso SF and others. Correlates of Middle Cerebral Artery Blood Velocity in the elderly, Stroke 1990; 21:1579. .

20. Wang W, Lukens JN. Sick cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999;1347-1397.
21. McMahon C. Sick cell disease. 3rd ed. Pediatric Hematology, ed. I.M.H. Robert J. Arceci, Owen P Smith 2006; UK: Blackwell Publishing Ltd.: 213-30.
22. Wang WC. Sick Cell Anemia and Other Sickling Syndromes. 12th ed. Wintrobe's Clinical Hematology, ed. FJ Greer JP, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 1039-83.
23. Mankad VN. Sick cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin, In: Miler R, Baehner RL (eds). Blood Disease of Infancy and Childhood. 7th ed, St Louis: Mosby, 1995: 415- 49.
24. Lutzker LG, Alavi A. Bone and marrow imaging in sick cell disease: diagnosis of infarction. Seminars in nuclear medicine. 1976;6(1):83-93.
25. Kılınç Y, Tanyeli A, Kümi M, Antmen B, Serbest M, Erkman H. Hemoglobinopathies and thalassemia in Tarsus in Southern Turkey. International Conference on Thalassemia, India; 1993.
26. Kılınç Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş. Stroke in sick cell anemia. In: Plasmar RL (ed). Focus on Sick Cell Research. New York: Nova Publishers, 2004: 59-68.
27. Kilinc Y. Hemoglobinopathies in Turkey. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2006;23(4):214-6.
28. Kümi M, Kılınç Y, Etiz E. Orak hücre anemisinin hafif ve şiddetli formlarında karaciğer fonksiyon testleri ve serum proteinleri. Çukurova Üniv. Tıp Fak. Der. 1982; 7(4):343-348.
29. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds. Harrison's

Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, 2000: 1382-1387. .

30. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. *Stroke*. 1990;21(11):1579-83.
31. Maurer HS, Vida LN, Honig GR. Homozygous sickle cell disease with coexistent hereditary spherocytosis in three siblings. *J Pediatr* 1972; 80(2):235-42.
32. Shulman ST, Bartlett J, Clyde WA, Jr., Ayoub EM. The unusual severity of Mycoplasma pneumoniae in children with sickle-cell disease. *The New England journal of medicine*. 1972;287(4):164-7.
33. Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1981; 56(10):765-9. .
34. Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. *Clin Pediatr* 1972; 11:634.
35. Abboud MR, Cure J, Granger S et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood*; 103: 2822-2826.
36. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Current opinion in hematology*. 2007;14(3):191-7.
37. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):5-11.
38. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(3):360-6.

39. Khoury RA, Musallam KM, Mroueh S, Abboud MR. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2011;35(5-6):625-35.
40. Davies SC, Luce PJ, Win AA, Riordan JF, Brozovic M. Acute chest syndrome in sickle-cell disease. *Lancet*. 1984;1(8367):36-8.
41. Şaşmaz İ, Birbiçer H, Leblebisatan G, Kibar M, Antmen B, Arıboğan A, Kılınç Y. Orak hücre anemisinde pulmoner kriz. *Göztepe Tıp Dergisi* 2005; 20(2):108-110.
42. Bertholdt S, Le PQ, Heijmans C, Huybrechts S, Dedeken L, Devalck C, et al. [Respiratory complications of sickle cell anemia in children: the acute chest syndrome]. *Revue medicale de Bruxelles*. 2012;33(3):138-44.
43. 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.
44. Burnett AL. Therapy insight: Priapism associated with hematologic dyscrasias. *Nature clinical practice Urology*. 2005;2(9):449-56.
45. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):70-8.
46. Luban NL, Leikin SL, August GA. Growth and development in sickle cell anemia. Preliminary report. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4(1):61-5.
47. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1123-33.
48. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*. 2010;116(5):687-92.
49. Embury S, Vichinsky E. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, OShattil SJ, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:510-554.

50. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. Arch Neurol 2001; 58: 565-568.
51. Hoppe C, Klitz W, Noble J, Vigil L, Vichinsky E, Styles L. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell anemia. Blood. 2003;101(7):2865-9.
52. Kümi M, Kılınç Y, Etiz E . Orak hücre anemisinin hafif ve şiddetli formlarında karaciğer fonksiyon testleri ve serum proteinleri. Çukurova Üniv. Tıp Fak. Der. 1982; 7(4):343-348. .
53. Kılınç Y, Kümi M, Tanyeli A. Orak hücre anemisinde karaciğer fonksiyonları. Cerrahpaşa Tıp Fak Der 1989; 20:171-178. .
54. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, Simmons JF, Jr., Weiner J, Tatter D. Liver involvement in sickle cell disease. Medicine. 1985;64(5):349-56.
55. Rosenblate HJ, Eisenstein R, Holmes AW. The liver in sickle cell anemia. A clinical-pathologic study. Archives of pathology. 1970;90(3):235-45.
56. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. American journal of hematology. 2000;63(4):205-11.
57. da Silva GB Jr., Liborio AB, Daher Ede F. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. Ann Hematol 2011; 90(12): 1371-9.
58. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in sickle cell disease. American journal of hematology. 2010;85(10):831-3.
59. Milner PF, Sebes JJ. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med 1991; 325: 1476-81.
60. Armaly MF. Ocular manifestations in sickle cell disease. Archives of internal medicine. 1974;133(4):670-9.

61. Soylu M, Canataroğlu H, Kılınç Y, Başlamışlı F, Serbest M. ukurova Blgesi'ndeki orak hücre anemili ve talasemi olgularda okler bulgular. MN Oftalmoloji 1996; 3:1,90-93.
62. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. Jornal de pediatria. 2004;80(5):347-354.
63. Johnston RB, Jr., Newman SL, Struth AG. An abnormality of the alternate pathway of complement activation in sickle-cell disease. The New England journal of medicine. 1973;288(16):803-8.
64. Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of Haehophilus influenza septicecima in children with sickle cell anemia? Pediatrics 1983; 71: 927- 31.
65. Engh CA, Hughes JL, Abrams RC, Bowerman JW. Osteomyelitis in the patient with sickle-cell disease. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1971;53(1):1-15.
66. Epps CH, Jr., Bryant DD, 3rd, Coles MJ, Castro O. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. Diagnosis and management. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1991;73(9):1281-94.
67. Steven MC. Use of Protein Electrophoresis to detect Allozyme variation:Hemoglobin A versus S. 2009.
68. Kılınç Y. Hemoglobinopatilerde prenatal tanı. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Hemoglobinopatiler zel Sayısı. 2007;3(10):11-16.
69. <http://hatayhalksagligi.gov.tr/talasemi.php?dil=tr&sayfa=sayfa&no=talasemi-4>.
70. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. BMJ (Clinical research ed). 2003;327(7424):1151-5.
71. Türk Hematoloji Derneği. Orak hücre anemisi tanı ve tedavi kılavuzu;Ulusal Tedavi kılavuzu. VI. Bölüm Türk Hematoloji Derneği. 2011; 53-63.

72. Kılınç Y. Orak Hücre Anemisi:Tanı, Takip, Tedavi ve Transfüzyon. Ed. Canatan D. DNA ve Hemoglobinler: Tanı ve Tedavi. Ankara 2008; 255-262.
73. Kılınç Y, Kümi M, Etiz L. Urinary iron sickle cell anemia. *Current Pediatric Practice of India* 1989; 33:7,186-190.
74. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*. 2000;96(1):76-9.
75. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
76. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *The New England journal of medicine*. 1995;332(20):1317-22.
77. Kılınç Y, Antmen B, Serbest M, Şaşmaz İ, Tanyeli A. Hydroxiurea for sickle cell crises in childhood. Paper presented at: ISH-EHA Combined Haematology Congress, British Journal of Haematology 1998.
78. Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA, Aldrich TK. Breathing patterns during vaso-occlusive crisis of sickle cell disease. *Chest*. 2002;122(1):43-6.
79. Ünal S. Orak hücreli anemide komplikasyonlara yaklaşım. Paper presented at: 5. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu 2008; Antalya.
80. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *European journal of haematology*. 2011;87(3):191-207.
81. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: Medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:943–956.

82. Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. Bone marrow transplantation. 2008;41(2):109-17.
83. Çetinkaya DA. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007; 113.
84. Oppert M, Jorres A, Barckow D, Eckardt KU, Frei U, Kaisers U. Inhaled nitric oxide for ARDS due to sickle cell disease. Swiss medical weekly. 2004;134(11-12):165-7.
85. Kaplan HI, Sadock BJ, Gbebb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:27-42.
86. Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. Mayo Clinic proceedings. 2005;80(8):1037-46.
87. Kudiaki C, Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: associations with demographic variables and normative data. Applied neuropsychology. 2008;15(3):194-204.
88. Cambell RJ. The language of Psychiatry. Psychiatric dictionary. 6th ed. New York: Oxford University Press, 1981: Dec;32(12):849-52. .
89. Bilgiç B, Gürvit H, Hanağası H. Erken evre Alzheimer hastalığı ve demanssız bozukluk tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı s.41, Antalya 2002. .
90. Güngen C, Ertan T, Eker E. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13:73-281.
91. Akça-Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed oryantasyon-bellek konsantrasyon testi (BOMC) ve standardize mini mental test (SMMT) betimsel

istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk rnekleminde saptanması. Nöropsikiyatri Arşivi 2002;39:95-102. .

92. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O: A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, And Commentary. NewYork, Oxford University Press 2006;708-10. .
93. Kudiaki ., Aslan A. (2007) Three Words-Three Shapes Test: Normative data fort he Turkish elderly. Archieves of Clinical Neuropsychology. 22, 637-645. .
94. Serjeant GR. Sickle-cell disease. Lancet. 1997;350(9079):725-30.
95. Ohene-Frempong K., Weiner S.J., Sleeper L.A., et al. (1998) Cerebrovasculer accident in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 91, 288-294.
96. Schatz J., McClellan C.B. (2006) Sickle Cell Disease as a neurodevelopmental Disorder. Mental Retardation and developmental Disabilities Research Reviews. 12, 200–207.
97. Kral M.C., Brown R.T., Nietert P.J., et al. (2003) Transcranial Doppler Ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell Disease. Pediatrics. 112, 324-331.
98. Vichinsky E.P., Neumayr L.D., Gold J.I., et al. Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Abnormalities in Neurologically Intact adults With Sickle Cell Anemia, JAMA.2010; 303, 1823-1831.
99. Andreotti C, King AA, Macy E, Compas BE, DeBaun MR (2015) The association of cytokine levels with cognitive function in children with sickle cell disease and normal MRI studies of the brain. J Child Neurol 30(10):1349–1353.
100. King AA, Strouse JJ, Rodeghier MJ, Compas BE, Casella JF, McKinsty RC, Noetzel MJ, Quinn CT, Ichord R, Dowling MM,Miller JP, DebaunMR(2014) Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia. Am J Hematol 89(2): 162–167. .

101. Oluwole OB, Noll RB, Winger DG, Akinyanju O, Novelli EM (2016) Cognitive functioning in children from Nigeria with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 63:1990–1997. .
102. Drazen CH, Abel R, Gabir M, Farmer G, King AA (2016) Prevalence of developmental delay and contributing factors among children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 63(3):504– 510.
103. Fields ME, Hoyt-Drazen C, Abel R, Rodeghier MJ, Yarboi JM, Compas BE, King AA (2016) A pilot study of parent education intervention improves early childhood development among toddlers with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*.
104. Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernaiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of hematology*. 2017;96(2):199-213.
105. Jorgensen DR, Rosano C, Novelli EM. Can Neuroimaging Markers of Vascular Pathology Explain Cognitive Performance in Adults With Sickle Cell Anemia? A review of the Literature. *Hemoglobin*. 2016;40(6):381-7.
106. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke patients presenting with initial stroke: The Framingham Study. *Stroke* 20:850-852, 1989.
107. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2007;6(7):611-9.
108. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 7;5:239-51, 2010.
109. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth Jr WT, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 57:1222–1229, 2001.
110. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997;28(10):1932-9.

111. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 34:1126–1129, 2003.
112. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 60:1394–1399, 2003.
113. Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology*. 2003;61(11):1595-9.
114. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982;32(8):871-6.
115. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: the NILS-LSA study. *Stroke* 34: 1130–1135, 2003. .
116. Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, Takahashi K, Yamaguchi S, Makaya M, et al. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):340-5.
117. Kim OJ, Hong SH, Oh SH, Kim TG, Min KT, Oh D, et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction. *Stroke*. 2011;42(9):2393-402.
118. Han IB, Kim OJ, Ahn JY et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J* 2010; 51:253–60.
119. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(6):383-9.

120. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006; 37: 2312–16.
121. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1998; 27: 1024–31.
122. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefi cial eff ect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
123. European Carotid Surgery Trialists' Collaboratory Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: fi nal results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ESCT). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
124. Kırkan K, Pınar P, Çe P, Bilgin R, Gedizlioğlu M. Sessiz beyin infarktlı olgularda koroner arter hastalığının irdelenmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 16: 95-101, 2010.
125. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 1999;30(2):378-82.
126. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 2003;34(12):2916-21.
127. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2010;14(3):261-9.
128. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology*. 2002;51(3):285-9.

129. Morrison AC, Fornage M, Liao D, Boerwinkle E. Parental history of stroke predicts subclinical but not clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2000; 31: 2098–102.
130. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology* 9(7):689-701, 2010.
131. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2008;4(3):242-7.
132. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke.* 2001;32(5):1116-9.
133. Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke.* 2012;43(11):3046-51.
134. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR American journal of roentgenology.* 1987;149(2):351-6.
135. Aikimbaev K, Güvenç B, Canataroğlu A, Canataroğlu H, Başlamışlı F, Oğuz M. Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2001; 67(3):163-167. .
136. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community dwelling older adults. *Stroke* 28: 1158–1164, 1997.

137. Oh SH, Kim NK, Kim SH, Kim JK, Kim HS, Kim WC, et al. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2010;293(1-2):97-101.
138. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sick cell and the brain. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2001:31-46.
139. Quinn CT. Breakthrough: new guidance for silent cerebral ischemia and infarction in sickle cell disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2014;2014(1):438-43.
140. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, Kinney TR. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002, 99(8), 3014-3018.
141. Silva GS, Vicari P, Figueiredo MS, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in adult patients with sickle cell disease: correlation with transcranial Doppler findings. *Stroke*. 2009;40(7):2408-2412.
142. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA*. 2010;303(18):1823-1831.
143. Macklin RS, Insel P, Truran D, et al. Neuroimaging abnormalities in adults with sickle cell anemia: associations with cognition. *Neurology*. 2014; 28(10):835–841.
144. Novelli EM, Elizabeth Sarles C, Jay Aizenstein H, et al. Brain venular pattern by 7T MRI correlates with memory and haemoglobin in sickle cell anaemia. *Psychiatry Res*. 2015; 233(1):18– 22. [PubMed: 26002434]
145. Kugler S, Anderson B, Cross D, et al. Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle-cell disease: neurological correlates and clinical implications. *Arch Neurol*. 1993; 50(6): 629–635. [PubMed: 8503800]

146. Steen RG, Miles MA, Helton KJ, et al. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(3):382–389. [PubMed: 12637286].
147. Manfre L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(6):1477-80.
148. Solomou E, Kraniotis P, Kourakli A, Petsas T. Extent of silent cerebral infarcts in adult sickle-cell disease patients on magnetic resonance imaging: is there a correlation with the clinical severity of disease? *Hematology reports*. 2013;5(1):8-12.

7.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Sena ÇOLAKOĞLU YEŞİLDAĞ

Doğum Tarihi –Yeri: 16.09.1989- Hatay

Medeni Durumu: Evli

Adres: Karaağaç mah. Onur Cad. Onur Sitesi No:41 Arsuz/HATAY

Telefon : (0326) 2291000-2898 \ 05398444954

E-posta: doc_sena@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Boyabat Devlet Hastanesi – Sinop

Yabancı Dil: İngilizce

EK-1

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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Orak hücre anemili hastalarında kognitif etkilenme ve kranial manyetik rezonans görüntüleme sessiz enfarkt varlığı"		
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	23/03/2015/38		
ETİK KURULU BİLGİLERİ	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	Prof.Dr.İsmet Murat MELEK		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZI 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"/>		
	Diğer ise belirtiniz Prospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Orak hücre anemili hastalarında kognitif etkilenme ve kranial manyetik rezonans görüntüleme sessiz enfarkt varlığı”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	23/03/2015/38

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2015/38	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR 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					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01	Tarih: 02/04/2015					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	DOÇ.DR.NAZAN SAVAŞ



Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			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"/>	
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk 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"/>	<i>Savaş</i>
Prof.Dr.Cumali GÖKÇE	İç Hastalıkları	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>Gökçe</i>
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi 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"/>	<i>Kalacı</i>
Doç.Dr.Zafer YÖNDEN	Tıbbi Biyokimya	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>Yönden</i>
Doç.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi 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"/>	<i>Özer</i>
Yrd.Doç.Dr.Neslihan 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>Pinar</i>
Yrd.Doç.Dr.Fatih SEFİL	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"/>	<i>Sefil</i>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GİBİDİR
Enver Sefer BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

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

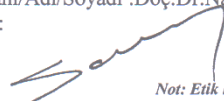
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Orak hücre anemili hastalarında kognitif etkilenme ve kranial manyetik rezonans görüntüleme sessiz enfarkt varlığı”							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		23/03/2015/38							
Av.Süleyman TENEKECİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

*:Toplantıda Bulunma



ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.