



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

**HOMOZİGOT HBSS ERİŞKİN ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARLA**  
**CA 125 VE CA15-3 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gamze Hande KAVVASOĞLU**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Hasan KAYA**

**HATAY-2017**

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

**HOMOZİGOT HBSS ERİŞKİN ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARLA  
CA 125 VE CA15-3 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gamze Hande KAVVASOĞLU  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hasan KAYA**

**HATAY-2017**

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

**Tez adı: HOMOZİGOT HBSS ERİŞKİN ORAK HÜCRE  
ANEMİLİ HASTALARLACA 125 VE CA15-3 ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı:** Dr. Gamze Hande Kavvasoğlu

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Önl

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

Prof.Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof.Dr. Hasan KAYA  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:** 1. Prof. Dr. Hasan Kaya.....  
2. Doç. Dr. Edip Uçar.....  
3.Doç. Dr. Ahmet Taner Sömbül.....

# I.İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ.....	III
III. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
IV. RESİMLER.....	V
V. KISALTIMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	VI
VI. ÖZET.....	VII
VII. ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Orak Hücre Anemisi.....	2
2.1.1.Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji ve prevalans.....	3
2.1.3.Patogenez.....	4
2.1.4. Tanı.....	7
2.1.5.Klinik.....	8
2.1.5.1 Hemolitik bulgular.....	8
2.1.5.2 Kronik organ hasarına bağlı bulgular.....	9
2.1.6.Tedavi.....	11
2.1.6.1.Enfeksiyonların tedavisi.....	11
2.1.6.2. Transfüzyon tedavileri.....	11
2.1.6.3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi.....	12
2.1.6.4. Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar.....	13
2.1.6.5. Şelasyon tedavisi.....	14
2.1.6.6. Kök hücre transplantasyonu.....	14
2.1.6.7. Hastaların eğitimi ve takibi.....	14
2.2. CA125.....	14
2.2.1. Tanım.....	14
2.2.2 Klinik Kullanımı.....	14
2.3. CA 15-3.....	16
2.3.1 Tanım.....	16
2.3.2 Klinik Kullanımı.....	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	22
6. KAYNAKLAR.....	27
7.ÖZGEÇMİŞ.....	34



## II. TABLO LİSTESİ

Tablo1: Orak Hücre Hastalıklarında Hb konsantrasyonları ve genotip.....	3
Tablo2: Ağrılı krizlerde kullanılan analjezikler.....	13
Tablo3: CA125'in yükseldiği benign ve malign nedenler.....	15
Tablo4: CA 15-3'ün yükseldiği benign ve malign nedenler.....	16
Tablo5: Kontrol ve hasta grubuna ait istatistik tablosu.....	19
Tablo6: Kontrol ve hasta grubunda CA 15-3 ve CA125 değerleri.....	20



### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İllere göre OHA taşıyıcılığı dağılımlı.....	4
Şekil 2:Orak hücre hastalığının patogenezi .....	6
Şekil 3: OHA'li hastaların ve kontrol grubunun CA 15-3 değerleri.....	21
Şekil 4 : Hasta grubunda CA15-3 lm dağılımlı.....	21



## IV. RESİMLER

Resim 1: OHA hastasının periferik yayması..... 7





#### IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

$\alpha$	Alfa
B	Beta
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Hb	Hemoglobin
Hb A	Erişkin hemoglobin
Hb F	Fetal hemoglobin
Hb S	Orak hemoglobin
OHA	Orak Hücre Anemisi
AF	Atrial fibrilasyon
KY	Kalp yetmezliği
OHH	Orak Hücre Hastalığı
CDC	Center for Disease Control and Prevention
HPLC	High performance liquid chromatography
VKİ	Vücut kitle indeksi
SVO	Serebrovasküler olay
MUC 16	Musin 16 proteini
MUC 1	Musin 1 proteini
BNP	Brain Natriüretik Peptit
IASCNAPA	The International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistants

## V. ÖZET

### HOMOZİGOT HBSS ERİŞKİN ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARLA CA 125 VE CA15-3 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

**Amaç:** Orak Hücreli Anemi (OHA) sistemik ve kronik inflamatuvar bir hastalık olup dünyada ve ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatilerden birisidir.  $\beta$ -globin zincirindeki mutasyon nedeniyle anormal oluşan HbS hastalığın klinik bulgularına neden olmaktadır. Otozomal resesif kalıtılır (1).Tümör belirteçleri günümüzde kanser tarama, tedavi takip ve hastalık izlemi sırasında önemli yer tutmaktadır. Ancak bu amaçların dışında birtakım hastalıklarda da yüksek olabileceği gösterilmiştir.CA125; pelvikinflamatuvar hastalık, akut hepatit, siroz, sistemik lupuseritematozus, perikardit , konjestif kalp yetmezliği periton enfeksiyonları gibi durumlarda yüksek bulunabilirken(2), CA15-3;siroz , tüberküloz , sarkoidoz , pelvik inflamatuvar hastalık, gebelik ve laktasyonda yüksek bulunabilir(3, 4). Biz de yaptığımız bu çalışmada kronik inflamatuvar ve iskemik bir hastalık olan OHA’li hastalarla tümör belirteçleri arasındaki ilişkiyi saptamayı planladık.

**Yöntem:**Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklarına Anabilim Dalı’nca takip edilen ve polikliniğe başvuran homozigot OHA teşhisi almış, 18 yaş üstü hastalar alındı. Tüm hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçüldü. Hastalardan uygun gün ve koşullarda CA125 ve CA15-3 çalışılmak üzere kan örnekleri toplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 19 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 34 hasta ve 16’sı kadın, 19’u erkek olmak üzere 35 sağlıklı gönüllü alındı. OHA’li hastaların CA15-3 ortalaması  $56,42 \pm 23,73$  U/ml, Kontrol grubunun CA15-3 ortalaması  $9,99 \pm 4,62$  U/ml saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı. OHA’li hastaların CA 125 medyan değeri 5,95 U/ml olarak hesaplanırken, en yüksek 99 U/ml en düşük 1,8 U/ml ölçüldü. Kontrol grubunun CA 125 medyan değeri 6 U/ml hesaplanırken en yüksek ölçüm 17,8 U/ml ve en düşük ölçüm 0,7 U/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuçlar:** alışmamızda OHA’li hastaların CA15-3 ortalaması  $56,42\pm 23,73$  U/ml, kontrol grubunun CA15-3 ortalaması  $9,99\pm 4,62$  U/ml saptadık. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. CA125 ölçümlerinde OHA’li hastaların medyan değeri 5,95 U/ml olarak hesaplanırken, en yüksek 99 U/ml en düşük 1,8 U/ml ölçüldü. Kontrol grubunun CA 125 medyan değeri 6 U/ml hesaplanırken en yüksek ölçüm 17,8 U/ml ve en düşük ölçüm 0,7 U/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre anemisi, CA125, CA 15-3



## VI. ABSTRACT

### ASSOCIATION BETWEEN TUMOR MARKERS (CA125, CA15-3) AND HOMOZYGOUS SICKLE CELL ANEMIA

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is a common hemoglobinopathy which is asystemic and chronic inflammatory disease. Due to mutation in  $\beta$ -globin chain abnormally formed HbS causes clinical manifestations of the disease . It is inherited autosomal recessively .Nowadays, tumor markers are important in cancer screening, treatment follow-up and disease screening. However, it has been shown that it may be high in some diseases other than cancer. CA 125; can be found high in such situations like; pelvic inflammatory disease, acute hepatitis, cirrhosis, systemic lupus erythematosus, pericarditis, congestive heart failure, peritoneal infections, etc. Also CA15-3 can be found high in cirrhosis, tuberculosis, sarcoidosis, pelvic inflammatory disease, pregnancy and lactation. In this study, which we planned to determine the association between tumor markers and patients with chronic inflammatory and ischemic disease, SCA.

Methods: Patients with homozygous SCA and over 18 years of age which were referred and followed up in our hospital were included in our study. The height, weight, body mass index (BMI) and waist circumference of all patients were measured. Blood samples were collected from patients to study CA125 and CA15-3 on appropriate days and conditions.

Results: Thirty-four patients, 19 female and 15 male, and 35 healthy volunteers, 16 female and 19 male, were included in the study. The average of CA 15-3 in patients with SCA was  $56,42 \pm 23,73$  U / ml and the average of CA 15-3 in the control group was  $9,99 \pm 4,62$  U / ml and there were statistically significant differences. SCA patients CA 125 median value was calculated as 5.95 U/ml , the highest was value 99 U/ml and the lowest value was 18 U ml. of Control groups median value of CA125 was 6U/ml, the highest median was 17.8 U / ml and the lowest median was 0.7 U/ml. There was no statistically significant difference between the groups

Conclusion: In our study, patients with SCA had a CA 15-3 average  $56.42 \pm 23.73$  U/ml, and the control group had a CA 15-3 average  $9.99 \pm 4.62$  U/ml. The difference between the two groups was statistically significant. SCA patients CA 125 median value was calculated as 5.95 U/ml, the highest was value 99 U/ml and the lowest value was 18 U/ml. of Control groups median value of CA 125 was 6 U/ml, the highest median was 17.8 U/ml and the lowest median was 0.7 U/ml. There was no statistically significant difference between the groups

**Key words:** Sickle cell anemia, CA125. CA 15-3



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak Hücre Anemisi (OHA) sistemik, inflamatuvar, akut ataklarla ve kronik organ hasarı ile giden bir kronik hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen monogenik hemoglobinopatilerden birisidir(5-7). $\beta$ -globin zincirindeki mutasyon nedeniyle anormal oluşan Hb S hastalığının klinik bulgularına neden olmaktadır. OHA, Otozomal resesif kalıtımla geçiş göstermektedir(1) .

Orak Hücre Hastalığı (OHH), klinik bulgulara sahip tüm genotipler için kullanılan ortak terimdir (8) ve dünyada milyonlarca insanı etkileyen Afrika, Güney Amerika, Karayipler ve Orta Amerika, Suudi Arabistan, İtalya, Hindistan, Yunanistan ve Türkiye gibi ülkelerde sık görülen bir hastalıktır. Ülkemizde ise özellikle Akdeniz bölgesinde sık görülmektedir

Hb S eritrositlerin oraklaşmasına neden olur ve bu eritrositler zamanla şekil değiştirme yeteneklerini kaybederler, kapillerleri geçerken doku infarktlarına ve iskemiyeye yol açarlar. Bunun sonucunda da akut ağrılı krizden priapisme kadar çeşitli klinik tablo ve komplikasyonlar görülür. Oraklaşan eritrositler tekrarlayan ağrılı krizler, organlarda hasar ve fonksiyon kaybı gelişmesine neden olur (9-11).

Tümör belirteçleri günümüzde kanser tarama, tedavi takip ve hastalık izlemi sırasında önemli yer tutmaktadır. Ancak bu amaçların dışında birtakım hastalıklarda da tümör belirteçlerinin yüksek olabileceği gösterilmiştir. CA125; pelvik inflamatuvar hastalık, akut hepatit, siroz, sistemik lupus eritematozus, perikardit , konjestif kalp yetmezliği periton enfeksiyonları gibi durumlarda yüksek bulunabilirken(2), CA15-3; siroz , tüberküloz , sarkoidoz , pelvik inflamatuvar hastalık, gebelik ve laktasyonda yüksek bulunabilir(3, 4).

Biz de yaptığımız bu çalışmada kronik inflamatuvar ve iskemik bir hastalık olan OHA'li hastalardan hastalık ile CA 125 ve CA15-3 arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Orak Hücre Anemisi

#### 2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Kalıtısal bir hemoglobinopati olan Orak Hücre Hastalığı (OHH) ve talasemiler dünyada en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (6, 7, 12). Orak hücre hastalığı, klinik bulgulara sahip tüm genotipler için kullanılan ortak bir terimdir (8). Orak hücreli anemi ise en sık görülen Orak hücre hastalığı olup homozigot olarak HbS taşıyan formdur (1). Otozomal resesif kalıtımla geçiş gösterir. Orak hücre hastalığı,  $\beta$  globin zincirini kodlayan gende meydana gelen mutasyon sonucu oluşan Hb S varlığı ile ortaya çıkan klinik tablolar için kullanılan genel terimdir.

Hastalığın temel patofizyolojisi deoksijene Hb S'nin polimerizasyonu nedeniyle eritrositlerde deformasyon, sertlik ve oraklaşma gelişmesidir (1, 13, 14). Oluşan bu rijit hücreler vazooklüzyondan sorumludur (6, 14). Tekrarlayan vasooklüzyon ve inflamasyon atakları sonucunda beyin, böbrekler, akciğerler, kemikler ve kardiyovasküler sistemde ilerleyici organ hasarı oluşturarak multisistemik bir hastalık olarak karşımıza çıkar (6). Kronik ve hemolitik tipte bir anemiye neden olmaktadır (15).

Orak hücre hastalığının moleküler bir hastalık olduğu ve elektroforezde anormal bulgular verdiği ilk olarak 1949 yılında Pauling ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (16). Orak şekilli hücreler ilk olarak 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanmıştır (17).

Normal erişkin bireylerde Hb A %96-98, Hb F 0.5-0.8, Hb A2 1.5-3.2 arasında iken, orak hücre taşıyıcılarında (HbAS) Hb A % 60-65, Hb S % 35-40, HbF % 2-20 oranında görülmektedir. Bu oran orak hücre hastalarında HbS % 80-90, HbF % 2-20, HbA2 % 2-4 iken, HbA bulunmamaktadır. Normal Hb A molekülünde iki alfa ( $\alpha$ ) ve iki de beta ( $\beta$ ) globin zinciri ( $\alpha_2\beta_2$ ) bulunmaktadır ve tetramer yapıdadır (18). Bu globin zincirlerin yapısındaki aminoasitlerin diziliminde gelişen değişiklikler nedeniyle anormal hemoglobinler oluşur ve hemoglobinopatiler meydana

gelir. Anormal hemoglobinlerde işlev değişimi meydana gelmekte ve bu durum klinik bulgulara neden olmaktadır(6).

Orak hücre taşıyıcılarında hemoglobinlerde işlev bozukluğu gelişmez ve eritrosit ömrü normal bireylerle aynıdır. Kan sayımı ve periferik yaymada anormal bulgu yoktur. Hemoglobin elektroforezinde Hb A ve Hb S oranına bakılarak tanı konulur. Klinik bulgu beklenmez.

**Tablo1: Orak Hücre Hastalıklarında Hb Konsantrasyonları ve Genotip**

Fenotip	Hemoglobin	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	Hb A 96-98	2 $\alpha$ 2 $\beta$
	HbF	Hb F 0,5-0,8	2 $\alpha$ 2 $\gamma$
	HbA2	Hb A2 1,5-3,2	2 $\alpha$ 2 $\delta$
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65 HbS: 35-40 HbF: 2-20	2 $\alpha$ 1 $\beta$ 1 orak
Orak hücre hastalığı	HbSS	HbS: 80-90 HbF: 2-20 HbA2: 2-4 HbA: yok	2 $\alpha$ 2 orak

Orak hücre hastalığı talasemiler ile birliktelik gösterebilir. Bu durumda Hb oranları değişkendir(19). Bu değişkenlik nedeniyle farklı klinik bulgular görülmektedir. Beta zincirindeki heterozigot mutasyonlardan dolayı HbSC, HbS/b-thalassemia, HbSD, HbSO ve HbSE görülebilmektedir (13).

### 2.1.2 Epidemiyoloji ve prevalans

CDC verilerine göre ABD’de 90000-100000 civarında OHA hastası bulunmaktadır. Her 500 Afro-amerikan doğumun 1’i OHA’dır ve hastaların ortalama yaşam süresi 39 yaş olarak bildirilmiştir(20).

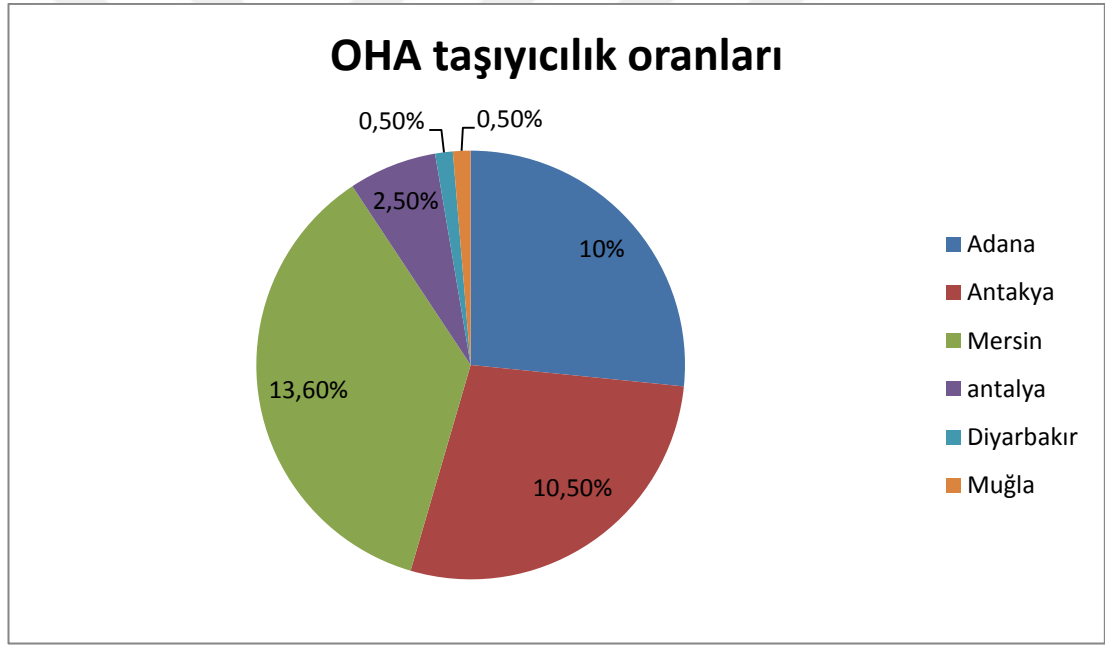


Brezilya'da OHH sayısı yaklaşık 25000-30000 civarındadır, taşıyıcılık insidansı %3 olarak bilinmektedir ve yılda 3500 yenidoğanda OHH tespit edilmektedir(8).

Dünya Sağlık örgütü verilerine göre Afrika'da her yıl 216000 bebek OHA olarak dünyaya gelmektedir(7, 21).

Türk Hematoloji Derneği verilerine göre Türkiye genelinde OHA taşıyıcılığı % 0.3-0.6 arasındayken, Çukurova bölgesinin bazı yörelerinde bu sıklık %3-44'tür(1, 22)

Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre HbS taşıyıcılık sıklığı Adana'da % 10 , Antakya'da % 10.5 , Mersin'de % 13.6 , Antalya'da % 2.5, Diyarbakır'da % 0.5, Muğla'da % 0.5 civarındadır(23-25).



**Şekil1:** İllere göre OHA taşıyıcılık oranları

### 2.1.3 Patogenez

Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıkta  $\beta$ -globin zincirinin 6.aminoasiti olan glutamik asit valinle yer değiştirir ve anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşur (1, 19)

Bu mutasyon nedeniyle deoksijene olan hemoglobinlerde glutamik asit yerine valin gelir ve hemoglobin hidrofobik hale gelir ve diğer hemoglobinlerle

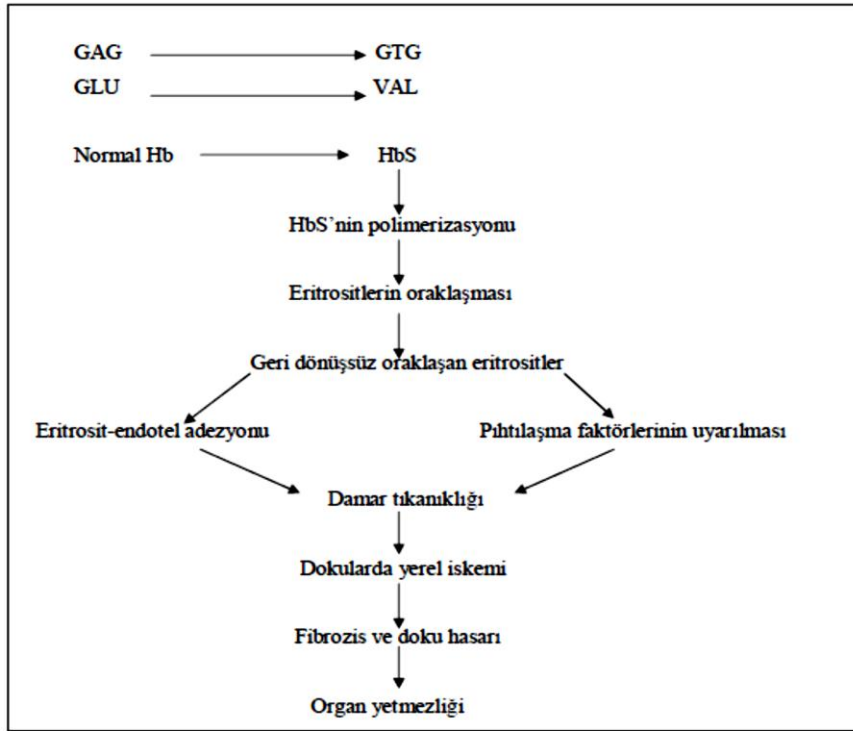
agregasyonu tetiklenerek polimerize olur(14). Hemoglobin polimerizasyonu nedeniyle eritrositlerin şekli, esnekliği ve işlevi bozulur.Eritrositler Kapilleri geçmek için gerekli olan şekil değiştirebilme yetisini kaybederler ve oluşan bu rijit hücreler hastalığın en önemli klinik yansımalarına sebep olan vasooklüzyondan sorumludur(6, 14, 26).

Hb S polimerizasyon oranı, hemoglobin deoksijenasyonunun oranı ve süresine, hücre içi Hb S konsantrasyonuna ve eritrositte fetal hemoglobin varlığına bağlı olarak değişir. Hb S taşıyan hücreler deoksijene olduklarında farklı şekillere bürünürler, muz yada orak şekilli olabilirler(14).

Orak hemoglobinin polimerizasyonu dinamik bir olaydır ve polimer oluşumu sırasında etkili olan kinetik etkenler hücreye şeklini ve morfolojisini vermektedir (27)

Ancak tek başına polimerizasyon hastalık bulgularından sorumlu değildir.Eritrosit membran yapısı ve fonksiyonunda bozukluklar, hücre hacmi kontrolündeki düzensizlikler ve vasküler endotele artmış adherans, hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır(14, 28).

Düşük pH, dehidratasyon, ısı ve düşük oksijen konsantrasyonları hücrelerin oraklaşmasını kolaylaşmaktadır(29). Oksijen konsantrasyonu düzelse bile ortamdaki değişikliklerin de etkisi ile geri dönüşümsüz oraklaşmalar meydana gelir. Aynı zamanda HbS konsantrasyonu da oraklaşmayı kolaylaştırır. Bu nedenle homozigot bireylerde oraklaşma normal oksijen konsantrasyonlarında bile meydana gelir. Hb F, Hb S'nin polimerizasyonunun potent bir inhibitörüdür ve oraklaşmayı zorlaştırmaktadır (14, 30).



**Şekil 2:**Orak hücre hastalığının patogenezi (9)

Akut vasooklüzif ağrılar, HbS polimerizasyonu sonucunda oraklaşan eritrositlerin ve lökositlerin viskozitesini arttırarak, mikrodolaşımda sıkışma, vasküler tıkanma ve doku iskemisi sonucu oluşur(29). Orak eritrositler ile meydana gelen tıkanmalar inflamasyon ile tetiklenmektedir(6).

Yüksek miktarda HbS polimeri içeren eritrositlerle vasküler endotel arasındaki etkileşim sonucu aralıklı olarak mikrovasküler oklüzyon ve iskemi meydana gelir ve sonrasında bu tabloya kan akımının yeniden sağlanması ile reperfüzyona bağlı doku hasarı eklenir. İskemi reperfüzyon döngüsü ile oksidatif stres ortaya çıkar ve endotel hücre adezyon moleküllerinde, inflamatuvar sitokinlerde artış sonucunda lökositöz gelişir(31-33).Endotel disfonksiyonu ve damar düz kasında intima katmanında proliferatif değişiklikler görülür(34, 35).

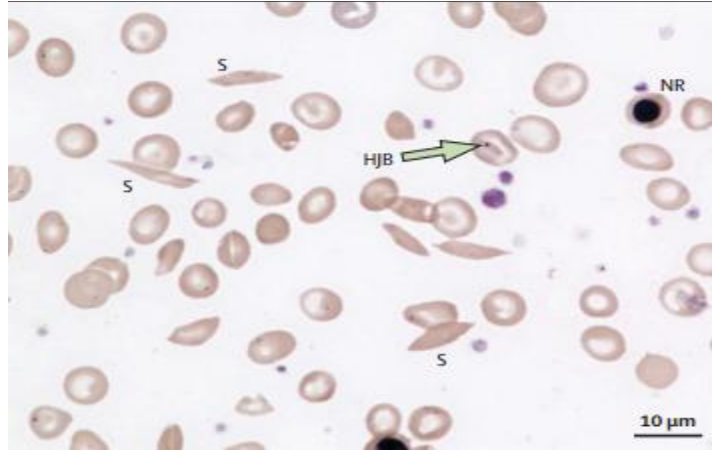
Oksidatif stresin hemoliz patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda artmış intravasküler hemoliz, iskemi reperfüzyon hasarı ve kronik inflamasyon nedeniyle serbest oksijen radikal üretimi artmıştır ve hayat boyu oksidatif stres altında kalırlar (36, 37).

### 2.1.4 Tanı

OHA tanısı Hb elektroforezi ile konulur. Kullanılan yöntem High performance liquid chromatography (HPLC) yöntemidir. HPLC, oldukça duyarlı ve spesifik bir yöntemdir ve ayrıca hem nicel hem nitel de yorumu sağlamaktadır(38). Ayrıca hastalık sıklığının yoğun olduğu bölgelerde evlilik öncesi tarama ile orak hücreli anemi hastası olma riski bulunan çiftlerin de saptanmalarında kullanılmaktadır. Hastalarda mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı amacı ile PCR yöntemi kullanılır(1). Fetal DNA koryonik villus örnekleme ile 8-10. gestasyon haftasında bakılmaktadır (39).

Hastalarda orta-ağır düzeyde normokrom normositieranemi (hematokrit %20-30 civarında, Hb 5-9g/dL), retikülosit düzeyi % 3-15 arasında, indirek bilirubin artışı, LDH yüksekliği, düşük haptoglobulin seviyeleri gözlenir.

Hastaların periferik yaymasında orak hücreler, S $\beta$  talasemide ise target hücreler, retikülositoza bağlı polikromazi, hiposplenizme bağlı Howell-jolly cisimcikleri görülebilir. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi artmış ve normokrom normositer bir anemi vardır. Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir.



**Resim 1:** OHA hastanın periferik yayması.(6)

S: orak hücreler, NR: nüksüslü eritrosit, HJB: Howell-Jolly cisimciği

### **2.1.5.Klinik**

Hastalık HbF oranının yüksek olduğu yaşamın ilk 3 ayı içinde klinik bulgu göstermez. Klinik bulgular 3 aydan sonra başlar ve ömür boyu devam eder (8).Hayatın ilerleyen günlerinde HbS miktarındaki artış ile birlikte klinik semptomlar gelişmeye başlar. Hastalar 2 yaşından önce semptomatik hale gelir. Klinik bulgular temel olarak vazokonstriksiyon ve kronik hemolize bağlı gelişir. Kronik komplikasyonlar ve akut olaylar nedeniyle hastalık defalarca hastaneye yatışa ve yüksek morbiditeye neden olur(8). Sıklıkla ilk semptom daktilittir(40). İki yaşından sonra hastaların ¼'ünde görülen en sık semptomlardan biri akut ağrılı krizdir.Homozigot hastaların klinik şiddeti değişkenlik gösterir.Hb düzeyleri genellikle 6-10g/dl civarında seyrederek ve hemoliz durumu değişkendir.Anemiye bağlı solukluk, sarılık, hepatomegali ve splenomegali görülebilir.

Hastalarda klinik bulgular hematolojik ve hematolojik olmayan bulgular olarak ikiye ayrılabilir.

#### **2.1.5.1 Hemolitik bulgular:**

OHA'lı hastalarda aplastik kriz görülebilir.Bu durum eritropoezin geçici olarak durması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde azalma ve hemoglobin konsantrasyonunda ciddi düşüşler görülür. Sıklıkla parvovirüs B19 enfeksiyonu sonrasında gelişir (1, 13). Bu virüs direk kemik iliğinde sitotoksik etki hemoglobinin düşmesine sebep olur(41).

Sekestrasyona bağlı organ tutulumu görülebilir.Dalak ve karaciğerde sekestrasyon krizi olabilir.Tüm hastaların %20'sinde 2 yaşından önce splenik sekestrasyon gelişir. Hemoglobin düzeylerinde ani düşüş, abdominal dolgunluk ile kendini gösterebilir (29).

Ağrılı krizler Avrupa ve ABD'de hastaneye en sık yatış nedenidir ve tekrarlayan krizler artmış mortalite ile ilişkilidir (42). Orak hücrelerin vazooklüzyon yaratması sonucu iskemi ve nekroz gelişir (29). Sırt, göğüs, ekstremiteler ve karın dahil vücudun herhangi bir yerini tutabilir. Ataklar sırasında hastada ateş, takipne, bulantı, kusma, hassasiyet görülebilir.Ataklar genellikle 2-7 gün sürer.Enfeksiyonlar, dehidratasyon, ateş, asidoz, stres ve soğuk ağrılı krizi kolaylaştıran nedenlerdir(42).

Prospektif bir çalışmada 3578 OHH takip edilmiş. Bu hastalar arasında yenidoğandan erişkin yaşa geniş yaş dağılımı izlenmiş. Ağrılı kriz ataklarının insidansı yılda sırası ile HbSS'li hastalarda 0.8, HbS/beta talasemili hastalarda 1.0, HbSC'li hastalarda 0.4 olarak rapor edilmiş. HbSS hastaların %5'inde yılda 3'ten fazla atak görülmüş(43).

#### **2.1.5.2 Kronik organ hasarına bağlı bulgular:**

Hastalarda gelişme geriliği ve gecikmiş puberte sıktır. Hastalarda kilo, boya göre daha fazla etkilenmektedir. Hastalar erişkin yaşa geldiklerinde boyları normale ulaşır ancak kiloları düşük kalır(44). Sinir ve iskelet kas sistemi gelişimi de gecikir(45).

Akut miyokard infarktüsü sıktır. Ancak bu hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığından ziyade artmış oksijen ihtiyacı ve oksijen taşıma kapasitesinde yetersizlik nedeniyle akut miyokard infarktüsü görülmektedir(46, 47). Artmış kardiyak outputa bağlı olarak odacıklarda büyüme ve kalpte büyüme görülür(48, 49). Sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, sol kalp ve sağ kalp yetmezlikleri olabilir(48, 50). Erişkin hastalarda kardiyak komplikasyonlardan ölüm önemli mortalite nedenidir(50).

Vasküler tıkanmalara bağlı hipoksi ve pulmoner hipertansiyon olabilir(11). Restriktif veya obstruktif tipte akciğer hastalıkları görülebilir. OHA'lı hastalarda oksijen saturasyonları normal bireylerden daha düşük seyredir.

OHA'lı hastalarda solunum sistemi hastalıkları artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir(51). Akut göğüs sendromu; pulmoner semptomlarla beraber yeni gelişen infiltrasyonun gösterilmesi olarak tanımlanır(52). Pnömoni, tromboza bağlı infarkt, yağ embolisi ve kemik infarktına bağlı gelişen embolileri kapsayan komplikasyonları ifade eder ve ikinci en sık hastaneye yatış nedenidir. Enfeksiyonlar tarafından tetiklenebilir ancak genelde sebebi bilinmez (13). Akut göğüs sendromu OHA'lı hastalarda en sık ölüm nedenlerindedir (53). Akut göğüs sendromunun kronik komplikasyonu olarak kronik akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Hastaların solunum yetmezliğine girme riski oldukça yüksektir (13). Hastalarda klinik olarak ateş, göğüs ağrısı, öksürük ve hipoksi

görülür. Hemogloblin düzeylerinde ani düşüşler olur. Akut göğüs sendromunu takiben vazooklüzif olaylar görülebilir.

OHA hastalarında gözde ilk olarak retina tutulur. Proliferatif retinopati, retinal hemoraji, retinal arter oklüzyonları meydana gelebilir(54, 55).

Vazooklüzyona bağlı olarak gelişen bacak ülserleri sık görülen bir komplikasyondur(29). Bacak ülserleri sıklıkla mediyal veya lateral malleol civarındadır ve sıklıkla bilateral gerçekleşir(56, 57). Travmaya bağlı olabileceği gibi spontan olarak da görülebilir. El-ayak hastalığı ve miyofasiyal sendrom görülebilir.

Hastalarda renal tutulum sık görülür. Çocuklukta asemptomatik albuminüri ve glomerül hasarı ile başlayarak böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir(58, 59). Papiller nekroza bağlı hematüri görülebilir.

Kemik iliğinde meydana gelen vazooklüzyon sonucunda kemik enfarktı oluşur ve buna bağlı olarak inflamatuvar maddeler salgılanır ve afferent sinir hücrelerinde uyarı yaparak ağrılar gelişir. Ağrılı kriz spontan da olabilir, enfeksiyon, üşütme, dehidratasyon ve stres ile de tetiklenebilir(42).

OHA'lı hastalarda düşük kemik mineral dansitometrisi ve osteopeni sık karşılaşılan bir komplikasyondur (60).

OHA'lı hastalarda osteomiyelit insidansı artmıştır(61). Hastaların yaklaşık %90'ı 10 yaşına gelmeden ilk osteomiyelit atağını yaşar (62). Tekrarlayan kemik enfarktları nedeniyle vertebralarda düzleşme ve avasküler nekrozlar gelişebilir. Vitamin D eksikliği ve osteoporoz sıklığı artmıştır. Avasküler nekroza OHA hastalarda sık karşılaşılr ve femür başı en sık tutulan bölgedir. Diğer nedenlere bağlı gelişen avasküler nekroz hastalarından farklı olarak, OHA'lı hastalarda avasküler nekroz tüm epifizi etkiler(62).

Serebrovasküler olaylar (SVO) en sık ölüm nedenlerinden biridir. Ohene-Frempon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 20 yaşından önce SVO geçirme sıklığını %11, 30 yaşından önce %15 ve 45 yaşından önce %24 olarak göstermişlerdir (63). Transiskemik atak, infarkta bağlı inme, intraserebral hemoraji, spinal kor enfarktı, vestibüler fonksiyon bozuklukları nörolojik komplikasyonlara verilebilecek örneklerdendir. Sensörinöral işitme kaybı olabilir

Priapizm puberte sonrası sıklıkla görülen ancak tanı konulamayan ve impotansa neden olan bir komplikasyondur(29). Vazooklüzyona bağlı venöz tıkanma nedeniyle priapizm gelişmektedir.

Azalmış splenik fonksiyona veya aspleniye bağlı olarak hastalarda özellikle kapsüllü mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlara meyil vardır ve bu hastalarda enfeksiyonlar en sık morbidite ve mortalite nedenidir. OHA'lı hastalarda en sık bakteriyemi nedeni olan bakteri Streptococcus pneumoniae'dır(64). İkinci en sık bakteriyemi nedeni ise Heamophilus influenza tipB'dir (65).

Hastalarda akut iskemik hepatit, pigment taşlarına bağlı kolelitiazis, benign kolestaz, transfüzyonabağlı demir yüklenmesi,transfüzyonla geçen hepatit C 'ye bağlı akut veya kronik karaciğer hastalığı(66, 67) gibi hepatobiliyer komplikasyonlar gözlemlenebilir.

#### **2.1.6.Tedavi (43)**

Hastalığın tedavisi farklı basamaklardan oluşmaktadır.

##### **2.1.6.1.Enfeksiyonların tedavisi**

OHA'nın morbidite ve mortalitesinin en sık nedeni olan enfeksiyon hastalıkları, pek çok etken ile karşımıza çıkmaktadır.En sık hastaneye yatış nedenlerinden biri olması nedeniyle de varolan enfeksiyonun tedavisi önem arz etmektedir. Streptococcus pneumoniae, Heamophilus influenza, non-typhoidal salmonella türleri gibi organizmalar enfeksiyonların önemli etkenlerindedir(65, 68). Ancak bu etkenlere karşı geliştirilen aşular ile önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ateşi olan her OHA'lı hastada etken izole edilene kadar veya enfeksiyon varlığı dışlanan kadar 3. kuşak sefalosporinler ile ampirik olarak tedavi verilmesi önerilmektedir (1).

##### **2.1.6.2. Transfüzyon tedavileri**

Orak hücre hastalıklarında kan transfüzyonları akut ve kronik komplikasyonların tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Transfüzyon tedavisi ile; anemi düzeltilir, HbS oranı azaltılır, HbS sentezi baskılanır, hemoliz azaltılır. Eritrosit direkt olarak transfüzyon yolu ile veya exchange yoluyla verilebilir.



Exchange transfüzyon, genellikle başlangıç hemoglobini yüksek olan veya hematokriti ve viskoziteyi arttırmadan Hb S oranında hızlı düşüş sağlanmak istenen hastalarda tercih edilir. Exchange transfüzyon işlemini gerçekleştirmek için aferez cihazı gerekmektedir. Orak hücre hastalığı olan bireylerde sık eritrosit transfüzyonu nedeniyle alloimmünizasyon gelişmektedir(69). Kronik kan transfüzyonu ile demir birikimi de bu hastalarda karşılaşılan bir komplikasyondur(70).

OHA hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları:(6)

- Akut göğüs sendromu
- İnme veya akut nörolojik defisit gelişmesi
- Multiorgan yetmezliği
- Operasyon öncesi hazırlık
- Akut gelişen derin anemi ( parvovirus b19 enfeksiyonuna bağlı, splenik veya hepatik sekestrasyon veya ciddi vasooklüzyon durumlarında)

### **2.1.6.3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi**

Akut ağrılı kriz tedavisi:

Ağrılı kriz tedavisinin ilk basamağında krize neden olan faktörün uzaklaştırılması yer almaktadır. Altta yatan neden, soğuğa maruziyet, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, stres olabilir. Bu nedenlerin tedavisi gerekmektedir(1). Hasta,kliniğin şiddetine bağlı olarak hastaneye yatırılarak veya yatak istirahati ile tedavi edilir. Oral veya parenteral analjeziklerin yanı sıra hidrasyon tedavinin en önemli basamaklarındandır. Krizler sırasında hastalara nazal oksijen verilebilir. Hastalara anemi derecelerine ve krizin şiddetine göre kantransfüzyonu veya exchange transfüzyon uygulanabilir. Hastalara analjezik olarak çeşitli tedaviler uygulanabilir. Opiat analjezikler ataklar sırasında sık kullanılır(6). Kortikosteroidlerin akut ağrılı krizlerin sıklığını azalttığı bilinmektedir ancak bu ilaçların kullanımı kısıtlıdır çünkü rebound ağrı ve hastaneye yatışı arttırdığı gösterilmiştir(71) .Ağrılı kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar tabloda belirtilmiştir

**Tablo 2:** Ağrılı krizlerde kullanılan analjezikler

Hafif ağrılarda	Narkotik olmayan analjezikler	Aspirin Parasetamol İbuprofen Naproksen İndometazin
Orta şiddetli ağrılar	Zayıf narkotikler	Kodein Oksikodon Tramadol
Şiddetli ağrılar	Kuvvetli narkotikler	Morfin İv bolus, iv infüzyon Sc, po

Akut göğüs sendromu tedavisi:

OHA hastalarının hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni akut göğüs sendromudur. Akut akciğer hasarının bir formudur ve hastaların %13'ünde mekanik ventilasyon ihtiyacına neden olmaktadır(72). Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler , bronkodilatörler , oksijen desteği ve hemoglobin miktarına bağlı olarak kan transfüzyonu yer almaktadır. Ancak bazı hastalarda exchange tranfüzyon ihtiyacı ile karşılaşılmaktadır.

#### **2.1.6.4. Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar**

Bu amaçla hidroksiüre kullanılmaktadır.Hemoglobin F yapımı arttırılarak HbS polimerleşmesinde azalma sağlanmaktadır. Hastaların ağrılı kriz ve diğer komplikasyon olaylarını ve hastaneye yatış süresini azalttığı bilinmektedir (9).

### **2.1.6.5. Şelasyon tedavisi**

Kronik kan transfüzyonlarına bağlı olarak hastalarda demir birimi gerçekleşmektedir ve bu nedenle organ hasarı görülebilir (11, 15, 73). Bu nedenle demir şelasyonu uygulanabilir

### **2.1.6.6. Kök hücre transplantasyonu**

### **2.1.6.7. Hastaların eğitimi ve takibi**

## **2.2. CA 125**

### **2.2.1 Tanım**

CA 125, sensitif ( sensitivitesi %85)ancak spesifik olmayan glikoprotein yapıda bir tümör belirteçidir(74, 75). MUC 16 geni ile kodlanan musin 16 isminde bir proteindir (76, 77). Çöломik epitel ilişkili bir antijendir, yüksek molekül ağırlığı vardır ve heterojen bir yapıya sahiptir (76). Genellikle embriyonik gelişim sırasında eksprese olur ancak erişkin dönemde bazı dokularda görülebilir (78). Musin 16 transmembran proteini olup epitel hücrelerin apikal yüzlerinde hidrofilik bir ortam sağlayıp yabancı maddeler ve enfeksiyöz ajanlara karşı kaygan bir bariyer oluşturur(79).Sitoplazmik yüzünde ise hücre iskeletine katkıda bulunmaktadır (80).

### **2.2.2 Klinik Kullanımı**

Sıklıkla over kanseri için kullanılmaktadır.Ancak klinik uygulamalarda benign nedenlerle de yükseldiği görülmüştür(81, 82). Over kanseri olmayan yaklaşık %6 hastada serum CA125 değerleri 35U/ml'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (83).

CA 125 normalde vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Örneğin; çöломik epitelde, amniyonda, serozal zarlarda (plevra, periton, perikard), bronşiyal ve servikal sekresyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle over dışı patolojilerde de yükselmektedir(74).

**Tablo.3:** CA125'in yükseldiği benign ve malign nedenler

<b>Malign nedenler</b>	Jinekolojik nedenler	Over kanseri
		Endometrium kanseri
	Diğer sistemler	Akciğer kanseri
		Meme kanseri
		Karaciğer kanseri
		Pankreas kanseri
		Plevra ve peritoneal metastazlar
Mezotelyoma		
<b>Benign nedenler</b>	Jinekolojik nedenler	Pelvik inflamatuvar hastalık
		Adenomyozis
		Fonksiyonel over kisti
		Meigs sendromu
		Menstrasyon
		Ovariyan hiperstimulasyon
		Myoma uteri
	Diğer sistemler	Akut hepatit
		Akut pankreatit
		Siroz
		Kolit
		Konjestif kalp yetmezliği
		Kontrolsüz diyabet
		Perikardit
Pnömoni		
Poliarteritis nodoza		
Sistemik lupus eritematozus		
Nefrotik sendrom		
Serozal efüzyonlar (plevral-peritoneal, perikardiyal )		

## 2.3.CA 15-3

### 2.3.1.Tanım

Kanser antijen 15-3 (CA 15-3), MUC 1 geninden elde edilen bir transmembran glikoproteini olan MUC1'in bir epitopudur. Yüksek molekül ağırlığına (>400kD) sahiptir (84). Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirteçidir(85). Glandular epitelin apikalinde bulunur.Musinöz yapıdadır ve hücrenin lubrikasyonunu ve korumasını sağlar. Hücreler arası adezyonda rol oynar ve bu özelliği ile metastazdan sorumludur(86-88). Histolojik olarak endometrial epitelde CA15-3 antijeni gösterilmiştir (89). Fare çalışmalarında uterus epitelinde MUC 1 ekspresyonunun ovariyen steroidler tarafından indüklendiği, progesteron tarafından da down regüle edildiği gösterilmiştir(90).

### 2.3.2 Klinik kullanım

Referans değeri 30 U/ml altında olmalıdır ve yüksek düzeyleri malign ve benign hastalıklarda görülmektedir. Ancak CA15-3 yalnızca meme kanserinde değil birçok malign ve benign hastalıklarda da yüksek bulunabilir(3, 4). Bu durumlar tablo 4'te belirtilmiştir.

**Tablo .4:** CA 15-3'ün yükseldiği benign ve malign nedenler

<b>Benign nedenler</b>	<b>Malign nedenler</b>
Kronik hepatit	Küçük hücreli akciğer kanseri
Siroz	Küçük hücre dışı akciğer kanseri
Tüberküloz	Karaciğer kanseri
Sarkoidoz	Kolon kanseri
Benign meme hastalıkları	Over kanseri
Pelvik inflamatuvar hastalık	Endometrium kanseri
Endometriozis	Pankreas kanseri
Sistemik lupus eritematozus	
Gebelik ve laktasyon	

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na takip edilen homozigot OHA teşhisi almış, 18 yaş üstü 34 hasta ve 35 sağlıklı kişi alındı. Çalışmaya dahil edilen homozigot OHA'lı hastalar en az üç ay boyunca inme, akut göğüs sendromu, priapizm, ağrılı kriz gibi akut komplikasyonların yaşanmadığı asemptomatik dönemde çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın dışlanma kriterleri olarak 18 yaş altında olma, akut komplikasyon döneminde olma, son 3 ayda kan transfüzyon öyküsü, eşlik eden hastalık varlığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, gebelik ve laktasyon, ilaç bağımlılığı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, nörolojik ve psikiyatrik hastalık varlığı olarak belirlendi. Kontrol grubuna OHA'sı olan hastalara yaş, kilo, boy, VKİ açısından benzer sağlıklı bireyler alındı. Hastalardan uygun günlerde, 12 saatlik açlık sonrası, sabah 08:00-10:30 saatleri arasında vakumlu EDTA'lı ve antikoagülsüz jelli tüplere venöz kan toplandı. 10 dakika süreyle 4000 devir/dakika'da santrifüj edilip, hemolizat hazırlanıp serum ve plazma kısımları 1.5ml'lik Eppendorf tüplerinde -70 derecede saklandı. Örnekler Siemens Advia Centaur hormon cihazı ile immünessey yöntemi ile CA15-3 ve CA 125 çalışıldı.

Etik kurul izni

Çalışma ile ilgili olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (etik kurulu kararprotokol numarası:19/01/2017/13).

İstatistiksel Yöntemler:

Değişkenlerin analizinde SPSS22.0 programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve Değişkenlik katsayıları ile varyans homojenliği Levenetesti ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla

birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin bir biri ile karşılaştırılmasında Fisher Exact testi exact sonuçları ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama  $\pm$  std.(standart sapma) ve medyan range(maksimum-minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven aralığı düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 19 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 34 hasta ve 16'sı kadın, 19'u erkek olmak üzere 35 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol ve hasta grubuna ait demografik veriler ve istatistik verileri Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5:** Kontrol ve hasta grubuna ait istatistik tablosu

	Kontrol (n=35)	Hasta (n=34)	Total (N=69)	P Değeri
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	19 (54,3)	15 (44,1)	34 (49,3)	0,473
Kadın	16 (45,7)	19 (55,9)	35 (50,7)	
	<b>Ortalama±SS.</b>	<b>Ortalama±SS.</b>	<b>Ortalama±SS.</b>	
<b>Yaş</b>	29,97±7,57	29,44±7,89	29,71±7,68	0,772
<b>Boy</b>	1,70±0,09	1,67±0,08	1,69±0,08	0,110
<b>Kilo</b>	62,71±8,86	59,71±10,11	61,23±9,54	0,198
<b>VKI</b>	21,56±2,06	21,05±3,15	21,31±2,65	0,445
<b>Ca15.3</b>	9,99±4,62	56,42±23,73	32,87±28,82	<b>0,001</b>
	<b>Medyan (Max.-Min.)</b>	<b>Medyan (Max.-Min.)</b>	<b>Medyan (Max.-Min.)</b>	
<b>Ca125</b>	6 (17,8-0,7)	5,95 (99-1,8)	6 (99-0,7)	0,144
<b>BC</b>	83 (102-61)	85 (110-50)	85 (110-50)	0,171
<b>Hemoglobin (N=27)</b>		9,2 (11,9-6)	9,2 (11,9-6)	-



OHA'lı hastaların yaş ortalaması  $29,44 \pm 7,89$  iken, kontrol grubun yaş ortalaması  $29,97 \pm 7,57$  idi.

OHA'lı hastaların boy ortalaması  $1,67 \pm 0,08$ m iken, kontrol grubun boy ortalaması  $1,70 \pm 0,09$ m idi.

OHA'lı hastaların ağırlık ortalaması  $59,71 \pm 10,11$ kg iken kontrol grubun ağırlık ortalaması  $62,71 \pm 8,86$ kg'dı.

OHA'lı hastaların bel çevresi medyan değeri 85 cm , maksimum değeri 110cm, minimum değeri 50cm iken, kontrol grubun bel çevresi medyan değeri 83cm, maksimum değeri 102cm, minimum değeri 61cm'di.

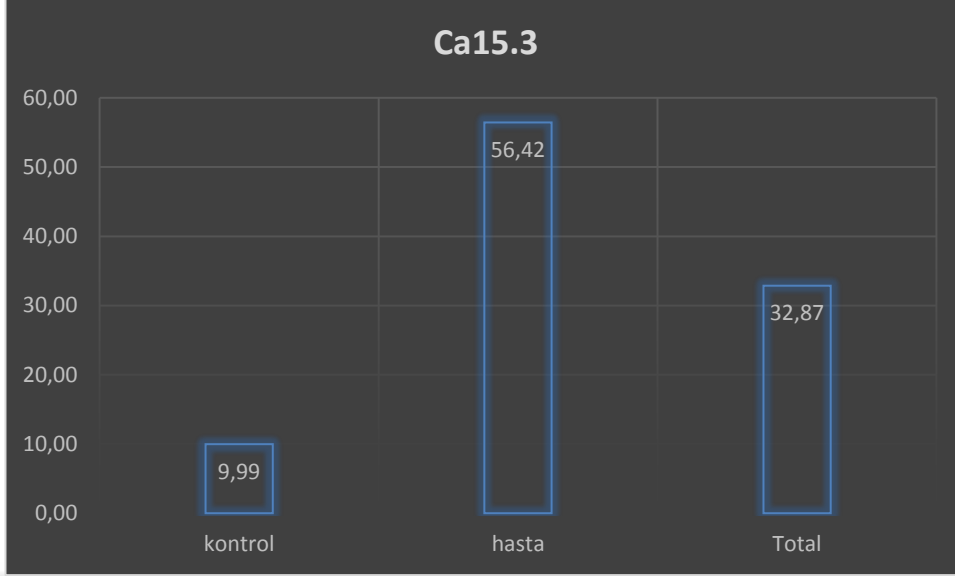
OHA'lı hastaların vücut kitle indeksi ortalaması  $21,05 \pm 3,15$ , kontrol grubun VKİ ortalaması  $21,56 \pm 2,06$ 'ydı.

OHA'lı hastaların CA15-3 ortalaması  $56,42 \pm 23,73$ U/ml, Kontrol grubunun CA15-3 ortalaması  $9,99 \pm 4,62$ U/ml saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

OHA'lı hastaların CA 125 medyan değeri 5,95U/ml olarak hesaplanırken, en yüksek 99U/ml en düşük 1,8U/ml ölçüldü. Kontrol grubunun CA 125 medyan değeri 6U/ml hesaplanırken en yüksek ölçüm 17,8U/ml ve en düşük ölçüm 0,7U/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo6:**Kontrol Ve Hasta Grubunda CA 15-3 ve CA125 değerleri

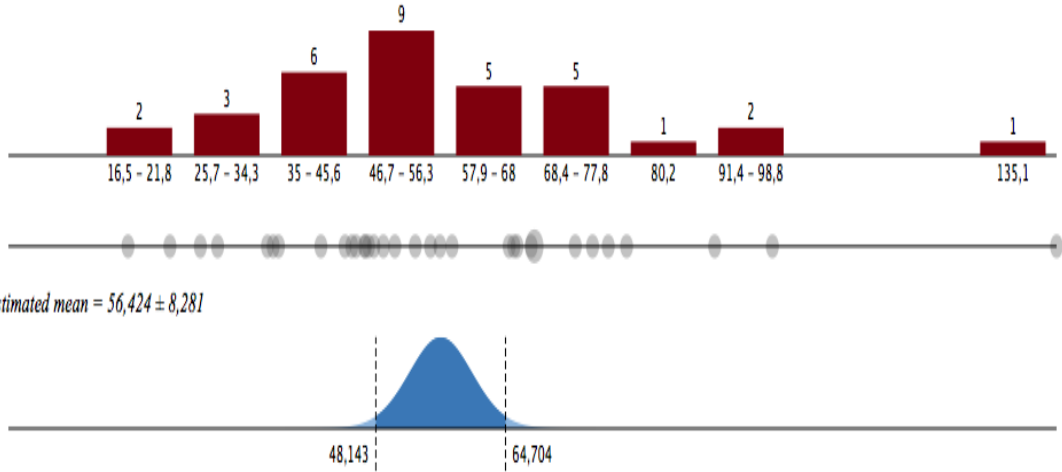
	Kontrol grubu	Hasta grubu	P değeri
CA 15-3 (ortalama $\pm$ SS)	$9,99 \pm 4,62$	$56,42 \pm 23,73$	0,001
CA 125Medyan (Max.-Min.)	6 (17,8-0,7)	5,95 (99-1,8)	0,144



**Şekil 3 :** OHA'lı hastaların ve kontrol grubunun CA 15-3 değerleri

Hasta grupta CA15-3 dağılımı 9 hastada 46,7-56,3 U/ml arasında, 6 hastada 35-45,6 U/ml arasında, 5 hastada 57,9-68 U/ml arasında, 5 hastada 68,4-77,8 U/ml arasında, 3 hastada 25,7-34,3 U/ml arasında 2 hastada 16,5-21,8 U/ml arasında 2 hastada 91,4-98,8 U/ml arasında ölçüldü.

*Distribution of ca15.3 [grup = hasta]*



**Şekil4:** Hasta grubunda CA15-3 ölçüm dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Orak hücre anemisi, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hematolojik hastalık olması ve bölgemizde de sıklığı fazla olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bilindiği gibi tümör belirteçleri günümüzde sadece kanser tanı ve tedavi takibinde kullanılmamaktadır. Pek çok benign nedenle bu belirteçlerin yükselebildiği daha önceden gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada, CA 125 ve CA15-3 ile kronik inflamatuvar ve iskemik bir hastalık olan OHA arasında ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla uygun kriterlerle topladığımız hastalar ve sağlıklı bireylerden aldığımız venöz kanlar arasında CA15-3 ve CA125 değerlerini kıyasladık. OHA'lı hastaların CA15-3 ortalamasını  $56,42 \pm 23,73$  U/ml, kontrol grubunun CA15-3 ortalamasını  $9,99 \pm 4,62$  U/ml saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk. Yaptığımız literatür araştırmalarında bulgumuzu destekleyen bazı çalışmalar olduğunu saptadık.

OHA'lı hastalarda malignite oluşumu bireysel vakalar veya küçük serili çalışmalarda gösterilmiştir. Shultz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, OHA'lı hastalarda ne sıklıkla veya hangi tip kanserin daha sık görüldüğüne dair net bilgi bulunmadığını ve aynı zamanda hidrokortizon kullanımı ile kanser gelişme riskinin artabileceğini vurgulamışlardır. OHA'lı hastalar ile ilgilenen uluslararası bir kuruluş olan The International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistants (IASCNAPA) tarafından yayımlanan verilerde 16613 hastada 52 kanser vakası (49 hastada) tespit edildiği bildirilmiştir (91).

Dawkins ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli bir çalışmada 696 OHA'lı hasta 10 yıl süre ile takip edilmiş. Bu hastaların yaş aralığı 18-79 yıl, 5 hastada takip süresinde kanser saptanmış ve kanser insidans hızı  $5/2864$  veya  $1.74/1000$  olarak bildirilmiştir. Takip sırasındaki hastaların 68'i ölmüş ve bunların 3'ünün ölüm nedeninin kanser olduğu saptanmıştır (92).

Labi ve arkadaşları vaka sunumlarında OHA'lı bir hastada alveolar hücreli kanser göstermişler. Alveolar hücreli kanserin, inflamatuvar akciğer hastalığına bağlı

olarak gelişen bir kanser olduğunu vurgulamışlar ve OHH'lı hastada da alveolar hücreli kanserin kronik akciğer skarına ve kronik inflamasyona bağlı geliştiğini belirtmişler (93).OHA'lı hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri de akciğer komplikasyonlarıdır.Kendi hasta grubumuzdahipoksi ile endotel hasarı mekanizması ile akciğer ve plevra hasarına bağlı ile CA15-3 yüksekliği bulunduğunu düşündürmekteyiz.

Shokunbi ve arkadaşları tek olgulu vaka sunumunda, 35 yaşında OHH'lı hastalarında kalça kemiğinde hemanjioendotelyoma saptadıklarını bildirmişler(94).

Baron ve arkadaşları ise 1952-1992 yılları arasında Şikago Üniversitesi'nde tanı alan 117renal hücreli kanserli afro-amerikalı hastayı incelemişler. Bu hastaların 3'ünün OHA ve 11'in orak hücre taşıyıcı olduğunu belirtmişler.OHA'lı hastaların renal hücreli kanser görülme medyan yaşı 36 iken, orak hücre taşıyıcılarında medyan yaş 55 olduğunu saptamışlar. Renal hücreli kanser gelişiminin, oraklaşmadan dolayı oluşan böbrek hasarı ve çoklu kan transfüzyonunun olası immünsüpresif etkisinden olabileceğini ve bunların risk faktörü olarak kabul edilebileceğini bildirmişler. OHA'lı hastalarda hematüri varlığında, akla renal hücreli kanser olasılığının gelmesini önermişler (95).

OHA'lı hastalarda kronik organ hasarı ve inflamasyon söz konusu olduğundan hücre hasarı sonucu malign transformasyon gözlemlenebilmektedir(91).

OHA'lı hastalarda malign transformasyon nedeniyle CA15-3 ve CA 125 değerleri yükselebilir. Ancak bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda bilinen kanser odağı yoktu.Arteriyel dolaşımdaki düşük oksijen basıncı ve yavaş akım sistemi orak hücrelerin polimerizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu da hipoksi ile endotel hasarı sonucu hastalığın kronik komplikasyonlarını ortaya çıkartmaktadır.CA 15-3 ölçümlerindeki anlamlı yükselmenin hastalığın seyrinde gelişen hipoksi ve endotel hasarına bağlı olarak geliştiğini düşündük.

Miyokard infarktüsü OHA'lı hastalarda aterosklerotik koronor arter hastalığından ziyade artmış oksijen ihtiyacı ve oksijen taşıma kapasitesinde yetersizlik nedeniyle görülmektedir(46, 47). Bu bulgu da OHA'nın direkt yoldan hipoksi ile endotel hasarı yaptığını düşündürmektedir.

Zeferos ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında CA 15-3 düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar (96)

Odagiri ve arkadaşlarının çalışmasında hemodiyaliz sonrası hastalarda CA 15-3 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir(97).

Tzitzikos ve arkadaşları hemodiyalize giren hastaların hepatit C enfeksiyonu bulunanlarında CA15-3 yüksekliği saptamışlar ve bu durumu konkomittan hepatit C enfeksiyonu ile ilişkilendirmişler (98).

Bizim çalışmamızda da CA15-3 yüksek saptanan hastalarda transfüzyona bağlı hepatit C enfeksiyonu olabilir. İleri bir çalışma ile bu durum değerlendirilebilir.

Erbağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kadınlarda menstruel siklusun midluteal fazında midfoliküler faza kıyasla artmış CA 15-3 düzeyleri saptamışlar(99).

Novelli ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları makalelerinde eritrositlerdeki oraklaşmanın membran yapısında hasara yol açtığı ve bu hasarla anormal eksprese olan adezyon moleküllerinin eritrositlerin retikuloendotelial sistemde prematür eliminasyonundan sorumlu olduğunu belirtmişler(13). Akut olaylar sırasında gelişen iskemi reperfüzyon döngüsü ve oksidatif stres oluşması ile endotel hücre adezyon moleküllerinde, inflamatuvar sitokinlerde artış sonucunda lökositoz gelişmektedir (31-33). Bu iki mekanizma ile bizim çalışmamızda bir membran proteini olan MUC 1 ve onun epitopu olan CA 15-3'ün OHA'lı hastalarda yüksek bulunmasını destekleyen bir patofizyoloji ortaya koymuşlardır.

Bizim serimizde CA 125 değerleri kontrol ve hasta grubunda benzer oranlarda saptansa da CA 125 'in maligniteler dışında da yükseldiği pek çok durum mevcut.

Örneğin; Kouris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CA 125'in konjestif kalp yetmezliği ciddiyeti ve sıvı konjesyonu arasında doğrudan bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (100).

Kaya ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KY olan hastalarda CA 125'in atriyal fibrilasyon için prediktif değere sahip olduğunu göstermişler (101).

Kouris arkadaşları yaptıkları çalışmada CA125'in konjestif kalp yetmezlikli hastalarda yeniden hastaneye yatış için bağımsız bir prediktif değer olduğu saptamışlar(102).

Yücel ve ark.yaptıkları çalışmada yüksek CA125 değerlerinin yatan sistolik kalp yetmezlikli hastalarda atrial fibrilasyon gelişimi açısından prediktif değere sahip olduğunu göstermişler (103).

Zhuang ve ark yaptıkları çalışmada CA125'in KY olan hastalarda ekokardiyografik parametreler, BNP ve N-terminal pro-BNP ile korele olarak arttığını göstermiş(104).

Silvia arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kalp yetmezlikli hastalarda düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı, düşük VKİ ile yüksek CA125 değerleri arasında anlamlı ilişki saptamışlar. Aynı zamanda CA 125'in kötü prognoz, artmış mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür(105).

Xiaorong Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda yaşlı Çinli hastalarda yüksek CA 125 değerlerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak mekanizmasının ileri araştırmalar ile çözülebileceği belirtilmiştir (106).

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüberküloz aktivitesi değerlendirmesinde CA 125 değerlerinin anlamlı olduğu gösterilmiştir(107).Mansour ve ark yayınladıkları vaka takdiminde tüberkülozlu bir hastanın hastalığının aktif döneminde CA125 ve CEA düzeylerinin yüksek olduğunu, tedavi sonrası dönemde bu değerlerinin düştüğünü ifade etmişlerdir (108).

Topalak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastalık kaynağı ne olursa olsun yüksek CA125 değerleri ile serozal sıvılarda tutulum olduğunu saptamışlardır (74).

Miralles ve arkadaşlarının çalışmasında CA125 değeri yüksek olan hastalarda malign hastalıklar dışında en sık kardiyovasküler ve kronik karaciğer hastalığı olduğu bulunmuştur (82).

Sevinç ve ark.malignitesi olmayan nefrotik sendromlu hastalarında CA125 değerlerini yüksek bulmuşlar. Bu hastalarda ultrasonografi ile saptanan asit olduğu da rapor edilmiş (75).

Çalışmamızda tümör belirteci yüksekliği saptanan hastalarda kanser odağına rastlanmadı ve hastalar yeni kanser gelişimi açısından takip edildiler.

Çalışmamızın dışlama kriterlerinden biri olan akut olaylar sırasında alınan kan örneklerinde CA 15-3 ve CA 125 değerlerinin daha da yüksek bulunabileceğini tahmin etmekteyiz. Çünkü kronik hipoksi durumunda dahi artabilen parametrelerin

akut hipoksi durumunda yükselmesi beklediğimiz bir durum olup bu durum çalışmamızın eksik kalan bir parçası olarak değerlendirebiliriz.

Çalışmamızın tek merkezli oluşu ve az sayıda hasta ile çalışılmış olması nedeniyle bulgularımızı doğrulamak için daha fazla sayıda hasta ile , çok merkezli büyük çalışmalar yapılabilir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği Orak Hücreli Anemi Tedavi Klavuzu. 2011(Sürüm 1 - Temmuz 2011):53-65.
2. Sikaris KA. CA125--a test with a change of heart. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):634-40.
3. Colomer R, Ruibal A, Genollá J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R, et al. Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat.* 1989;13(2):123-33.
4. Tascı C, Ozkaya S, Ozkara B, Tozkoparan E, Ozkan M, Karadurmus N, et al. The utility of tumor markers CA 125, CA 15-3, and CA 19-9 in assessing the response to therapy in pulmonary and pleural tuberculosis. *Onco Targets Ther.* 2012;5:385-90.
5. Dover G. Sickle cell disease. In: O P, editor. *Hematology of Infancy and Childhood.* sixth edition ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2003.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.
7. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood.* 2005;105(3):921-3.
8. Fernandes AP, Avendanha FA, Viana MB. Hospitalizations of children with sickle-cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais. *J Pediatr (Rio J).* 2016.
9. D C. Mezuniyet Sonrasi Egitim Kursu. XXXUlusal Hematoloji Kongresi. 2003:93-9.
10. Gurgey A İG, Unal S, Biberoglu K, Akalin S, Suleymanlar G. Temel İç Hastalıkları,Orak Hücre Anemisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1243-7 p.
11. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
12. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(9):a011692.
13. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149(4):1082-93.
14. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1997;337(11):762-9.
15. Taylor JG, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One.* 2008;3(5):e2095.
16. Pauling L, Itano HA. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science.* 1949;110(2865):543-8.
17. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med.* 2001;74(3):179-84.
18. Lukens J. Abnormal hemoglobins: general principles. *Wintrobe's Clinical Hematology.* p1247-62. 2nd. ed2004.
19. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):839-45.
20. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010;38(4 Suppl):S512-21.
21. World Health Organization. Guidelines for the Control of Haemoglobin Disorders . Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994 .



22. Koçak R, Alparslan ZN, Ağridağ G, Başlamisli F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(2):181-4.
23. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet.* 2006;9(2):124-6.
24. Arcasoy A CD. Dunyada ve Turkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Saglik Bakanligi, 2 Baski2003:11-19. Antalya-Turkiye2003.*
25. Eraslan S. Beta Talaseminin Molekuler Tanisi. 2005.
26. Hoffman R. *Hematology Basic Principles and Practise.* Fifth ed. ed: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. 565-602 p.
27. Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science.* 1987;237(4814):500-6.
28. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, Rubin EM, Nagel RL. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest.* 1995;96(6):2845-53.
29. Canatan D. Orak Hucre Anemisi. XXX Ulusal Hematoloji Kongresi  
Mezuniyet Sonrasi Egitim Kursu.
30. Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G, Schechter AN. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1988;318(2):96-9.
31. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol.* 2002;9(2):101-6.
32. Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, Bowlin PR, Kielbik MC, Bischof JC, et al. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood.* 2003;101(10):3953-9.
33. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, Vilback AE, Sonbol KM, Kalambur VS, et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(6):H2715-25.
34. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997;102(2):171-7.
35. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-95.
36. Itokua KE, Makulo JR, Lepira FB, Aloni MN, Ekulu PM, Sumaili EK, et al. Albuminuria, serum antioxidant enzyme levels and markers of hemolysis and inflammation in steady state children with sickle cell anemia. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):178.
37. Nur E, Biemond BJ, Otten HM, Brandjes DP, Schnog JJ, Group CS. Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol.* 2011;86(6):484-9.
38. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):486-90.
39. Shulman LP, Elias S. Amniocentesis and chorionic villus sampling. *West J Med.* 1993;159(3):260-8.
40. Stevens MC, Padwick M, Serjeant GR. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(5):311-7.
41. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child.* 1992;146(11):1328-30.

42. Rees DC, Olujuhunge AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003;120(5):744-52.
43. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325(1):11-6.
44. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med.* 1984;311(1):7-12.
45. Hogan AM, Kirkham FJ, Prengler M, Telfer P, Lane R, Vargha-Khadem F, et al. An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2006;132(1):99-107.
46. Martin CR, Cobb C, Tatter D, Johnson C, Haywood LJ. Acute myocardial infarction in sickle cell anemia. *Arch Intern Med.* 1983;143(4):830-1.
47. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 1996;88(7):428-32.
48. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J.* 1972;83(3):415-26.
49. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2012;109(9):1358-64.
50. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):36-40.
51. Cohen RT, Klings ES, Strunk RC. Sickle cell disease: wheeze or asthma? *Asthma Res Pract.* 2015;1:14.
52. 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.
53. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1639-44.
54. Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(1):29-35.
55. Nagpal KC, Goldberg MF, Rabb MF. Ocular manifestations of sickle hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol.* 1977;21(5):391-411.
56. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood.* 1989;74(4):1403-8.
57. Serjeant GR. Leg ulceration in sickle cell anemia. *Arch Intern Med.* 1974;133(4):690-4.
58. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):363-76.
59. McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, Clement L, Lane PA, Eckman JR, et al. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2628-33.
60. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006;81(4):236-41.
61. Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD007175.

62. Vaishya R, Agarwal AK, Edomwonyi EO, Vijay V. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease: A Review. *Cureus*. 2015;7(10):e358.
63. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
64. Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child*. 1977;131(7):784-7.
65. Ward J, Smith AL. Hemophilus influenzae bacteremia in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1976;88(2):261-3.
66. Mousa SM, El-Ghamrawy MK, Gouda H, Khorshied M, El-Salam Ahmed DA, Shiba H. Prevalence of Hepatitis C among Egyptian Children with Sickle Cell Disease and the Role of IL28b Gene Polymorphisms in Spontaneous Viral Clearance. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016007.
67. Hassan M, Hasan S, Giday S, Alamgir L, Banks A, Frederick W, et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(10):939-42.
68. Wong WY, Powars DR, Chan L, Hiti A, Johnson C, Overturf G. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: a thirty year epidemiologic experience. *Am J Hematol*. 1992;39(3):176-82.
69. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med*. 1990;322(23):1617-21.
70. Koehl B, Missud F, Holvoet L, Ithier G, Sakalian-Black O, Haouari Z, et al. Continuous Manual Exchange Transfusion for Patients with Sickle Cell Disease: An Efficient Method to Avoid Iron Overload. *J Vis Exp*. 2017(issue 121).
71. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1994;330(11):733-7.
72. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1855-65.
73. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2007;356(6):642-3.
74. Topalak O, Saygili U, Soy Turk M, Karaca N, Batur Y, Uslu T, et al. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):108-13.
75. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. *Anticancer Res*. 2000;20(2B):1201-3.
76. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27371-5.
77. Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer*. 2002;98(5):737-40.
78. Zurawski J, Davis VR. Tissue distribution and characteristics of the CA125 antigen. *Cancer Rev* 11-12. 1988:102-8.
79. Perez BH, Gipson IK. Focus on Molecules: human mucin MUC16. *Exp Eye Res*. 2008;87(5):400-1.
80. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Heimer SR, Gilmore MS, Ramesh V, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4509-18.
81. Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):175-8.

82. Miralles C, Orea M, España P, Provencio M, Sánchez A, Cantos B, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(2):150-4.
83. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4(1):1-12.
84. Sekine H, Ohno T, Kufe DW. Purification and characterization of a high molecular weight glycoprotein detectable in human milk and breast carcinomas. *J Immunol.* 1985;135(5):3610-5.
85. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2843-77.
86. Yedema KA, Kenemans P, Wobbles T, van Kamp GJ, de Bruijn HW, Thomas CM, et al. Carcinoma-associated mucin serum markers CA M26 and CA M29: efficacy in detecting and monitoring patients with cancer of the breast, colon, ovary, endometrium and cervix. *Int J Cancer.* 1991;47(2):170-9.
87. Hilkens J, Ligtenberg MJ, Vos HL, Litvinov SV. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. *Trends Biochem Sci.* 1992;17(9):359-63.
88. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod.* 1999;14(2):566-70.
89. Zotter, Z., Hageman, P.C., Lossnitzer, A. et al. (1988) Tissue and tumour distribution of human polymorphic epithelial mucin. *Cancer Rev.*, 11–12, 55–101. Zotter, Z., Hageman, P.C., Lossnitzer, A. et al. (1988) Tissue and tumour distribution of human polymorphic epithelial mucin. *Cancer Rev.*, 11–12, 55–101.
90. Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, Das SK, Chakraborty I, Julian J, et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus. *Endocrinology.* 1995;136(8):3639-47.
91. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2003;74(4):249-53.
92. Dawkins FW, Kim KS, Squires RS, Chisholm R, Kark JA, Perlin E, et al. Cancer incidence rate and mortality rate in sickle cell disease patients at Howard University Hospital: 1986-1995. *Am J Hematol.* 1997;55(4):188-92.
93. Labi M, Haponik EF, Welsh RA, Summer WR. Alveolar cell carcinoma complicating sickle cell anemia: a chance occurrence? *Am J Hematol.* 1989;32(3):222-5.
94. Shokunbi WA, Campbell OB, Ogunbiyi JO. Malignant haemangioendothelioma of bone in a HbSC disease patient--a case report. *Afr J Med Med Sci.* 1996;25(3):293-6.
95. Baron BW, Mick R, Baron JM. Hematuria in sickle cell anemia--not always benign: evidence for excess frequency of sickle cell anemia in African Americans with renal cell carcinoma. *Acta Haematol.* 1994;92(3):119-22.
96. Zeferos N, Digenis GE, Christophoraki M, Alexopoulos I, Kostakis A, Gyftaki H, et al. Tumor markers in patients undergoing hemodialysis or kidney transplantation. *Nephron.* 1991;59(4):618-20.
97. Odagiri E, Jibiki K, Takeda M, Sugimura H, Iwachika C, Abe Y, et al. Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA 19-9 and CA 15-3 in uremic patients. *Am J Nephrol.* 1991;11(5):363-8.
98. Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, Makri A, Goulioti A, Stavropoulos T, et al. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(1):50-3.

99. Erbağci AB, Yilmaz N, Kutlar I. Menstrual cycle dependent variability for serum tumor markers CEA, AFP, CA 19-9, CA 125 and CA 15-3 in healthy women. *Dis Markers*. 1999;15(4):259-67.
100. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):199-203.
101. Kaya H, Zorlu A, Yucel H, Tatlisu MA, Kivrak T, Coskun A, et al. Higher cancer antigen 125 level is associated with the presence of permanent atrial fibrillation in systolic heart failure patients. *Acta Cardiol*. 2016;71(1):61-6.
102. Kouris NT, Kontogianni DD, Papoulia EP, Goranitou GS, Zaharos ID, Grassos HA, et al. Clinical and prognostic value of elevated CA125 levels in patients with congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(5):269-74.
103. Yucel H, Kaya H, Zorlu A, Yildirimli K, Sancakdar E, Gunes H, et al. Cancer antigen 125 levels and increased risk of new-onset atrial fibrillation. *Herz*. 2015;40 Suppl 2:119-24.
104. Zhuang J, Faggiano P, Li Q, Pradelli D, Med V, Peng W, et al. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(12):864-72.
105. Monteiro S, Franco F, Costa S, Monteiro P, Vieira H, Coelho L, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):115-8.
106. Li X, He M, Zhu J, Yao P, Yuan J, Min X, et al. Higher carbohydrate antigen 125 levels are associated with increased risk of coronary heart disease in elderly chinese: a population-based case-control study. *PLoS One*. 2013;8(11):e81328.
107. Yilmaz A, Ece F, Bayramgürler B, Akkaya E, Baran R. The value of Ca 125 in the evaluation of tuberculosis activity. *Respir Med*. 2001;95(8):666-9.
108. Mansour M, Linden ER, Colby S, Posner G, Marsh F. Elevation of carcinoembryonic antigen and CA-125 in a patient with multivisceral tuberculosis. *J Natl Med Assoc*. 1997;89(2):142-3.

## 7.ÖZGEÇMİŞ

23.02.1985 Ankara doğumluyum.İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi ODTÜ Geliştirme Vakfı ve Özel Lisesi'nde tamamladım.2002 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2008 yılında mezun oldum. Şubat 2009'da Siirt Baykan Ziyaret Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak göreve başladım.19 Temmuz 2010'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.'da araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başlamış olup halen burada görevime devam etmekteyim.

