



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE HASTALARINDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D EKSİKLİĞİ,  
AVASKÜLER NEKROZ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hülya Çetin Çiğdem**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Hasan KAYA**

**HATAY, 2016**

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

**ORAK HÜCRE HASTALARINDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D EKSİKLİĞİ,  
AVASKÜLER NEKROZ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hülya Çetin Çiğdem**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hasan KAYA**

**HATAY, 2016**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Adı: ORAK HÜCRE HASTALARINDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D  
EKSİKLİĞİ, AVASKÜLER NEKROZ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Hülya ÇETİN ÇİĞDEM**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

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

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

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

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

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

## TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Hasan KAYA .....
2. Doç.Dr. Edip UÇAR .....
3. Doç.Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL .....

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde, yoğun programına rağmen her zaman bana vakit ayırıp, yardım eden, aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Sn. Prof.Dr. Hasan Kaya'ya teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca eğitimimde büyük emekleri olan hocalarım; endokrinoloji bölümünden Sn. Prof.Dr. Cumali Gökçe'ye, Sn. Doç.Dr. İhsan Üstün'e, Sn. Yrd. Doç.Dr. Sn. Müge Özsan'a, hematoloji bölümünden Sn. Yrd. Doç.Dr. Gül İlhan'a, gastroenteroloji bölümünden Sn. Prof.Dr. Ümit Bilge Doğan'a ve Sn. Doç.Dr. Mehmet Demir'e, nefroloji bölümünden Sn. Doç. Dr.Faruk Hilmi Turgut'a, Sn. Yrd. Doç Dr. Müge Özsan'a, genel dahiliye bölümünden Sn. Doç.Dr. Edip Uçar'a, Sn. Doç.Dr. Muhammet Murat Çelik'e teşekkür ederim. Tez döneminde desteklerini esirgemeyen aile hekimliği ana bilim dalından Sn. Prof. Dr. Cahit Özer'e, arkadaşlarım Gamze Kavvasoğlu, Melda Bulgurcu Ağır, Abdulrahim Eren ve Nilgün Duman'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan sevgili annem Makbule Çetin, babam Abdulkadir Çetin'e, abilerim Cumali Çetin, Fikret Çetin ve Erhan Çetin'e, kız kardeşlerim; Çiğdem Halim, Kezban Çetin Genç ve Aynur Kuş'a şükranlarımı sunarım. Ayrıca hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Mustafa Çiğdem, çocuklarım Selim Çetin Çiğdem ve Ahmet Âlim Çiğdem'e varlıkları ile beni çok mutlu ettikleri ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Hülya Çetin Çiğdem

## II. ÖZET

Orak hücre hastalığı (OHH), dünyada sık görülen genetik hematolojik hastalıklardandır. Hemoglobin S dünyada ve Türkiye’de en sık görülen anormal hemoglobin proteini. Türkiye’de taşıyıcılığı %0,6’dır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her 13 Afrika kökenli Amerikalıdan biri orak hücre taşıyıcısı olarak doğuyor. Yapılan çalışmalarda 25 hidroksi (OH) vitamin D eksikliğinin ve avasküler nekrozun ve böbrek yetmezliğinin orak hücre hastalarında topluma kıyasla daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak sebep sonuç ilişkisi ile ilgili yeterli veriye ulaşılamamıştır. Bu çalışmada; birçok komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi düşük olan bu hastalarda, topluma kıyasla sık görülen avasküler nekroz (AVN) ve böbrek yetmezliğinin; yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri, 25 (OH) vitamin D, parathormon (PTH) ve elektrolitler ile ilişkisi sorgulandı. Ayrıca, AVN’nin OHH’de hemoliz nedeniyle yükselen laktat dehidrogenaz ile ilişkisi ve eritrosit transfüzyonları ve etkisiz eritropoez sonucu yükselen ferritin düzeyleri ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya vaka grubunda 187 orak hücre hastası ve kontrol grubu olarak 63 sağlıklı kişi dahil edildi. Bu iki grup arasında PTH ve potasyum düzeyi farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vaka grubunda ferritin, laktatdehidrogenaz, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, fosfor ve magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemoglobin, 25 (OH) vitamin D, kreatinin, kalsiyum ve sodyum düzeyleri, yaş ve ortalama trombosit hacmi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Avasküler nekrozu olan 72 orak hücre hastası ile avasküler nekrozu olmayan 115 orak hücre hastası arasındaki; yaş ve cinsiyet durumları, ferritin, laktatdehidrogenaz, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve platelet düzeyleri, ortalama trombosit hacmi, 25 (OH) vitamin D, parathormon (PTH), kreatinin, fosfor, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve sodyum düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak sorgulandı. Sonuçta, iki grup arasında ferritin düzeyi ve yaş anlamlı olarak yüksek bulundu. Cinsiyet farkı ise anlamsız bulundu. Ferritin ve yaş ile logistik regresyon analizi yapıldığında ise, sadece yaşın artışı ile AVN riskinin arttığı ( her bir yaş için AVN riskinin %1.198 oranında artış gösterdiği ) tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Orak Hücre Hastalığı, Avasküler Nekroz, Böbrek Yetmezliği, 25 (OH) vitamin D eksikliği.

## ABSTRACT

Sickle cell disease is one of most common genetic hematologic diseases. Hemoglobin S is the most common abnormal hemoglobin protein in Turkey and in the World. Sickle cell trait prevalence in Turkey is 0.6%. According to the United States data one of each thirteen Afro-american is sickle cell trait. According to the works done in this subject, 25 hydroxy (OH) vitamin D deficiency, avascular necrosis (AVN), and renal failure is found more common in sickle cell patients than healthy population. But, adequate data for cause and result relationship are not reached. In this study, the relationships between avascular necrosis and renal failure, that are seen more often within these patients, which have low life quality due to several complications compared to the healthy population, and age, gender, hematologic parameters, 25 (OH) vitamin D, parathormon (PTH), calcium, sodium, magnesium, potassium, and phosphate values were examined. Besides, the relationships between avascular necrosis and lactate dehydrogenase, which increases with hemolysis in sickle cell disease, and ferritin levels, which increases with erithrosit transfusions and ineffective erythropoiesis, were analysed.

187 sickle cell patients and 63 healthy people as control group are included in this study. The difference PTH and potassium values between these groups were not found statistically significant. Levels of ferritin, lactate dehydrogenase, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet, phosphate and magnesium in sickle cell patient group were significantly higher than the control group. Hemoglobin, 25 (OH) vitamin D, creatinin, calcium and sodium levels, age and mean trombocyte volume values were significantly lower than the control group.

The differences of age, gender, lactate dehydrogenase, hemoglobin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet levels, mean trombocyte volume, 25 (OH) vitamin D, PTH, creatinin, phosphate, magnesium, calcium, and sodium values between 72 sickle cell patients with avascular necrosis, and 115 sickle cell patients without avascular necrosis were examined statistically. As a result, ferritin level and age of the both groups were found significantly high. There were no differences between genders. The results of logistic regression analysis of ferritin and age show that AVN risk increases with age (AVN risk increases 1.198% for each age).

**Key words:** Sickle Cell Disease, Avascular Necrosis, Renal Failure, 25 hydroxy vitamin D

### III. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKÜR.....	i
II. ÖZET .....	iii
III. ABSTRACT.....	iv
IV. İÇİNDEKİLER .....	v
V. KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
VI. ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
VII. TABLOLAR DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 ORAK HÜCRE HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Hemoglobinopatiler .....	3
2.1.2. Anormal Hemoglobinlerin Ayırımı .....	7
2.1.3. Orak Hücre Sendromları.....	9
2.1.3.1. Orak Hücre Karakteri Hb AS.....	9
2.1.3.2. Orak Hücre – Talasemi birlikteliği .....	9
2.1.3.3. Orak Hücre – Hemoglobin E Hastalığı .....	10
2.1.3.4. Hemoglobin SC Hastalığı .....	11
2.1.3.5. Orak Hücre – Hemoglobin D Hastalığı.....	13
2.1.3.6. Orak Hücre – Hemoglobin O Arab Hastalığı.....	14
2.1.4. Tarihçe .....	14
2.1.5. Epidemiyoloji.....	15
2.1.6. Patofizyoloji.....	15
2.1.7. Genetik.....	18
2.2 BAZI KLİNİK BULGULAR.....	19
2.2.1. Krizler .....	21
2.2.1.1. Vazookluzif Kriz.....	21
2.2.1.2. Aplastik Kriz.....	22
2.2.1.3. Sekestrasyon Krizi .....	22
2.2.1.4. Hemolitik Kriz .....	23
2.2.2. Büyüme Geriliği .....	23

2.2.3.Kemik ve Eklem Etkileri .....	23
2.2.3.1.Avasküler Nekroz .....	24
2.2 .4.Genitoüriner Sistem Etkileri .....	35
2.2.4.1.Böbrek Hasarı .....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	53
3.1.Hastalar ve Çalışma Planı .....	53
3.2.Verilerin Toplanması ve Veri Güvenliği .....	53
3.3.İstatistiksel Analiz .....	54
4. BULGULAR .....	55
5. TARTIŞMA .....	60
6. SONUÇLAR .....	67
7. ÖNERİLER .....	68
8. KAYNAKLAR .....	69
9. ÖZGEÇMİŞ .....	83



## IV. KISALTMALAR DİZİNİ

AGN:	Akut Göğüs Sendromu
AVN:	Avasküler Nekroz
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
Ca:	Kalsiyum
Fe:	Demir
FSGS:	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hgb:	Hemoglobin
HbF:	Fetal Hemoglobin
HbSS:	Homozigot Orak Hücre Hastası
HbS $\alpha$ :	Hemoglobin S alfa
HbS $\beta$ :	Hemoglobin S beta
IL:	İnterlökin
K:	Potasyum
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
Kf:	Glomerüler Ultrafiltrasyon Katsayısı
KIM-1:	Böbrek Hasar Molekülü-1
LDH:	Laktik Dehidrogenaz
MKÜTF:	Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mg:	Magnezyum
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
Na:	Sodyum
NAG:	N-Asetil-Beta-D-Glukozaminidaz
NGAL:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NO:	Nitrik Oksit
OHH:	Orak Hücre Hastalığı
OHT:	Orak Hücre Taşıyıcılığı
P:	Fosfor
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT:	Platelet

PHT: Pulmoner hipertansiyon  
RTA: Renal Tübüler Asidoz  
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği



## V. ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1;</b> Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi.....	4
<b>Şekil 2.2;</b> HbSC içeren eritrositlerin elektron mikroskopik görüntüsü.....	12
<b>Şekil 2.3;</b> HbC içeren eritrositlerin, invivo ortamda gözlenen kristalleri.....	13
<b>Şekil 2.4;</b> Orak Hücre Hastalığında Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü.....	17
<b>Şekil 2.5;</b> Orak hücreli anemide değişik yaşlarda görülen komplikasyonlar.....	20
<b>Şekil 2.6;</b> Femur başı avasküler nekrozundaki ilk radyolojik bulgu.....	28
<b>Şekil 2.7;</b> AP grafi bulgusu; nekrotik alanı çevreleyen sklerotik alan.....	28
<b>Şekil 2.8;</b> Sol kalça ekleminde semptomatik osteonekroz görüntüsü.....	29
<b>Şekil 2.9;</b> Hilal bulgusu (crescent sign).....	29
<b>Şekil 2.10;</b> İlerlemiş osteonekroz bulguları.....	30
<b>Şekil 2.11;</b> Sağ kalça ekleminde semptomatik osteonekroz görüntüsü .....	33
<b>Şekil 2.12;</b> Demarkasyon hattı görüntüsü .....	33
<b>Şekil 2.13;</b> Femur başının MRG görüntüsü.....	34
<b>Şekil 2.14;</b> Orak Hücre Nefropatisi Patogenezi Kilit Elemanları.....	40
<b>Şekil 4.1;</b> AVN ile yaş arasındaki ilişki ve grafisi .....	58
<b>Şekil 4.2;</b> AVN ile ferritin arasındaki ilişki ve grafisi.....	58

## VI. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1;</b> İnsan Hemoglobinlerinin, Fetus Ve Erişkindeki Tipi Ve Miktarı .....	3
<b>Tablo 2.2;</b> Normal Ve Orak Hücre Hastalarındaki Hemoglobin Tiplerinin Karşılaştırılması	4
<b>Tablo 2.3;</b> Orak Hücre Hastalığı İlişkili Hematolojik Değişkenler Ve HbS-B Talasemi Sendromları.....	10
<b>Tablo 2.4;</b> Bazı Orak Hücre Sendromların Klinik Özellikleri.....	19
<b>Tablo 2.5;</b> Femur Başı Avasküler Nekrozun Etyolojik Sınıflaması .....	26
<b>Tablo 2.6;</b> Ficat Evreleme Sistemi .....	31
<b>Tablo 2.7;</b> Femur Başı Avasküler Nekroz İçin Steinberg Sınıflandırma Sistemi.....	32
<b>Tablo 4 .1;</b> Vaka- Kontrol İstatistik Analizi.....	56
<b>Tablo 4.2;</b> AVN; İstatistik Analizi .....	57
<b>Tablo 4.3;</b> AVN- Cinsiyet; İstatistiksel Analizi .....	59

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobinopatiler, dünyada en sık karşılaşılan tek gen hastalıklarındandır. Bunlardan orak hücre hastalığı (OHH), dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve ataları Sahra-altı Afrika'dan gelen kişiler arasında özellikle yaygındır. Diğer sık görüldüğü yerler; İspanyolca konuşan Batı Amerika yarımküre bölgeleri (Güney Amerika, Karayipler ve Orta Amerika), Suudi Arabistan, Hindistan ve Türkiye, Yunanistan ve İtalya gibi Akdeniz ülkeleridir. Türkiye'de ise Akdeniz kıyı şeridi bölgesinde görülme sıklığı yüksektir. OHH otozomal resesif geçişli, birçok sistemi etkileyen bir kan hastalığıdır. OHH'de hemoglobin (Hb) proteininin yapısı sağlıklı bireylerden farklı olarak, anormal bir Hb tipi olan mutant Hemoglobin S (HbS) proteindir. Bu protein, oksijenli ortamda görevini normal olarak yapabilirken, düşük oksijenli ortamda kırmızı kan hücrelerinin orak veya yay şeklinde tanımlanan hal almasına neden olur. Bu eritrositler, küçük damarlarda kümelenerek tıkanıklığa ve sonuçta dolaşımın akışkanlığının bozulmasına neden olmaktadır. Damar tıkanıklığına bağlı gelişen iskemi sonucunda da, tekrarlayan ağrılı krizlere ve organlarda hasar ve fonksiyon kaybı gelişmesine neden olmaktadır (1-3). Diğer taraftan tedavi amacıyla uygulanan kan transfüzyonları bu hastaların doku ve organlarında demir birikimine yol açmakta ve bu nedenle de organlar etkilenmekte ve fonksiyonları bozulmaktadır (1, 4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde bu hastaların ortalama yaşam süresi 39 yaş olarak bildirilmiştir (5, 6).

OHH'de sık görülen 25 (OH) vitamin D eksikliği son yıllarda bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır. 25 (OH) vitamin D eksikliğinin <20 ng / ml olarak tanımlanması halinde, OHH popülasyonlarındaki yaygınlık tahminleri %56,4 ile %96,4 arasında değişmektedir (7). 25 (OH) vitamin D eksikliğinin OHH'deki etkilerinin diğer komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmalıdır.

Avasküler nekroz (AVN); kemiğin canlı elemanlarının ortadan kalkması ile zamanla çeşitli evrelerden geçerek, kalçanın dejeneratif artrit ile sonuçlanan bir

süreçtir. Özellikle femur başı avasküler nekrozunun OHH'de geliştiği iyi bilinir. Bu durum önemli bir morbidite nedeni olmasının yanısıra sağlık harcamalarının da artışına neden olur. Ancak bu komplikasyonun klinik belirtileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile ilgili, tedaviyi yönlendirecek yeni verilere ihtiyaç vardır.

Böbrek yetmezliği OHH'de yaşam kalitesini düşüren, hemodiyaliz ihtiyacı doğuran, bu nedenlerle de morbidite ve mortaliteye önemli katkıları olan komplikasyonlardandır.

Tüm bu nedenlerle, hastanemize başvuran orak hücre hastalarından 25 (OH) vitamin D düzeyi çalışılmış hastaları çalışmamıza vaka grubu olarak dahil ettik. Bu hastaların yaşları, cinsiyetleri, hemogram parametreleri, ferritin düzeyleri, laktat dehidrogenaz düzeyleri, kreatinin düzeyleri, kalsiyum (Ca) düzeyleri, fosfor (P) düzeyleri, magnezyum (Mg) düzeyleri, sodyum (Na) düzeyleri, potasyum (K) düzeyleri, parathormon (PTH) düzeyleri eş zamanlı olarak tespit edildi. Ayrıca bu hastalarda avasküler nekroz ve böbrek yetmezliğinin var olup olmadığını eş zamanlı olarak taradık. OHH olanlardan oluşan vaka grubunu kontrol grubu ile karşılaştırmak amacı ile hastanemize başvuran sağlıklı kişilerden PTH düzeyine bakılan hastaları temel alarak vaka grubundaki parametreleri sağlıklı grupta da taradık. Amacımız aradaki farkların tespitinin orak hücre hastalarındaki komplikasyonların risk faktörlerinin tespitine yardımcı olabilmesi idi. Ayrıca avasküler nekroz olan ve olmayan orak hücre hastalarını da kendi aralarında çalıştığımız parametreler açısından farklılıklarını istatistiksel olarak anlamlılığını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Orak Hücre Hastalığı

#### 2.1.1. Hemoglobinopatiler

Hemoglobin, eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğinde olmasını sağlayan, temel görevi dokulara oksijen sunmak ve ortaya çıkan karbondioksiti akciğerlere taşımak olan eritrosit içerisinde yer alan bir metalloproteindir. Normal erişkin bir insanda hemoglobinin %95-97'sini meydana getiren HbA molekülü, yapısında iki alfa ( $\alpha$ ) ve iki de beta ( $\beta$ ) globin zinciri ( $\alpha_2\beta_2$ ) bulunduran tetramer yapıdadır (8-10). Fetal hayat ve yenidoğanın major hemoglobini olan HbF ( $2\alpha_2\gamma_2$ ) ise iki alfa ( $\alpha$ ) ve iki gama ( $\gamma$ ) zincirinden meydana gelmekte olup, fetal hayat boyunca HbF düzeyi yüksek seyreder. Doğumdan sonra eritrosit içindeki HbF düzeyi düşerken yerine Hb A düzeyi yükselir (8-10). Normal erişkin insanda  $\beta$ HbF düzeyi %1'in altındadır. Yapısında iki alfa ve iki delta ( $\lambda$ ) zinciri bulunan HbA2 ( $2\alpha_2\lambda$ ) normal erişkinde %2-3 oranında bulunur. Embriyonik hayatın erken dönemlerinde sentezlenen Hb Gower [Hb Gower I ( $\zeta_2\epsilon_2$ ) ve Gower II ( $\alpha_2\epsilon_2$ )] ve Hb Portland'ın [Portland I ( $\zeta_2\gamma_2$ ) ve Portland II ( $\zeta_2\beta_2$ )] yapısında yer alan alfa benzer zinciri zeta ( $\zeta$ ), beta benzer zincirleri ise epsilon ( $\epsilon$ ) ve gama ( $\gamma$ ) dır (11, 12). İnsan hemoglobinlerinin, fetus ve erişkindeki tipi ve miktarı Tablo 2. 1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1:** İnsan hemoglobinlerinin, fetus ve erişkindeki tipi ve miktarı

	Hemoglobin	Yapısal Formülü
Erişkin	HbA	$\alpha_2\beta_2$ (%97)
	HbA2	$\alpha_2\lambda_2$ (%1,5-3.2)
	HbF	$\alpha_2\gamma_2$ (%0,5-1)
Fetal	HbF	$\alpha_2\gamma_2$
	HbA	$\alpha_2\beta_2$
Embriyonik	Hb-Gower 1	$\zeta_2\epsilon_2$
	Hb-Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$
	Hb-Portland 1	$\zeta_2\gamma_2$
	Hb-Portland 2	$\zeta_2\beta_2$

Hemoglobinin yapısında bulunan globin zincirlerinin yapılarındaki aminoasit değişikliği ile anormal hemoglobinler, Hb varyantları veya hemoglobinopatiler oluşur. Bu değişim pek çoğunun fonksiyonunu değiştirmediği gibi klinik bir semptom da göstermemektedir. Bazı anormal hemoglobinler ise yapısal özelliklerine bağlı olarak polimerleşme (HbS), kristallenme (HbC) veya dayanıksız olmaları nedeniyle hemolitik anemiye neden olurlar. Oksijen affinitesinde artış gösteren anormal hemoglobinler eritropoezi arttırırken, afinitede azalmaya neden olanlar ise siyanoz ile kendini gösterir (13). Normal ve orak hücre hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması Tablo 2.2'de verilmiştir.(14)

**Tablo 2.2:** Normal ve orak hücre hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması

Fenotip	Hemoglobin Tipi	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	96- 98	2 $\alpha$ 2 $\beta$
	HbF	0.5- 0.8	2 $\alpha$ 2 $\gamma$
	HbA2	1.5- 3.2	2 $\alpha$ 2 $\delta$
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	Hb A: 60- 65	2 $\alpha$ 1 $\beta$ 1 $\beta$ s
		Hb S: 35- 40	
		Hb F: 2- 20	
		Hb A2: 2- 4	
Orak hücre anemisi	HbSS	Hb S: 80- 90	2 $\alpha$ 2 $\beta$ s
		Hb F: 2- 20	
		Hb A2: 2- 4	
		Hb A: yok	
Çift heterozigot orak hücre hastalığı	HbSC	HbS:%45-50	2 $\alpha$ 1 $\beta$ s1 $\beta$
		HbC:%45-50	
		HbA2: %1-4	
		HbF:%1	

Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenirler. En sık rastlanılanlar talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarıdır (yapısal hemoglobinopatiler). OHH'nin talasemiler ile birleşik formları da bulunur (10, 15, 16). Bazı hemoglobin varyantları da talasemik fenotip göstermektedirler. Normal hemoglobin zincirlerindeki aminoasitlerdeki yer değişikliği, çeşitli füzyon ve mutasyonlarla ortaya çıkan anormal hemoglobinler Türkiye'de  $\beta$ -talasemi'den sonra en sık görülen hemoglobinopatilerdir.



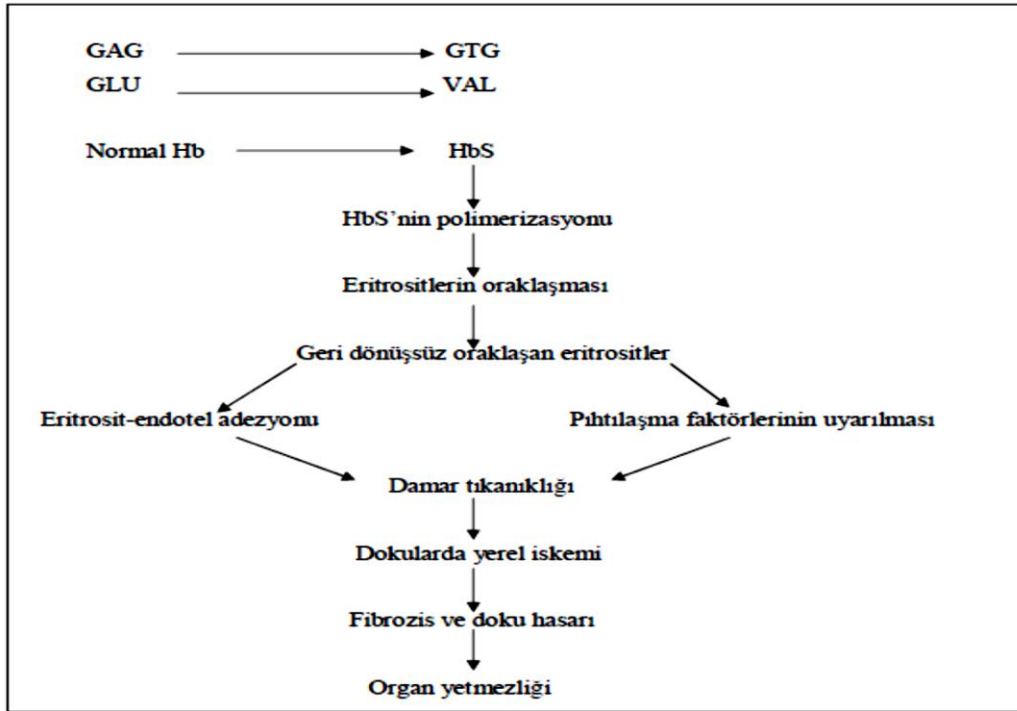
Yapısal özelliklerine göre bir veya iki aminoasit değişimi, aminoasit eklenmesi veya çıkarılması ya da iki farklı polipeptidin birleşmesiyle meydana gelen hibrid zincirler (füzyon Hb) şeklindedir. Günümüzde total anormal Hb varyant sayısının 909'a ulaştığı belirtilmiştir. Bunlardan 277 tanesi alfa, 471 tanesi beta, 73 tanesi gama, 42 tanesi delta, 29 tanesi iki aminoasit değişimi aynı zincirde, 18 tanesi füzyon, 18 tanesi uzamış zincir ve 39 tanesinde delesyon, insertion veya delesyon/insertionun birlikte bulunduğu gösterilmiştir. Alfa, beta, gamma veya delta zincirlerindeki aminoasitlerde yer değişikliği, çeşitli füzyon ve mutasyonlar sonucu ortaya çıkan anormal hemoglobinlerin dünyadaki dağılımı coğrafi bölgeler ve etnik gruplara göre değişmektedir. Milyonlarca insanın etkilendiği anormal hemoglobinlerden en yaygın olanları S, C, D-Punjab ve E'dir. Sık görülen HbS'nin Afrika kıtasındaki bazı yörelerde dağılımı %40-50 civarındadır. Anormal hemoglobin varyantlarından 33 tanesi ülkemizde gözlenmiş olup bunlardan 7 tanesi ilk olarak Türklere gösterilmiştir. Ülkemizde belirlenen anormal hemoglobinlerden en önemlisi HbS olup, daha az oranda HbD Los Angeles ve HbO Arab görülmektedir. HbC ise birkaç vakada gösterilmiş, diğer anormal hemoglobinler ise çok az sayıda olguda tanımlanmıştır (17).

HbS ( $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$ ) dünyada en sık görülen ve ilk belirlenen anormal Hb varyantı olup, klinik açıdan çok önemlidir. OHH, dünyada görülen hemoglobinopatiler arasında ilk sırada olup, 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalık resesif olarak kalıtılan, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan  $\beta$  globin gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Orak hücre anemisine neden olan Hb S molekülü globin zincirindeki bir aminoasit değişimiyle ortaya çıkmakta ve  $\beta$  globin geninin 6. pozisyonundaki A $\rightarrow$ T dönüşümü ile (GAG $\rightarrow$ GTG) glutamik asit yerine valin geçmektedir. Bu aminoasit değişikliği ile oluşan HbS'nin deoksijenize durumda çözünürlüğü azalarak eritrositler içinde çökmesi sonucu oraklaşma meydana gelmektedir. Bu mutasyonun homozigot olduğu bireylerde (HbSS), bulgular yaşamın altıncı ayından sonra ortaya çıkmaktadır (18).

HbSS- $\alpha$  talasemi, HbS $\beta$  talasemi, HbSC ve HbSD hastalığı gibi anormal hemoglobin varyantları karakteristik bir coğrafi dağılım gösterirler. En sık Afrika'da ve bu kıtadan göç eden siyahların yaşadığı ülkelerde, daha az sıklıkla Akdeniz

Ülkeleri, Suudi Arabistan ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde gözlenir. Ülkemizin güneyinde yer alan Çukurova bölgesinde (Antakya, Adana ve İçel) OHH taşıyıcılık prevalansı %25 olarak tespit edilmiş olup, taşıyıcılık oranı bazı köy ve kasabalarda %44'e kadar ulaşmaktadır. Bu hastalığı taşıyanlar asemptomatik olup AT mutasyonu bakımından heterozigot (HbAS) olarak bilinmektedir. Taşıyıcılar Hb elektroforezi ile kolayca teşhis edilebilir (2). Orak hücre taşıyıcılığında HbA ve HbS birlikte bulunur. Ancak HbA oranı her zaman HbS'den fazladır. Taşıyıcılarda klinik veya hemotolojik herhangi bir bulgu yoktur veya çok hafiftir. Ancak ciddi hipoksi oluşturan koşullarda, vazooklusiv komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Prenatal tanı için, orak hücre hastaları ve taşıyıcıları elektroforez ile belirlendikten sonra taşıyıcıların evlenmesi durumunda gebeliğin 10-12. haftasında DNA analizi yapılarak hasta çocukların doğmasının önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

OHH'de orta derecede normositik, normokromik bir anemi olur. Hemoglobinin konsantrasyonu genellikle 5-9 g/dl (ortalama 7.5g/dl) arasındadır. Periferik yaymada tipik olarak hedef hücreler, poikilositoz, orak hücreler, ovalositler, çekirdekli eritrositler ve Howell-Jolly cisimcikleri görülür. Retikülosit sayısı %5-15 arasındadır. Klinik olarak, ciddi hemolitik hastalık tablosu ile seyreder. Orak hücre hastalığında oluşan HbSS, oksijen basıncı azaldığında, yeterli düzeyde çözünemez ve polimerize olur. Sonuçta rijid eritrositler oluşur. Hastalarda görülen klinik bulgular, eritrositlerin deformabilite özelliğinin kaybolması, rijit hal alması ve yıkılması yanı sıra; oraklaşan eritrositlerin oluşturduğu tıkanıklıklar sonucu oluşan iskeminin neden olduğu değişikliklerle karakterizedir. Klinik bulgular kısmında, hastalığın seyri hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir. Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi Şekil 2.1'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.1;** Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi.

Canatan D. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu İstanbul 2006'dan alınmıştır.

HbS heterozigot durumunda (Hb AS veya orak hücre karakteri), normal Hb A ile veya diğer  $\beta$  zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle (Hb SD, Hb SC, Hb SE hastalığı), beta talasemi, fetal hemoglobinin herediter persistansı (HPFH) ve alfa talasemi ile birlikte bulunabilir (12, 19).

### 2.1.2. Anormal Hemoglobinlerin Ayırımı

Anormal hemoglobinleri, diğerlerinden ayırabilmek için değişik Hb elektroforez yöntemleri kullanılabilir ancak kesin ayırım yüksek performans likid kromatografi tekniği (HPLC) ile yapılabilir. Kolon kromatografisi ile aynı prensibe dayanan reverse faz HPLC ile globin zincir ayırımı mümkün olmaktadır. Hemoglobinopati programında katyon değiştirici HPLC kullanılır. Hemoglobinopati programında Hb F, Ao, A2/E, D, S ve C'ler için belirlenen pencereler ile retansiyon zamanı kullanılır. Retansiyon markerında 7 hemoglobin yer alır. Bunlar; A, F, S, C, D, E ve A2 (5). Her örnek analizinden sonra kromatogram kopyası otomatik olarak yazdırılır. Anstabil hemoglobin varyantları elektroforezde az görülür veya hiç

görülmebilir. DNA analizi ile bu varyantlar belirlenebilirler. Moleküler kusur polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temeline dayalı DNA analiz yöntemleri ile tespit edilir (13).

Hemoglobin Elektrofrezisi, genel olarak, bir çözelti içerisindeki elektrik yüklü partiküllerin elektriksel alanda göç ettirilerek ayrıştırılması prensibine dayanan bir analiz yöntemidir. Yüklü moleküller, çözelti içerisinde ortamın pH'sına bağlı olarak değişmek üzere (+) veya (-) elektrik yüklü birer partikül olarak davranırlar. Elektriksel alanda (+) yüklü partiküller katoda (negatif yüklü elektrot), (-) yüklü olanlar ise anoda (pozitif yüklü elektrot) doğru göç ederler. Ayrıştırılmak istenen örneğin uygulandığı ve üzerinde veya içerisinde göç ettiği ortam olarak kağıt, nişasta, agar, poliakrilamid jelleri ve sellüloz asetat membranı kullanılır. Nişasta jelinin hazırlanışı diğerlerine göre zor olması nedeniyle günümüzde kullanımı yaygın değildir. Agaroz jel elektrofrezisi destekleyici ortam olarak bileşenleri agaroz ve agaropektin olan agarın kullanıldığı kullanışlı bir yöntemdir. Sellüloz asetat elektrofrezisinin avantajı ise ayrıştırma hızının yüksek oluşu ve şeffaflaştırılan membranların uzun süre saklanabilmesidir. Normal erişkinde sellüloz asetat üzerinde ( pH 8,6; 9,1) yapılan elektrofrezde %98 oranında HbA gözlenir. HbF %1'in altında olduğu için görülmez. Aplikasyon noktasına yakın bölgede eritrosit membran artıkları ve karbonik anhidraz eser halde izlenebilir. Bu kısımda göç eden HbA2 eser miktarda bulunur. Kordon kanı ve yenidoğan örneklerinde ise HbA'nın hemen yanında (katodik tarafta) HbF gözlenir. Orak hücre taşıyıcılarında HbA yanısıra HbA2 ile HbF arasında göç eden HbS bandı görülür. Hastalarda ise HbA gözlenmez, bantların büyük kısmı HbS olup değişik oranda HbF bulunmaktadır. Alfa talasemi olgularında kordon kanı incelenmesinde HbA'dan daha hızlı göç eden (daha anodik) Hb Bart's izlenir. Bu Hemoglobin 4 $\gamma$  globin zincirinden oluşmuştur. Yetişkin hastalarda ise 4  $\beta$  globin zincirden oluşan HbH izlenebilir. HbH, HbA'dan daha hızlı olup elektrofrezde HbA'nın önünde görülür. Kolayca denatüre oldukları için elektrofrezde az miktarda veya bekletilmiş kan örneklerinde hiç görülmeyebilir.

HbC ve HbE selüloz asetat elektrofrezde HbA2 ile aynı yerde göç ederler. HbS, HbD, HbG aynı yerde bant verirler. HbS ile diğerlerinin ayrımı oraklaşma testi ile yapılabilir. Alkali pH'da hemoglobin molekülü negatif yüklüdür ve elektriksel

ortamda anoda doğru göç eder. Yüzey yük değişikliği olan yapısal varyantlar ise farklı göç ederler. Poliakrilamid jel elektroforezinde elektroforetik ayırımı bileşiklerin farklı büyüklükleri ile sağlanır, elektrik yüklerinin önemi daha azdır. Büyük bileşikler göç sırasında küçük olanlara göre daha fazla polimerde tutulurlar ve daha yavaş göç ederler. Mevcut yöntemlerle, hata olarak kabul edilen ve tariflenmeyi bekleyen, yeni anormal Hb moleküllerinin olabileceği unutulmamalıdır (13).

### **2.1.3. Orak Hücre Sendromları**

#### **2.1.3.1.Orak Hücre Karakteri Hb AS**

Elektroforezde HbA/HbS oranı 60/40'dır. OR geçer, eritrosit yaşam ömrü normaldir, kliniği en hafif tiptir. Kan sayımı ve periferik yayma normaldir. Morbiditesi nadirdir. Tanısı elektroforezde Hb A ve Hb S gösterilmesi ile konulur. Hb S miktarı her zaman Hb A miktarından düşüktür. Farklı olarak Hb S-β+ talasemide Hb S miktarı, Hb A miktarını aşar. İyi klinik olması nedeni ile tedavi gerekmez. Büyüme ve yaşam beklentisi normaldir. Üriner sistem enfeksiyonu ve venöz tromboz riskinde artış gösterilmiştir (20, 21).

#### **2.1.3.2. Orak Hücre – Talasemi birlikteliği**

Beta talasemi ile orak hücre hastalığı çeşitli Hb oranları ile görülebilir. Hb S-β+ talasemi de Hb A yüzdesine göre alt gruplara ayrılır: Tip I'de %3-6, tip II'de %8-15 ve tip III' de %20-25 (22). Hb S-β talasemi sendromları Hb oranları Tablo 2.3.'de gösterilmiştir (18).

**Tablo 2.3;** Orak hücre hastalığı ilişkili hematolojik değişkenler ve Hb S- $\beta$  talasemi sendromları.

Genotip	Hb (g/dl)	Hb A (%)	HbF (%)	HbA2 (%)	MCV (fL)	Retikülosit (%)
Hb SS	7.83	0	4.56	2.87	85.9	10.18
Hb S- $\beta$ 0 talasemi	8.85	0	5.86	5.02	69.3	7.2
Hb S- $\beta$ + talasemi, tip I	8.37	3-5	6.8	4.90	63.7	9.7
Hb S- $\beta$ + talasemi, tip II	10.8	8-14	5.2	4.68	70.0	6.6
Hb S- $\beta$ + talasemi, tip III	11.55	18-25	5.1	4.66	73.3	1.27
Hb S - HPFH	14.6	0	25.8	1.95	81.7	2.4

(HPFH: Herediter Hemoglobin F Persistansı)

Hastaların çoğu HbA düzeyi %3-30 oranında görülen  $\beta$ + fenotipindedir. Klinik hafiftir ve HbA miktarı ile ilişkilidir. Daha az görülen Hb S- $\beta$ 0 genotipindeki klinik belirtiler HbSS'dekilerin şiddetine benzerdir (19, 21). Alfa talasemi ile orak hücre hastalığı birlikteliği sık görülür. Klinik olarak HbSS ile benzerdir, anemi daha az şiddetlidir (19).

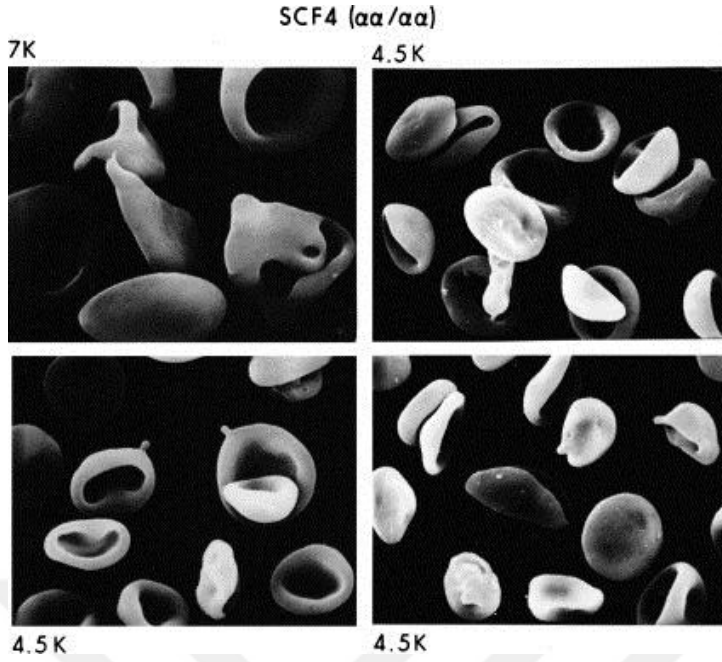
### 2.1.3.3. Orak Hücre – Hemoglobin E Hastalığı

Hb E ( $\beta$ 26: Glu $\rightarrow$ Lys), dünyada ikinci sıklıkla görülen Hb varyantıdır.  $\beta$ -globulin zincirinin 121. kodonunda glutamik asit yerine lizin gelmesi ile oluşur. Dünyadaki en önemli ve yaygın mutasyonlardandır (11, 23). Bu mutasyon m-RNA sentezlenirken anormalliğe neden olduğundan HbE olması gerekenden daha az sentezlenir. HbE hafif  $\beta$ -talasemi gibi ya da kronik transfüzyona bağımlı homozigot  $\beta$ - talasemiden ayırdedilemeyen değişken bir klinik seyir gösterebilir. Homozigot E hastalığında (HbEE), mikrositoz ve hipokromi belirgindir fakat anemi hafiftir. Splenomegali nadir ve eritrosit yaşam süresi normaldir. Klinik olarak  $\beta$  talasemi minöre benzer. HbE taşıyıcılarında, Hb'in %30-45'i HbE'dir. Taşıyıcılar asemptomatiktir ancak mikrositoz belirgindir (24, 25). Yeryüzünde yaklaşık 1

milyon homozigot ve 30 milyon heterozigot olgu bulunmakta ve bu olguların %80'i Güneydoğu Asya'da yaşamaktadır. Tayland'ın bazı yörelerinde bu oran %45'lere kadar çıkmaktadır (23). Birçok olguda ağır anemi, büyüme geriliği, bacak ülserleri, kemik deformitesi, enfeksiyona yatkınlık, demir yükü ve hipersplenizm görülür. Diğer Hb varyantlarından farklı olarak eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi gözlenir. Elektroforezde (pH 8,6) mobilitesi HbC'ye çok benzer olup kesin ayırım asit pH'da agar jel elektroforezi, HPLC ve mutasyon analizleri ile yapılmaktadır. Heterozigot olgular sessizdir. Klinik olarak, hafif anemi olsun ya da olmasın mikrositoz (MCV: 65 fl), ayrıca hafif eritrositoz gözlenir. Taşıyıcılarda Hb elektroforezinde %30-45 HbE bulunur. Homozigot olgularda ise belirgin mikrositoz (MCV: 55-65 fl) ve morfolojik değişimler (hedef hücreler, leptositoz) görülür. Anemi hafif seyreder.

#### **2.1.3.4. Hemoglobin SC Hastalığı**

Hb C'de,  $\beta$  zincirin N terminali 6. pozisyonundaki glutamik asit yerini lizin almıştır. ( $\beta 6$ : Glu→Lys), Hemoglobin C dünyada üçüncü sıklıkla gözlenen Hb varyantıdır. Karakteri (Hb AC), normal hemoglobin ile kalıtsal olarak kazanılmış heterozigot bir durumdur. Hemoglobin S ile kombine olan Hb SC hastalığı, orak hücre hastalıkları içinde tanımlanmıştır (26). HbSC elektron mikroskopik görüntüsü (Şekil 2.2) (27).

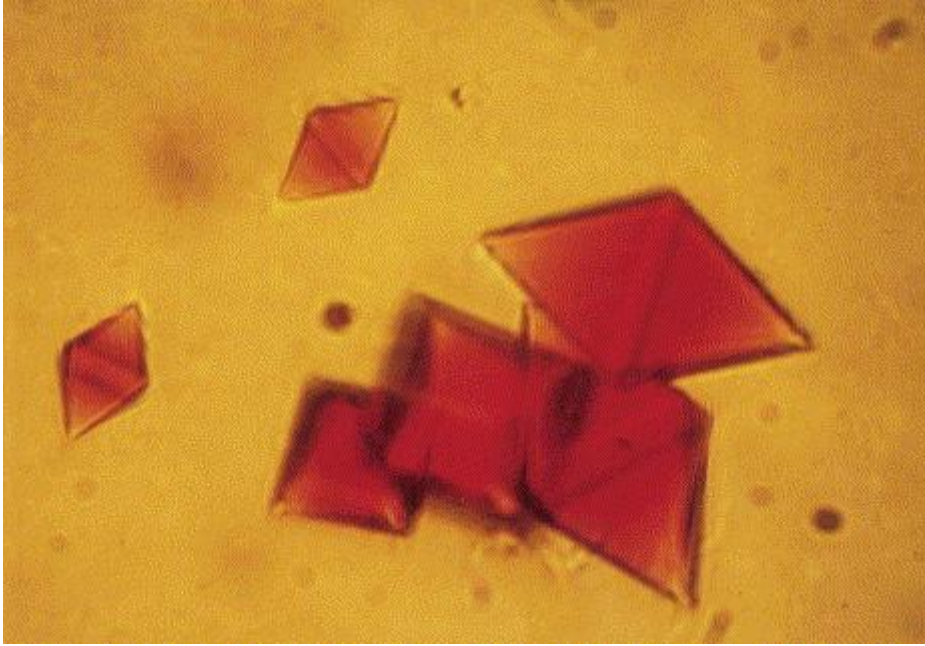


**Şekil 2.2;** HbSC içeren eritrositlerin elektron mikroskoipk görüntüsü.

Genetik olarak HbS ve HbC'yi eşit oranlarda içerir ancak fenotipik olarak, kliniği orta şiddetlidir. Hastalar dehidrate olduğunda HbS özelliği ön plana çıkar (27). HbSS'ye göre eritrositlerin ömrü daha uzundur bunu sonucunda anemi ve retikülositoz hafiftir. Periferik yaymada target hücreleri çok görülür. Katlanmış hücreler, orak hücreler, kristal içeren hücreler görülebilir (21). Splenomegali vardır ve splenik sekestrasyon riski erişkin yaşlara kadar kalabilir. Ağrılı krizler daha nadirdir, yaşam beklentisi daha uzundur (28). Osteonekroz, periferik retinopati, renal meduller karsinom sıklığı artmıştır (19, 21). Dolaşımında normalden daha rijid olan HbC içeren eritrositlerin parçalanması ile mikrosferosit oluşumu ve eritrositlerde HbC kristalleri görülür. HbSC hastasının kanının, 37 ° C'de 4 saat boyunca % 3 NaCl ile inkübasyonu sonrası, hücre içi HbC kristallerin oluşumu görülür (Şekil 2.3) (27). Batı Afrika kıyılarında taşıyıcılık oranı %25, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki siyah ırkta görülme oranı %3'tür. Heterozigotlarda klinik bulgu görülmez, Hb konsantrasyonu normal, eritrosit kitlesi ve yaşam süresi azalmış, retikülosit normaldir. Periferik yaymada %5-30 kadar hedef hücre, elektroforezde %30-40 HbC, %50-60 HbA saptanır. Hastaların kliniği hafiftir ve dalak boyutu hafif artmıştır.



Hastaların eritrositlerinin oksijene afinitesi düşük bulunmuştur. Hb düzeyleri 8-12 g/dl arasında olup, periferik yaymada hedef hücreleri ve özellikle eritrositlerin gece boyunca %3 sodyum kloridle inkübasyonu sonrasında eritrosit içinde HbC kristalleri görülür. Osmotik fragilite azalmıştır. HbC, elektroforetik tekniklerde (alkalen pH'da) HbA<sub>2</sub>, HbE ve HbO Arab ile aynı mobiliteye sahip olması nedeniyle ayrılamaz. Tam olarak ayırım kolon kromatografisi ve HPLC ile yapılır.



**Şekil 2.3;** HbC içeren eritrositlerin, invivo ortamda gözlenen kristalleri.

#### **2.1.3.5. Orak Hücre – Hemoglobin D Hastalığı**

HbD ( $\beta$ -121 Glu→Gln); HbS ile aynı elektroforetik özellikleri gösteren fakat çözünürlük özellikleri normale yakın olan hemoglobinlerdir. HbD Punjab HbD Los Angeles, HbD Philadelphia, olarak farklı Hb D tipleri tanımlanmıştır (11). Hindistan da Punjab Sih'lerinde %2-3 oranında görülürken İran, Amerikalı siyah ırkta ve nadiren beyaz ırkta gözlenir. Ülkemizde HbD nadir değildir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran %0,2 olarak bulunmuştur. Tamamen asemptomatik heterozigot şekli de tanımlanmıştır. Homozigot HbD hastalığı nadirdir, klinik seyri hafiftir. HbS/D Punjab/D Los Angeles hastalığı rölatif olarak şiddetli bir orak hücre

hastalığıdır (11, 29). HbSD'de orta düzeyde hemolitik anemi vardır, kliniği orak hücre anemisine benzer (21). pH 8,6'da elektroforetik mobilitesi HbS ile aynı olarak bulunmuştur. HbS' den ayırımı oraklaşma testi, asit pH'da yapılan agar jel elektroforezi, HPLC ve mutasyon analizleri ile yapılır. Taşıyıcılarda klinik, hematolojik ya da fizyolojik herhangi bir anomali gözlenmezken, homozigot olgularda orta derecede hemolitik anemi ve splenomegali vardır. Periferik yaymada hafif mikrositoz, poikilositoz, minimal hemoliz bulguları görülür. HbF ve HbA2 düzeyleri normaldir.

#### **2.1.3.6. Orak Hücre – Hemoglobin O Arab Hastalığı**

HbO Arap  $\beta$ -globulin zincirinin 121. kodonunda glutamik asit yerine lizin gelmesi ile oluşur. Bu hastalık HbSC'den daha şiddetlidir. Orta dereceli hemolitik anemi ile birlikte ve periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, orak hücreler görülür (19, 21). Amerika zencileri, Araplar, Sudanlılar, Bulgarlar gibi farklı etnik gruplarda ve Türk halkı ile Kıbrıs Türklerinde bildirilmiştir (16).

#### **2.1.4. Tarihçe**

Orak hücre hastalığı ilk kez 1910'da, Dr. James Herrick tarafından; tekrarlayan ağrı, anemi ve kanda orak şeklinde eritrositleri olan 20 yaşında bir hasta üzerinden tarif edilmiştir (16, 22). Orak hücre hastalığının temel patolojik verileri ve hemoglobin molekülü ile ilgisi ise 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlandı (30, 31). 1949'da ise Neel orak hücre hastalığının Mendel kurallarına uygunluğunu gösterdi. Pauling ve arkadaşları, HbS oluşumu ile sonuçlanan, hemoglobinin  $\beta$  zincirini kodlayan gende nokta mutasyonunu tespit ettiler. Ayrıca hastalarda ve taşıyıcılardaki anormal hemoglobin varlığını doğrudan göstermek için protein elektroforezini kullandılar. Ingram, 1957'de mutant HbS'nin moleküler temelini tanımladı ve  $\beta$  globülünün 6. kodonunda valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirdiğini bildirdi (19, 31). Yıllar sonra beta globin geni tanımlandığında hastalığın globin zincirinin 6. kodonundaki edeninin timin bazı ile yer değiştirmesine

neden olan mutasyon sonucu oluştuğu (GAG> GTG) gösterildi ve sonrasında hastalığın patogenezi için ayrıntılı çalışmalar başladı (32).

### **2.1.5. Epidemiyoloji**

Orak hücre mutasyonunun oluşması ve malaryaya karşı sağladığı koruma, hastalığın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür. Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika orak hücre hastalığının en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Heterozigot sıklığı yaklaşık %20'dir ancak bazı alanlarda %40'lara kadar çıkar. OHH İtalya'nın güney, Yunanistan'ın kuzey ve Türkiye'nin güney bölgelerini kapsayan Akdeniz çevresindeki ülkelerde, Sicilya, Orta Doğu ve Hindistan'da da yaygın olarak görülmektedir. Heryıl dünyada 250.000 bebeğin, Afrika'da ise her yıl ortalama 120.000 bebeğin OHH ile dünyaya geldiği düşünülmektedir. Afrika'da çocuk erken ölümlerinin %50-90'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir (33-35). Amerika Birleşik Devletlerinde yeni doğan siyahî bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı %8-10 iken; Batı Afrika'da oran %25-30'a kadar çıkmaktadır. Türkiye genelinde orak hücre taşıyıcılığı sıklığı % 0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır (36). Akdeniz Bölgesinde, Arapça konuşan ve Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta hemoglobinin S sıklığı %9,6'ya kadar yükselmektedir. Halen ülkemizde 1000 civarında hasta daha çok Akdeniz Bölgesi ve Ege Bölgesinde yaşamaktadır (36). Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da %10, Antakya'da %10,5, Mersin'de %13,6 ve ülkemizdeki toplam orak hücre hastalığı olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir (37). Ayrıca hastalığın Antalya'da %2,5, Diyarbakır'da %0,5, Muğla'da %0,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (38).

### **2.1.6. Patofizyoloji**

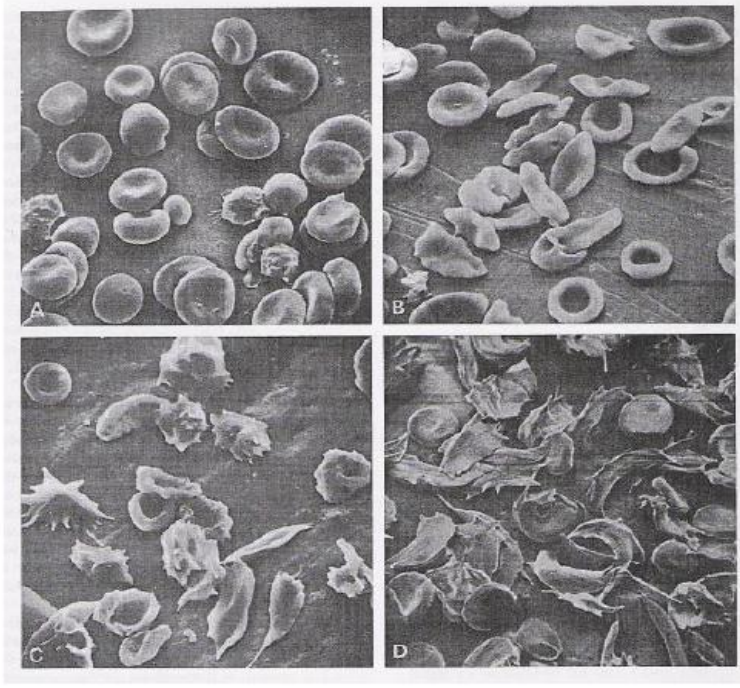
Orak hücre hemoglobini HbS'nin elektroforetik "mobilitesi" farklıdır. Hemoglobinin yapısındaki bu değişiklik moleküler denge ve çözünürlüğünde büyük değişikliğe yol açar (39, 40). Deoksi durumundaki Hb S polimerize olur,

eriyebilirliği azalır, buna karşın akışkanlığı azalır (41). Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 g/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelir. Bu jel polarize ışıkta incelendiğinde kkk, mekik şeklinde, rijit cisimler olarak görülür. Bunlara taktoid denir (39, 40).

Orak hücre hemoglobininin likid ve solid 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 (41). Oraklaşmış hücreler kk kapillerleri geçmek için gerekli olan şekil değiştirme yeteneğini kaybederler (39, 40). Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır.

Bunlar; parsiyel oksijen basıncında azalma, İnfeksiyonlar, dehidratasyon, alkol, aşırı fiziksel egzersiz, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, ateş, kan yoğunluğunda artma, hemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, CO<sub>2</sub>'nin artması, yüksek HbS, düşük HbF miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin artmasıdır (15, 22)

Orak hücre hastalığındaki klinik belirtilerin çoğunluğu kan akışkanlığının azalması ile ilgilidir. Kanın akışkanlığının azalması, eritrosit zarının katılığı, hemoglobinin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin düzeyinin artışı gibi etmenlerle artmaktadır. Oraklaşmış hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Bu durgunluk dokuda oksijen doygunluğunun düşmesine ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngünün devamına neden olur (39, 40). Tekrarlayan veya uzamış oraklaşma, eritrosit membranını ilerleyici olarak hasarlar ki bu orak hücre hastalığı patofizyolojisinde primer önemi olan bir olaydır (19). Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma elektron mikroskop görünümleri şekil 2.4.'de gösterilmiştir.



**Şekil 2. 4;** Orak hücre hastalığında eritrositlerin elektron mikroskobik görünümü.

Wang WC. Wintrobe's Clinical Hematology. 2009'dan alınmıştır.

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında 1 tane mikrosferosit ve 3 adet lökosit 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 yarım ay şeklindeki eritrositler.

Sonuçta dalak, kemik iliği ve plasentada doku enfarktleri ve fibroz görülür. Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3'ü makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Total hücre yıkımının 1/3'ü ise damar içinde olmaktadır. Oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapiller damarlardan oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz gerçekleşir (39, 40).

Hemoliz mekanizması: Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde hem de damar dışında yıkıma uğrar. Damar dışındaki hemoliz HbS'nin dayanıklı olmamasına ve tekrarlayan oraklaşmanın hücrenin duvarında oksidatif hasarlanmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır. Çeşitli etkiler altında oluşan ve oldukça rijit oraklaşmış hücreler damar dışı bölgede, özellikle de dalakta yıkıma uğrar. Bu da

eritrositlerin kısa ömürlü olmalarının nedenidir ve aneminin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Artmış serbest plazma hemoglobin düzeyleri hemolizin yaklaşık 1/3'ünün damar içinde olduğunu düşündürmektedir. Akut hemolitik kriz sonrası serum haptoglobulin düzeyi düşer ve normale dönmesi için en azından bir hafta gibi bir süre gerektirir. Damar içi hemolizin bir mekanizması da hücrenin kompleman aracılığı ile oluşabilecek yıkıma karşı savunmasız bırakılmasıdır. Diğer bir mekanizma ise hücrelerin kırılma potansiyelindeki artışa bağlı hemolizin hızlanmasıdır.

İmmün yetmezlik mekanizması: Orak hücre hastalığında dalak işlevlerinde bozulma ve serumda makrofajların yutma aktivitesindeki azalma özellikle çocukluk çağında streptokokkus pnömoni infeksiyonuna olan yatkınlığı artırır. Dalak işlevlerinde bozulma dalak nekrozundan çok önce başlar. Hemoliz oranı ne kadar fazla ise dalak işlevlerindeki kayıp da o kadar erken olur.

### **2.1.7. Genetik**

Orak hücre hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Orak hücre hastalığının genetik bir hastalık olduğunun keşfi 1917 yılında bir orak hücreli çocuğun babasında orak hücrelerin gösterilmesi ve homozigot kalıtım olabileceğinin düşünülmesi hastaların hem anne hem babalarında orak hücrelerin gösterilmesi ile olmuştur (42, 43). Homozigot orak hücre geni olan, HbSS olgularında klinik bulgular belirgin olarak görülür, heterozigot orak hücre geni olan HbAS olan orak hücre taşıyıcılarında ise komplikasyon ortaya çıkmamış ise bulgu görülmez (44).

Hastalık tek gen hastalığıdır. Yukarıda söz edildiği gibi hastalık patogenezi oluşturulan HbS, normal HbA'dan, beta-globin genindeki 6. amino asit olan glutamik asit yerine valinin geçmesi veya glutamik asidi kodlayan 11. kromozomun kısa kolunda bulunan GAG (guanin, adenin, guanin) nükleotid dizisinde A-T (adenin ile timinin) yer değiştirmesi sonucu GTG (guanin, timin, guanin)'ye dönüşmesi ile oluşur (45, 46).

Eğer  $\beta$  globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de GAG-GTG şeklinde mutasyona uğrarsa, bu hastalarda, normal  $\beta$  zinciri yani HbA hiç yoktur ve homozigot olurlar (HbSS). Allel genlerden biri normal tek gen mutant ise bu hastalar

heterozigot (HbAS) yani taşıyıcı olurlar ve HbS oranları % 20-40 civarındadır. Orak hücre geni taşıyan kişilerde diğer hemoglobinopati genlerinin de olması sonucu HbS geninin heterozigot kombinasyonların gelişebileceğinden giriş kısmında söz edilmiştir (19, 21). Orak hücre hastalığı tek gen hastalığı olmasına karşın, ortaya çıkan klinik özelliklerinin oldukça değişken olması nedeni ile hastalığın genetik polimorfizm bakış açısıyla görülüp değerlendirilmesi gerektiği fikri ortaya çıkmıştır. Çünkü hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan klinik bulgular ya da yan etkilerin Hb S geni dışında bazı genetik kusurlar ile ilişkisi tanımlanmaktadır. Çalışmalarda osteonekrozun MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz), venöz trombozun Faktor V R485K, bilirubin seviyelerinin UDP glukotranferaz-1, inmenin birçok gen ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (47, 48).

## 2.2 Bazı Klinik Bulgular

Normal eritrositin yaşam ömrü ortalama 120 gün iken, oraklaşmış hücrelerin ortalama yaşam süresi 17 gündür ve böylelikle orak hücre hastalarında anemi görülür. Anemiyle beraber birçok klinik bulgu da görülmektedir. Aneminin şiddeti en fazla HbS-β° talasemisinde. Orak hücreli anemi (HbSS) hastalarında hemoliz ve düşük düzeydeki eritropoetin de anemiye katkıda bulunur (16). Hastalığın değişik formlarında klinik özellikler Tablo 2.3'de gösterilmiştir(39).

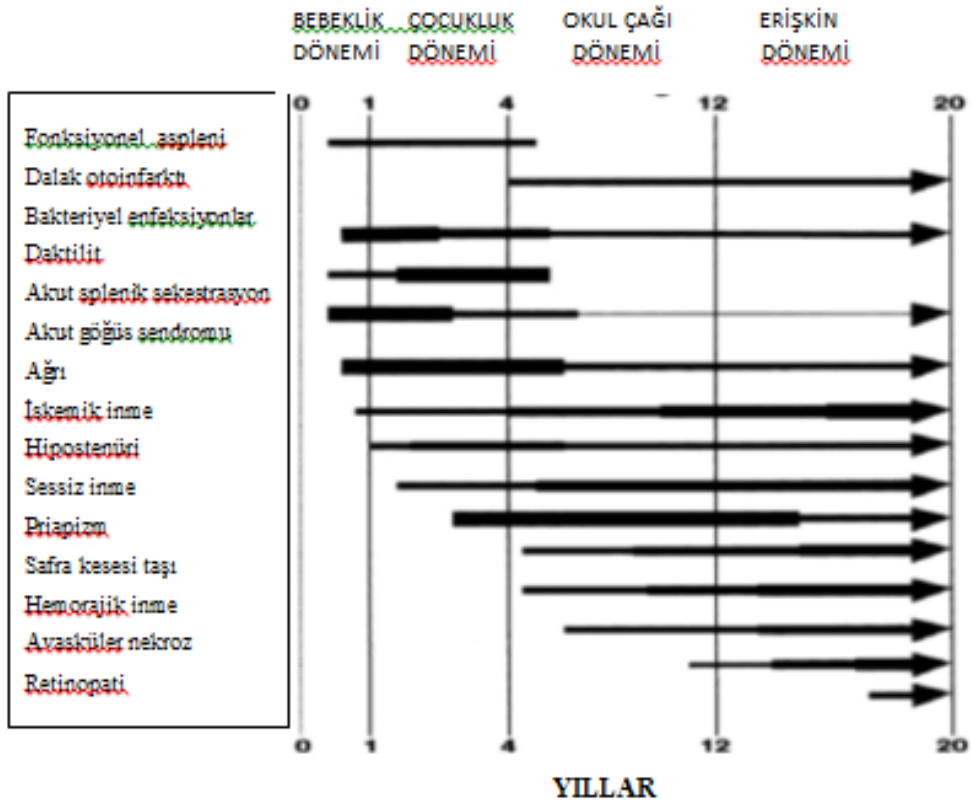
**Tablo 2.4;** Bazı orak hücre sendromlarının klinik özellikleri.

Genetik	Klinik Tablo	Hgb Düzeyi (g/dl)
HbAS	Yok, Nadiren ağrısız hematüri	Normal
HbSS	Vazooklüziv krizlerle beraber dalak, beyin, kemik iliği, böbrek, akciğer infarktı, aseptik kemik ve eklem nekrozları, safra taşları, priapizm, ayak bileği ülserleri	7- 10
S/β° talasemi	Vazooklüziv krizler, aseptik kemik ve eklem nekrozları	7- 10
S/β+ talasemi	Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu	10- 14
Hb SC	Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu	10- 14

Yenidoğan, hayatının ilk 8-10 haftasında, eritrositlerdeki yüksek fetal Hb düzeyi ile korunur. Hb F düzeyi azaldıkça orak hücre hastalığı'nın kliniği ortaya çıkar ve 10-12 hafta ile bir yaş arasında klinik bulgular belirgin olur (11).

Ayrıca hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar, akut göğüs sendromu, avasküler nekroz, daktilitis, iskemik strok, hemorajik strok, bakteriyel enfeksiyonlar, priapizm gibi yaşa göre dağılımları farklılık göstermektedir. Orak hücreli anemi hastalarında komplikasyonlarının yıllara göre dağılımı şekil 2.5'te gösterilmiştir.

### YAŞA GÖRE ORAK HÜCRE KOMPLİKASYONLARI



Şekil 2.5; Orak hücreli anemide değişik yaşlarda görülen komplikasyonlar  
(Current Problems Pediatric and Adolescent Health Care 2006;36:346-376)



### **2.2.1. Krizler**

Orak hücre hastaları hayatları boyunca çeşitli faktörlerle tetiklenen, çoğunlukla ani başlayan ve ciddi mortaliteye sahip hastalığa özgü krizler ile seyreder. Bunlar; sekestrasyon krizi, aplastik kriz, ağrılı kriz (vazokluziv kriz), hemolitik kriz olarak adlandırılır. Krizlerin tanı ve tedavisi, hastaların düzenli takibi ve koruyucu tedavi uygulanması durumunda daha iyi sonuçlanmaktadır

#### **2.2.1.1. Vazookluzif Kriz;**

Vazookluzif kriz, diğer bir deyişle ağrılı krizler genellikle orak hücre hastalarının ilk semptomudur ve yeni doğan dönemi sonrasında en yaygın semptomdur (49). Ağrılı kriz, orak hücre hastalarında damarların obstrüksiyonuna bağlı olarak doku hipoksisi ve bu bölgede lokalize ağrı ve hasarın bulunduğu yere göre yansıyan ağrı ile seyreden klinik durumdur. Damarların obstrüksiyonu oraklaşmış eritrositler, plazma faktörleri, endotel ve lökositler arası etkileşim sonucu olur. Krizler sırasında transferrin, alfa-1 glikoprotein, C reaktif protein gibi akut faz reaktanlarında, LDH, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , Substans-P gibi sitokin düzeylerinde artış tespit edilebilir (8, 22). Tipik belirti şiddetli ağrılardır ve en sık karın, sternum, kostalar, femur, lomber vertebra bölgelerinde görülür. Ağrıya infeksiyonun eşlik etmediği ateş de eşlik edebilir. Çocuklarda el-ayak sendromu şeklinde ortaya çıkabilir. Serebral damarlarda vazookluzif kriz sonucu stroke gelişebilir. Orak hücre hastalarında her ağrının vazookluzif kriz olmadığı unutulmamalı, diğer ağrı nedenleri de atlanmamalıdır (11, 49).

Vazookluzif kriz sıklığı hastalarda farklılık göstermektedir. Çoğu hastada bir infeksiyonu takiben başlar, dehidratasyon, stres, menstruasyon, alkol alımı, soğuk ile de presipite olabilir. Hamilelikte ağrılı kriz sıklığı artmıştır. 19-39 yaşları arasında en sık görülür, 19 yaşın üstünde görülmesi mortalite riskini artırmıştır. Yılda üç ve daha fazlası hastaneye yatış gerektiren ağrılı kriz olması hastalığın komplikasyonunun fazla olduğunu gösterir ve yaşam süresini kısaltır (8, 22). Bir çalışmada orak hücre hastalarının yıllık ağrılı kriz sayısı hastaların üçte birinde 6'dan fazla, üçte birinde 2-6 arasında, üçte birinde ise nadiren olarak gösterilmiştir (21, 50).

Tedavide hastalara parenteral veya oral hidrasyon yapılmalı, hastalar sıcak tutulmalı, presipite eden faktör tedavi edilmelidir. Düşük akım nazal oksijen tedavisi de gerekli hastalara verilebilir (11).

#### **2.2.1.2.Aplastik Kriz**

Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Aplastik krizin karakteristik özellikleri arasında kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinin ve retikülosit sayısında azalma ile birlikte hemogloblin düzeylerinde ani düşüş yer alır. Aplastik krizlerde tipik olarak önce ateş, üst respiratuar ve gastrointestinal semptomlar olur. Eritropoezisin azalması genellikle enfeksiyonlarla ilişkilidir. Parvovirüs B19 enfeksiyonları aplastik krizlerin en önemli sebebidir ve geniş ilik nekrozu yapabilir. Yetişkinlerde antikor olması nedeni ile parvovirus enfeksiyonu ve aplastik kriz nadirdir. Parvovirüs; orak hücre hastalığı olmayan çocuklarda ekzantematöz raş ve ateşli hafif bir hastalık kliniği oluştururken, orak hücre hastalığı olanlarda ani hemogloblin düşüşü yapar ve eritropoezisi durdurabilir. Retikülositopeni parvovirus ile temastan sonra 5-10 gün arası olur, sonrasında retikülositoz olur ve düzelmeye başlar (19, 51, 52). Diğer geçici aplazi nedeni olan enfeksiyon etkenleri salmonella, streptokokus pnömonia, ebstein barr virusüdür. Diğer eritrosit yapım azlığı nedenleri; fazla inhale oksijen tedavisi, megaloblastik kriz olarak adlandırılan fetal folik asit eksikliğidir. Tedavisi retikülositoz yeniden başlayana kadar eritrosit transfüzyonudur (11, 21).

#### **2.2.1.3.Sekestrasyon Krizi**

Eritrositlerin aniden dalakta birikmesi buna bağlı olarak aneminin aniden derinleşmesi ile görülen bir krizdir. Şiddetli olgularda hipovolemik şok ve kardiyovasküler hasar görülebilir (53). Hemogloblin düşüşü 3 g/dl'nin üstünde ve hemogloblin düzeyi 6 g/dl'nin altında olabilir. Daha çok bebek ve küçük çocuklarda görülür, ilk 10 yaşta ölümlerin %10-15 inden splenik sekestrasyon krizleri sorumlu saptanmıştır. Bir çalışmada, 10 yıl takip edilen orak hücreli çocukların %30'unda splenik sekestrasyon krizi tespit edilmiş ve bu hastaların %30'unda krizin fatal sonuçlandığı saptanmıştır (54). HbSC veya orak hücre  $\beta$ -talasemisi olan erişkin

hastalarda splenomegali görülebilir (15, 55). Tedavide; eritrosit transfüzyonu uygulanır. Yüzde elli hastada splenik sekestrasyon tekrarladığı için splenektomi önerilmektedir (11).

#### **2.2.1.4.Hemolitik Kriz**

Orak hücre hastalarında görülen hemolitik kriz sırasında anemide ani derinleşme, indirekt bilirubin, laktat dehidrogenaz ve retikülosit düzeylerinde artış görülür. Hemolitik krizler nadirdir. Orak hücre hastalığındaki bu anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı da gelişebileceğinden ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Böbrek yetmezliğinde gelişen anemide eritropoetin yapımının yetersiz olması, hemolizin düzeltilmesini zorlaştırır. Bu nedenle tedavide hidroksiüre ve/veya rekombinant insan eritropoetini kullanılmalıdır.

Ayrıca Orak hücre hastalığı ile birlikte görülebilen glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği de hemolitik krize neden olabilir (11, 56). Ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

#### **2.2.2.Büyüme Geriliği**

Büyüme geriliği, orak hücrenin, boydan çok vücut ağırlığını etkileyen ve kadın ile erkek arasında belirgin bir fark olmayan komplikasyonudur. Genellikle erişkin döneminde normal boya ulaşılır. Puberte gecikebilir ancak geç adolesan dönemde yetişkin boya ulaşılır ancak normalin altında seyreder (16, 57).

#### **2.2.3.Kemik ve Eklem Etkileri**

Orak hücre krizi sırasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle hassasiyet dışında muayene bulgusu yoktur. Hastada ağrılı kemik lokalizasyonunda ciltte hiperemi, ısı artışı ve şişlik olması selülit veya osteomyelit gibi infeksiyonları düşündürmelidir. Kronik hemolitik anemi, eritroblastik hiperplazi ile meduller alanın genişlemesi, trabeküler paternin azalması ve korteksin

incelmesine sebep olur. Kemik ağrısı periost reaksiyonu sonucu olabilir ve direkt grafilerde, kemik iliği infarkt alanlarını gösteren düzensiz osteoskleroz alanları görülebilir. Kemik infarkt alanına nükleus pulpozusun basısı, sanki vertebra cismi içine bozuk para itilmiş gibi basamak benzeri çökmelerle sonuçlanabilir. Direkt grafide “balık ağzı” görüntüsü büyük ölçüde orak hücre hastalığını işaret eder (58).

Çocukluk döneminde görülen daktilit ise hastalığın en erken belirtilerinden biridir (el-ayak sendromu). Bu durum, periost inflamasyonu ile ilişkili kemik iliği nekrozuna bağlı oluşur. El ve ayakta ağrılı şişlikler, ısı artışı ve kızamıklık görülür. Direkt grafilerde lezyon tespit edilemeyebilir, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilir (44, 56). Ortamın soğuk olması, önemli bir kolaylaştırıcı faktördür. Çoğu atak 2 hafta içinde spontan olarak düzelir. Tedavide hidrasyon ve analjezi uygulanmalıdır (59).

Orak hücre hastalarını çoğunda femur ve humerus başlarında avasküler kemik nekrozu görülür, artmış interossöz basınçla ilgilidir ve MRG ile tanı konur. Avasküler nekroz, etyoloji, patogenezi ve tedavisine ayrı başlık altında tekrar değinilecektir.

Tedavisinde erken dönemde fizik tedavi ve artmış interossöz basıncı azaltmak için merkezi dekompresyon cerrahisi, ilerleyen dönemde ise eklem replasmanı yapılabilir. Kalça protezi yerleştirildikten sonraki 4-5 yıl sıklıkla ikinci bir kalça revizyonu gerekir. Osteomyelitten ayrımı dikkatli yapılmalıdır (19, 60).

Orak hücre hastalığında osteomyelit prevalansı %12 civarındadır, septik artrit de sık görülür. En sık etkenler salmonella, stafilokokkus aureus ve gram negatif enterik basillerdir. Orak hücre hastalığında kemik iliği infarktına bağlı oluşan yağ embolisi sonucu orak hücre hastalarında pulmoner emboli, akut göğüs sendromu ve bazı olgularda da ani ölüm görülebilir (59, 61).

### **2.2.3.1. Avasküler Nekroz**

Avasküler nekroz; uzun kemiklerin baş kısımlarını besleyen damarların tıkanması veya farklı nedenlerle, yeterli kan ulaşamaması sonucunda gelişen,

osteonekroza verilen isimdir. Örnek olarak, femur başı avasküler nekrozundan bahsedilecektir.

Femur başı avasküler nekrozu ilk olarak 1738 yılında, Alexander Munro tarafından tanımlanmıştır. Cruveilhier ise 1842 yılında femur başındaki deformitenin avaskülarite nedeniyle oluştuğunu tespit etmiştir (62). 1934 yılında, Plemister tarafından, hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisi, bugünküne yakın bir biçimde yeniden tanımlanmıştır (63). Femur başı avasküler nekrozu, bugünkü bilgilerimizle, kemiğin canlı elemanlarının, belirgin bir patoloji olmadan, ortadan kalkması ile ilerleyen, mekanik ve biyolojik faktörlerin etkisiyle femur başı kan dolaşımının bozulması sonucu zamanla çeşitli evrelerden geçerek, kalçanın dejeneratif artriyle sonuçlanan bir süreçtir. Etiyolojisinde birçok tıbbi durum ve birçok faktör sorumlu tutulmuştur, ancak travma dışındaki hiçbir neden bu patolojik fenomeni net bir biçimde açıklayamamıştır ve hastalığın etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu yüzden etyolojik faktörler, travmatik olan ve olmayan olarak iki temel gruba ayrılır. Etiyolojik sınıflama Tablo 2.5’de özetlenmiştir (64-71). Travmatik nedenlere bağlı olmayan femur başı avasküler nekrozunun patolojik gelişimi tam olarak aydınlanmamış olmakla beraber, steroid kullanımı, alkol kullanımı ve koagülasyon bozuklukları ve orak hücreli anemide ise avasküler nekroz arasında kesin bir ilişkinin var olduğuna dair kanıtlar vardır. Steroid kullanımının, yağ nekrozu, steroid vaskülit, osteoporotik kemikte kompresyon kırığına neden olduğu, alkol kullanımının ise yağ embolisine bağlı olarak femur başında avasküler nekroz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (72). Koagülasyon bozuklukları ve orak hücreli anemide ise femur başında gelişen venöz obstrüksiyon sonrasında, intraosseöz basıncın artması sonucu iskemi geliştiği ve sonrasında avasküler nekroz oluştuğu düşünülmektedir (73).

**Tablo2.5;** Femur başı avasküler nekrozun etyolojik sınıflaması

**A. Travmatik olan nedenler**

1. Femur boyun kırığı
2. Kalça çıkığı
3. Kalçanın crush yaralanması
4. Vasküler yaralanma
5. Kalça cerrahisi
6. Kalça manipülasyonu

**B. Travmatik olmayan nedenler**

1. Sistemik steroid kullanımı
2. Aşırı alkol kullanımı
3. Kontraseptif ilaç kullanımı
4. Gebelik
5. Hiperlipidemi
6. Caisson hastalığı
7. Dekompresyon hastalığı
8. Yüksek irtifada uzun süre kalmak
9. Organ transplantasyonu
10. Sigara kullanımı
11. Radyasyona maruz kalma
12. Koagülasyon sorunları ve hematolojik hastalıklar
  - a. Antitrombin III eksikliği
  - b. Protein C ve S eksikliği
  - c. Plasminojen aktivatör eksikliği
  - d. Hemofili
  - e. Polistemi
  - f. Orak hücreli anemi
13. Metabolik hastalıklar
  - a. Hiperparatroidizm
  - b. Gut hastalığı
  - c. Cushing hastalığı
14. Gastrointestinal sistem hastalıkları

- a. Pankreatit
- b. Kron hastalığı
- c. Ülseratif kolit

### C. İdyopatik

**Avasküler nekroz patogenezi;** Erken dönemde femur başının yük taşıyan alanının beslenmesini sağlayan superiyor retinaküler arterdeki kan akımında azalma, geç dönemde ise, ekstraosseöz superiyor retinaküler arterde tıkanıklık, spongiöz kemikte revaskülarizasyon ve subkondral kırılmanın olduğu bölgede ise damarlanmada azalma olduğu gösterilmiştir (74, 75). Retinaküler arterler kadar önemli olan bir diğer grup ise femur başındaki intraosseöz arterlerdir. Yapılan çalışmalar, nekrozun büyüklüğünün, tıkalı olan intraosseöz arter sayısı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (76). Bu çalışmalardan elde edilen bir diğer veri ise; femur başının antero-superiyorunu besleyen lateral epifizeal arterdeki tıkanıklığın sınırlı bir alanda nekroza neden olduğu, daha geniş nekroz alanlarının oluşması için ise inferiyor metafizeal arterin tutulması gerektiğidir. İntraosseöz kan akımının azalması parsiyel oksijen basıncını azaltarak osteosit nekrozuna neden olmaktadır (77, 78). Tüm bu veriler, femur başı dolaşımının son derece hassas ve kolaylıkla hasarlanabildiğini ve bunun nedeninin sıklıkla, intravasküler obstrüksiyon ve ekstravasküler bası olduğunu göstermektedir. Femur başındaki anoksiden 2-3 saat sonra osteosit nekrozu gerçekleşir ve nekrotik alanın etrafı fibröz tamir dokusu ile çevrelenir. Yeni üretilen canlı kemik, nekroze alandaki ölü kemiğin emilimi ile ölü trabeküllerin üzerinde bir tabaka oluşturur. Bu aşamada tamir işlemi kendini sınırlamakta ve canlı kemik, ölü kemiğin yerini tam olarak alamamaktadır. Subkondral bölgedeki bu yeni kemik oluşumu, nekroze kemiğin rezorbsiyonundan daha yavaş geliştiğinden net kemik kaybı, çökme ve subkondral kırıkla sonuçlanır ki bu olay, femur başında anoksi gelişiminden sonraki 2-4. haftaya denk gelir (79-81). Yani femur başındaki çökme ve eklem yüzü bozukluğuna neden olan şey, nekrozun kendisi değil, tamir aşamasında gerçekleşen kemik rezorbsiyonudur.

Femur başı avasküler nekrozun tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerinin başında direkt grafi gelir. Direkt grafi bulgularına göre, femur başında vasküler yetersizliğinin başladığı ilk birkaç günlük dönemde herhangi bir radyolojik değişiklik söz konusu değildir. Ancak aynı dönemde direkt grafi bulgusu olmayan hastada MRG ile nekroz bulgusu saptanabilir (Şekil 2.6). Ancak, subkondral skleroz gelişip, bu alanda kapiller revaskülarizasyonun oluşmasının ardından yeni gelişen kan damarlarının nekroze alana girmesiyle ilk radyolojik bulgu olan yaygın osteopeni ve sklerotik bir sınırla çevrelenmiş radyolüsen bir alan görüntülenir (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5). Subkondral alanda kemik rezorpsiyonunun gelişmesi ve skleroz (Şekil 2.6), subkondral kırık (Şekil 2.7) ve ardından da çökme görünümünün oluşmasına neden olur (Şekil 2.8) (82).

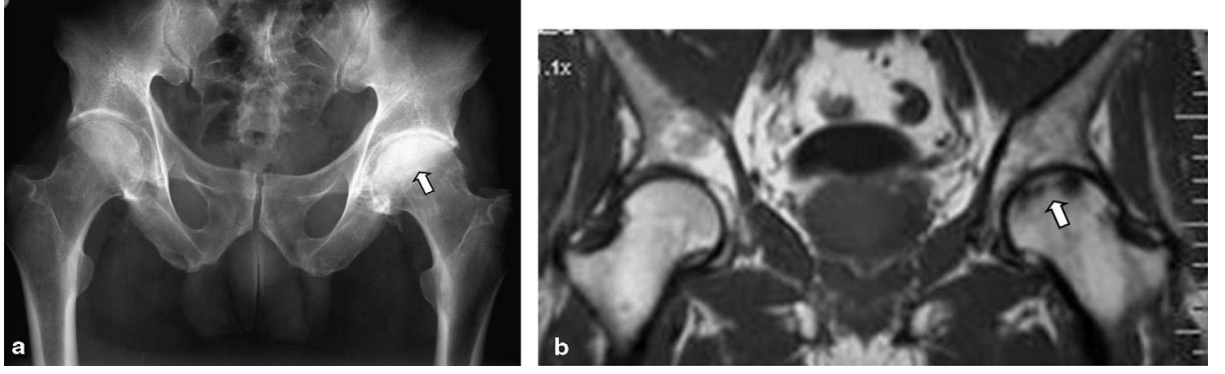


**Şekil 2.6;** Femur başı avasküler nekrozundaki ilk radyolojik bulgu.



**Şekil 2.7;** AP grafi bulgusu; nekrotik alanı çevreleyen sklerotik alan (82).  
(Son 3 aydır sağ kalça ağrısı olan, renal transplantlı genç erkek hasta.)



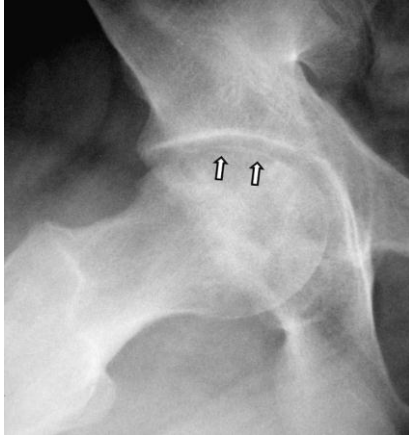


**Şekil 2.8;** Sol kalça ekleminde semptomatik osteonekrozu olan hasta.

(a)AP direkt grafide ayırt edilmesi güç olan subkondral skleroz (beyaz ok). Lezyonun gerçek sınırları tespit edilemiyor.

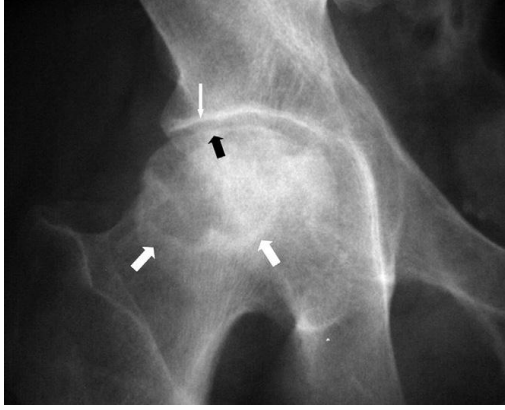
(b) Koronal kesit MR görüntüsünde nekroz etrafında bant işareti görülüyor (beyaz ok) (82).

Hilal bulgusu (crescent sign); çökmeye başlayan subkondral kemik ile eklem kıkırdağı arasına sızan eklem sıvısının neden olduğu patognomik bir bulgudur (Şekil 2.7).



**Şekil 2.9;** Hilal bulgusu (crescent sign), idiopatik osteonekrozlu hasta.

Kurbağa bacağı grafi sürüntüsü: subkondral kırığı temsil eden hilal bulgusu mevcut. Hastanın femur yüzey konturu bozulmamış (82).



**Şekil 2.10;** İlerlemiş osteonekroz bulguları; skleroz ile çevrelenmiş nekrotik alan (kalın beyaz oklar), segmental eklem çöküşü (black arrow) eklem aralığında daralma (ince okile işaretli) (82).

Her iki kalçanın ön-arka ve kurbağa bacağı pozisyonunda çekilen grafileri hastalığın tanısı açısından önemli olmakla birlikte, radyografik belirtilerin görülmesinin altı ay kadar gecikebileceği de bildirilmiştir. Bu klinik gözlem ve bilginin bulunması nedeniyle tanı amaçlı başka yöntemler araştırılmıştır. Direkt grafide lezyonun gösterilemediği dönemlerde, sintigrafi ve/veya MRG kullanılarak, femur başındaki tutulumun gösterilmesi mümkün olabilir (Şekil 2.9). Sintigrafinin özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. Ancak, nekrotik bölgede azalmış, onu çevreleyen alanda ise artmış aktivite tutulumu ile karakterize olan “cold in hot” görünümü karakteristiktir (82). Manyetik rezonans görüntüleme, femur başı avasküler nekrozu tanısında “altın standart” tanı yöntemidir. MRG’de femur başında subartiküler bölgede, düzensiz sınırla çevrelenmiş nekrotik bir alan (demarkasyon hattı) izlenir. Bu sınır hattı, T2 ağırlıklı görüntülerde, tipik “çift çizgi” (double line sign) bulgusunu oluşturur (Şekil 2.10). Dıştaki düşük sinyal intensitesi olan alan sklerotik kemiği, içteki yüksek sinyal intensitesi olan alan ise vaskülarize granülasyon dokusunu temsil eder (83). Öngörülebilir prognoz, hasta için en uygun tedavinin planlanmasının ilk basamağını oluşturur, radyolojik yöntemler ise hastalığın tanısı ve prognozunun öngörülmesi için kullanılır.

MRG tekniğinde ya da diğer görüntüleme tekniklerinde klinisyene en çok gerekli olan önemli bilgiler şunlardır:

1. Kollaps olmadan lezyonu belirleme
2. Nekrotik alanın büyüklüğü ve konumu
3. Lezyonda çökme var ise femur başı depresyon derecesi
4. İkincil osteoartrit ve asetabular tutulum olup olmadığı

Femur başının %30'undan fazlasının tutulduğu lezyonlarda prognoz kötüdür (84) (Şekil 2.12).

Ficat-Arlet sınıflaması halen en sık kullanılan sınıflama olup orijinal tarifi 3 evre olarak tariflenmiş daha sonra 4. evre eklenmiştir. Daha sonraki modifikasyonlarında 6 evreye çıkarılmıştır. Çoğu cerrah halen 4 evreli sistemi kullanmaktadır. Bu sınıflamaya klinik bulgular ve MRG bulguları da eklenmektedir (85).

**Tablo2.6;** Ficat evreleme sistemi (1985) (86)(86)(86)(86)(86)(85)

#### **Evre ve Radyolojik Bulgular**

Normal bulgular (sessiz kalça)

- I. Minör değişiklikler (hafif yamalı osteoporoz, trabeküler yapının bulanıklaşması, berraklığın kaybolması)
- II. Yaygın/fokal radyolojik değişiklikler (osteoporoz, Skleroz, kist)
- III. Subkondral çökme (hilal bulgusu), femur başının bölgesel düzleşmesi
- IV. Femur başında kırılmış kontur, kemik sekestrum, eklem aralığı normal
- V. Femur başının düzleşmiş konturu, daralmış eklem aralığı, femur başının çökmesi, asetabuler
- VI. Osteoartritik değişiklikler (86).

Steinberg sınıflaması: MRG'nin kullanıma girmesi ve erken evre tedavi modelitelerinin kullanılması ile Ficat-Arlet sınıflamasındaki eksiklikler, MRG yi kullanarak 7 evreden oluşan Steinberg sınıflaması ile giderilmeye çalışılmıştır. İlk 5 evre lezyon boyutu veya kollaps derecesine göre 3 alt gruba ayrılmış (87).

**Tablo2.7;** Femur başı avasküler nekroz için Steinberg sınıflandırma sistemi (87)

### **Evre ve Radyolojik Bulgular**

1. Normal veya tanısız olmayan radyografi, manyetik rezonans veya sintigrafi
2. Normal radyografi. Anormal sintigrafi veya sintigrafi
3. Anormal radyografi: Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler
4. 'Hilal bulgusu' oluşturan subkondral çökme.
5. Femur başında düzleşme
6. Asetabuler komponentin eşlik eden veya etmeyen eklem aralığı daralması
7. İleri dejeneratif değişiklikler

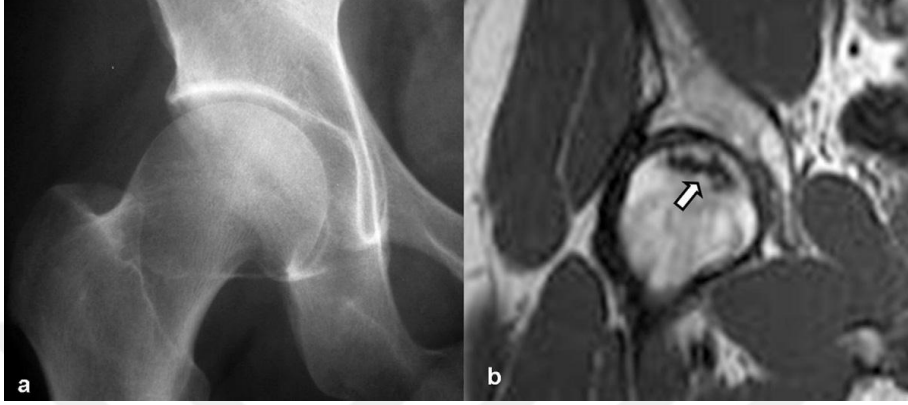
### **Evre, Derece ve Radyolojik Bulgular**

- I ve II..... A Radyografi ve MRG'de femur başı tutulumu <%15  
B %15-30  
C >%30
- III .....A Eklem yüzeyinin <%15 kadar subkondral çökme ('Hilal')  
B %15-30  
C >%30
- IV..... A Yüzeyin %15'i çökmüş ve <2 mm çökme  
B %15-30'a çökme veya 2-4 mm çökme  
C >%30 çökme veya >4 mm çökme
- V ..... A, B veya C Asetabuler tutulum

\* Tutulumun miktarı (boyutu) evrelendirilir; A: Hafif; B: Orta; C: Ciddi.

Radyografik bulgular erken evrelerde çok hassas değildir ancak evre 2 ve 3' de çok hassastır (88). Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi taraması, femur başı AVN'de %92 duyarlılık ve %78 özgünlüğe, sahiptir (89). SPECT MRG'nin kullanılmadığı veya sonuçlarının yeterli olmadığı durumlarda ona alternatif olarak

kullanılır (89). SPECT hedef organda üç boyutlu radyoaktivite görüntüsü sağlar. Standart sintigrafiye oranla yüksek görüntü kontrastı nedeniyle lezyonların daha iyi görüntülenmesini ve yerleşim yerinin tespitini sağlar (90).

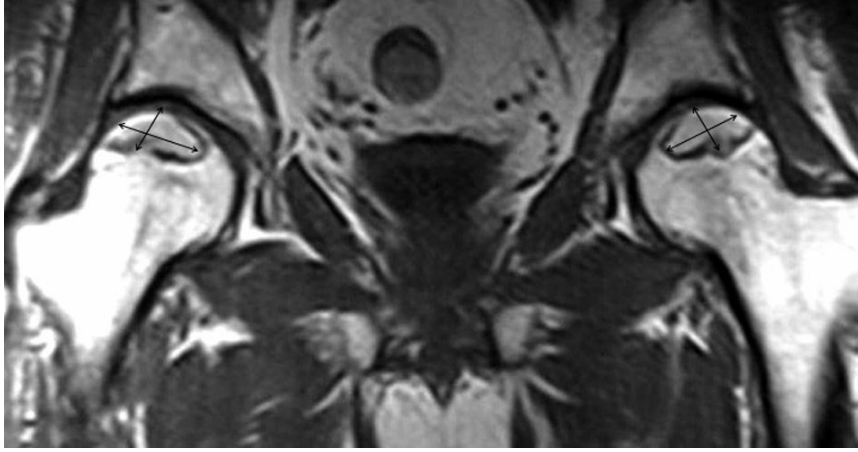


**Şekil 2.11;** Sağ kalça ekleminde semptomatik osteonekrozu olan genç bir hasta.

(a) asemptomatik sağ kalça AP direkt grafide dikkat çekici bir özellik yok. (b) coronal eksen MRG T1 sekansında tipik osteonekroz bulgusu olan band like (nekrozu çevreleyen düşük yoğunluklu sinyal içeren) görüntüsü mevcut (82)



**Şekil 2. 12;** Demarkasyon hattı örneği; çift çizgi işareti nekrotik alanın etrafını çevreleyen demarkasyon hattını ifade eder.



**Şekil 2. 13;** Femur başının MRG ile görüntülenmesi.

Femur başının %30'undan fazlasının tutulduğu lezyonlarda prognoz kötüdür (84).

**Aseptik Nekroz Tedavisi;** Orak hücre hastalarında görülen ve ciddi bir komplikasyon olan avasküler nekrozun standart bir tedavisi yoktur (91). Hedef; femurun anatomik yapısının korunmasıdır. Çözülmesi oldukça zor bir sorun olan femur başı avasküler nekrozunun tedavisinin planlanmasında hastanın yaşı, genel durumu, eşlik eden hastalıklarının olup olmaması gibi hastaya ait faktörler kadar, hastalığın evresi ile hastalıktan etkilenmiş olan segmentin yeri ve büyüklüğü gibi diğer önemli parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Femur başının osteonekrozdan korunması nekrotik kemiğin çökmenin engellenmesi ile olur. Cerrahi olmayan yaklaşımlar çok erken olgularda seçilebilir. Bu durumda dahi hastaların %80-90 'ında etkisiz olduğu gösterilmiştir (92, 93). Diğer konservatif tedavi seçenekleri; Hiperbarik oksijen, bifosfonatlar ve aspirindir (94). Yapılan bir metaanaliz çalışmada dekompresyon ve konservatif tedavilerin başarı oranları; Steinberg's sınıflamasına göre evre 1, 2 ve 3 de sırasıyla %61, %59, %25 olarak (95, 96) gösterildi. Üzerindeki tartışmalar halen sürmekle birlikte,

- a. Hastanın asemptomatik, direkt grafisinin normal, MRG'sinin pozitif olduğu durumlarda; takip ve/ veya ilaç tedavisi,
- b. Hastanın semptomatik, MRG'nin pozitif olduğu çökme öncesi dönemde; kor dekompresyon ve damarlı veya damarsız kemik grefti,

- c. Çökmenin 2 mm'den az olduğu durumlarda; damarlı kemik grefti veya osteotomi,
- d. Çökmenin 2 mm'den fazla olduğu durumlarda; femoral yüzey değiştirme girişimleri veya parsiyel artroplasti,
- e. Asetabuler tutulumun olduğu durumlarda; total kalça artroplastisi, sıklıkla tercih edilen ve uygulanan tedavi prosedürleridir.

## **2.2.4.Genitoüriner Sistem Etkileri**

### **2.2.4.1. Böbrek Hasarı**

OHH'lilerde ortalama yaşam süresi, böbrek dışı komplikasyonların yönetiminin gelişmesi ile artmış olmakla beraber, yaşa bağlı olarak oluşan böbrek yetmezliği OHH'de artmış mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur. En ağır formu olan HbSS renal bulgular açısından da en ağır kliniğe sahiptir. HBSC ve HbS $\beta$  + talasemi gibi birleşik durumlarda klinik bulgular daha hafiftir, orak hücre taşıyıcılığındaki heterozigot durumda ise en hafif formu görülür. 2010 yılında, yaklaşık 5,5 milyon yeni doğan orak hücre taşıyıcılığı ve 312.000 yenidoğan OHH ile doğmuştur (97). Önümüzdeki yıllarda sayıda ciddi artış beklenmekte, bu nedenle OHH'deki böbrek yetmezliğinin de önemi artmaktadır (98). Orak hücre hastalarında böbrekteki tüm fizyolojik süreçler etkilenir, sık ve kronik komplikasyonlara yol açabildiği gibi (örneğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması gibi) nadir görülen ve ölümcül olan (medüller karsinom gibi) komplikasyonlara da neden olabilir (99-113). Aşağıda orak hücre nefropatisinin karakteristik belirtileri ve yansımasını, bulguların çeşitliliği özetlenmiştir.

#### **1. Böbrekteki hemodinamik değişiklikler**

- Artmış renal kan akım hızı
- Artan renal plazma akış hızı
- Artan glomerüler filtrasyon hızı
- Azalmış renal vasküler rezistans
- Azalmış filtrasyon fraksiyonu
- Azalmış medüller perfüzyon

2. Böbrek ve glomerüler genişleme
3. Proksimal tübül hiperfonksiyon
  - Fosfat ve  $\beta$ 2-mikroglobulinin geri emiliminde artış.
  - Kreatinin ve ürik asit salgılanmasının artışı
  - Para-aminohippurate transportunun artışı.
4. Glomerulopatiler
  - Fokal segmentel glomeruloskleroz
  - Membranoproliferatif glomerulonefrit
  - Trombotik mikroanjyopati
  - Tübüllerde demir birikimi
5. Kronik tübülointerstisyel hastalık
6. Distal nefronlarda işlev bozukluğu
  - Azalmış idrar konsantrasyon yeteneği
  - Kısmi distal tübüler asidoz
  - Renal K atılımında bozulma
7. Akut renal hasara hassasiyette artış.
8. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ne ilerleme
9. Hematüri
10. Renal papiller nekroz
11. İdrar yolu infeksiyonuna duyarlılıkta artış.
12. Renal medüller karsinom

OHH'de renal tutulum, yaşamın herhangi bir döneminde oluşabilir. Hiperfiltrasyon, hipertrofi ve idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulması gibi belirtiler, erken bebeklik döneminde tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında mikroalbüminüri gözlemlenebilirken, hematüri ve akut böbrek yetmezliği her çağda görülebilir. Makroalbüminüri orta yetişkin çağın erken dönemlerine görülme eğilimindedir ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) nın gerilemesi ile birlikte gelişebilir. Daha sonraki on yıllarda GFR'nin giderek düşüşü ile KBY gelişimi ve SDBY'ye ilerleme görülür. Yaşa bağlı olarak gelişen böbrek sekelinin OHH'lilerde ortalama yaşam süresini kısalttığı bilinen bir gerçektir. OHH'lilerde, proteinüri ve düşük GFR artmış mortalite ile ilişkili risk faktörleridir (114-116). Bu hasta grubunda genel mortalitenin yaklaşık %16-18'i böbrek hastalığına atfedilir (117,



118). SDBY oluşan hemodiyaliz hastalarında mortalite, orak hücre hastalığı olanlarda, olmayanlara kıyasla birkaç kat daha yüksektir (119).

Hemoglobin S'in polimerasyonu, asidoz durumu (asidozda HbS'in oksijen affinitesi azalır), oksijen miktarı ve hemoglobin konsantrasyonu (eritrosit içinde hemoglobin konsantrasyonu) ile ilişkilidir. Orak eritrositler, endotel yüzeyine anormal derecede yüksek yapışma gösterirler. Bu özellikle stress durumunda, edinilen membran değişikliği ve retikülosit yüzeyindeki adezyon kuvvet reseptörleri nedeniyle oluşur. Bu da mikrovasküler geçişi yavaşlattığı ve deformasyon olayını tetikler (120, 121). Renal meduller ortam HbS in polimerize olmasına uygun bir ortamdır. Çünkü renal medulla hipoksik, asidotik ve hiperosmolardir. Bu nedenle eritrositler dehidrate olurlar. Ayrıca vasa rectadaki kısmen yavaş olan kan akımı nedeniyle eritrositlerin geçiş süresi uzar ve böylece polimerizasyon oluşumu artar. Sonuçta bu yavaş akım ile eritrositlerin endotele adezyonu artacaktır bu adezyon da stresi arttırabilir. OHH'de iskemi-reperfüzyon patobiyolojisi benzersizdir, genellikle mikrovasküler, multifokal ve tekrarlayan karakterde tıkanıklıklar görülür (122). Vasküler staz enfarktüse ilerleyebilen iskemiye neden olabilir. Tüm bu süreçler OHH'nin renal komplikasyonları ile ilişkilidir.

**OHH' de Böbrek Damar Hasarı;** Damar hastalığı fonksiyonel veya yapısal damar değişiklikleri ile oluşabilir. Orak hücre hastalığında renal hemodinamik değişiklikler orak hücre hastalığındaki renal vaskülopatinin varlığını belirler. Bu değişiklikler sistemik dolaşımdaki değişikliklere eşlik eder ve orak hücre nefropatisindeki belirtilerin çoğunun patogenezinde de rol oynar. Bir önceki incelemede belirtildiği gibi, OHH perfüzyon paradoksu ile karakterizedir. Sistemik dolaşım ve bir kısım bölgesel damar dolaşımı, hiperperfüzyon ile karakterize iken, HbS içeren eritrositlerce tıkanan yatakta, mikrosirkulasyon ile bölgesel hipoperfüzyon görülür (106).

Majör organ hasarı olmayan genç OHH' li hastalarda (genellikle erken otuzlu yaşlarda) plazma hacmi ve kardiyak output, sağlıklı kişilerden daha yüksektir ve sistemik kan basıncı sağlıklı kişilerinkinden daha düşüktür, sistemik vasküler direnç düşüktür. Sistemik olarak gelişen hiperperfüzyon, ayrıca bölgesel olarak, ön kol deri alanı, beyin ve böbrekte de görülür (106, 123).

Renal hiperperfüzyon ile renal medulladaki bölgesel hipoperfüzyon kombinasyonu OHH'li hastalardaki paradoks perfüzyona bir örnek teşkil eder (106). OHH'de artan renal plazma akımına artan renal kan akımı ve GFR eşlik eder (124, 125). Bu yüksek GFR yaş ilerledikçe ve KBY geliştikçe normale ve KBY ilerleyince de düşüşe geçer. Hiperfiltrasyon erken bebeklik döneminde görülebilir ve transgenomik fare modellerinde de gösterilmiştir (126, 127). Filtrasyon fraksiyonu, OHH hastalarında azalır, bu filtrasyon fraksiyonunu yüksek oranda yapan juxtameduller nefron seçici kaybını gösterebilir.

OHH'li hastanın nefron sayısının sağlıklı bireylerle aynı olduğunu varsayarsak OHH'li hastalarda artmış GFR, plazma akış hızı, trans kapiller hidrolük basınç gradiyenti, glomerüler ultrafiltrasyon katsayısı (Kf) ve plazma onkotik basıncı ile belirlenir (128). Renal hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon görülen genç orak hücre hastalarında fonksiyonel ölçümler ve matematiksel modelleme, hiperfiltrasyonun esas artışının glomerüler plazma akış hızı ve Kf artışından olduğunu gösteriyor, transkapiller hidrolük basınç gradyentindeki yükselmeler marjinal olarak belirleniyor (129). Aşağıda tartışıldığı gibi OHH'deki hemodinamik değişiklikler, orak hücre nefropatisindeki glomerüler hastalık patogenezinde büyük öneme sahiptir. Kf iki nedenle OHH ile ilgilidir. İlk olarak, Kf, toplam filtreleme yüzey alanı ve glomerüler hidrolük geçirgenliği ürünüdür; glomerüler hipertrofi OHH 'nin uzun vadeli bir özelliği olarak kabul edilmiştir ve artan Kf değeri artan filtreleme yüzey alanını yansıtır olabilir. İkincisi GFR 'nin normale gerilemesi ile albumnüri gelişmesi, GFR'nin KBY gelişimi ile normalin altında bir seviyeye gerilemesi, Kf' de ilerleyici bir azalmayı yansıtır (130).

Renal hiperperfüzyonun temeli henüz çözülmemiştir. Hiperperfüzyon HbA içeren RBC transfüzyonu ile hiperperfüzyon tersine dönmediğinden ve OHH dışındaki nedenlerden dolayı olan kronik anemiler genellikle böbrek hiperperfüzyonu ile ilişkili olmadığından, kolayca anemiye atfedilemez. Hiperperfüzyon muhtemelen vazodilatatör maddelerin aktivitesini yansıtır, çünkü özellikle renal vasküler rezistans azalmıştır. Bu vazodilatatör maddeler, prostaglandinleri içerir, OHH'li hastalarda, muhtemelen medüller iskemi nedeniyle üretimleri artar. Ayrıca, NO hiperperfüzyona ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, NO sentaz inhibitörleri ile renal vasküler

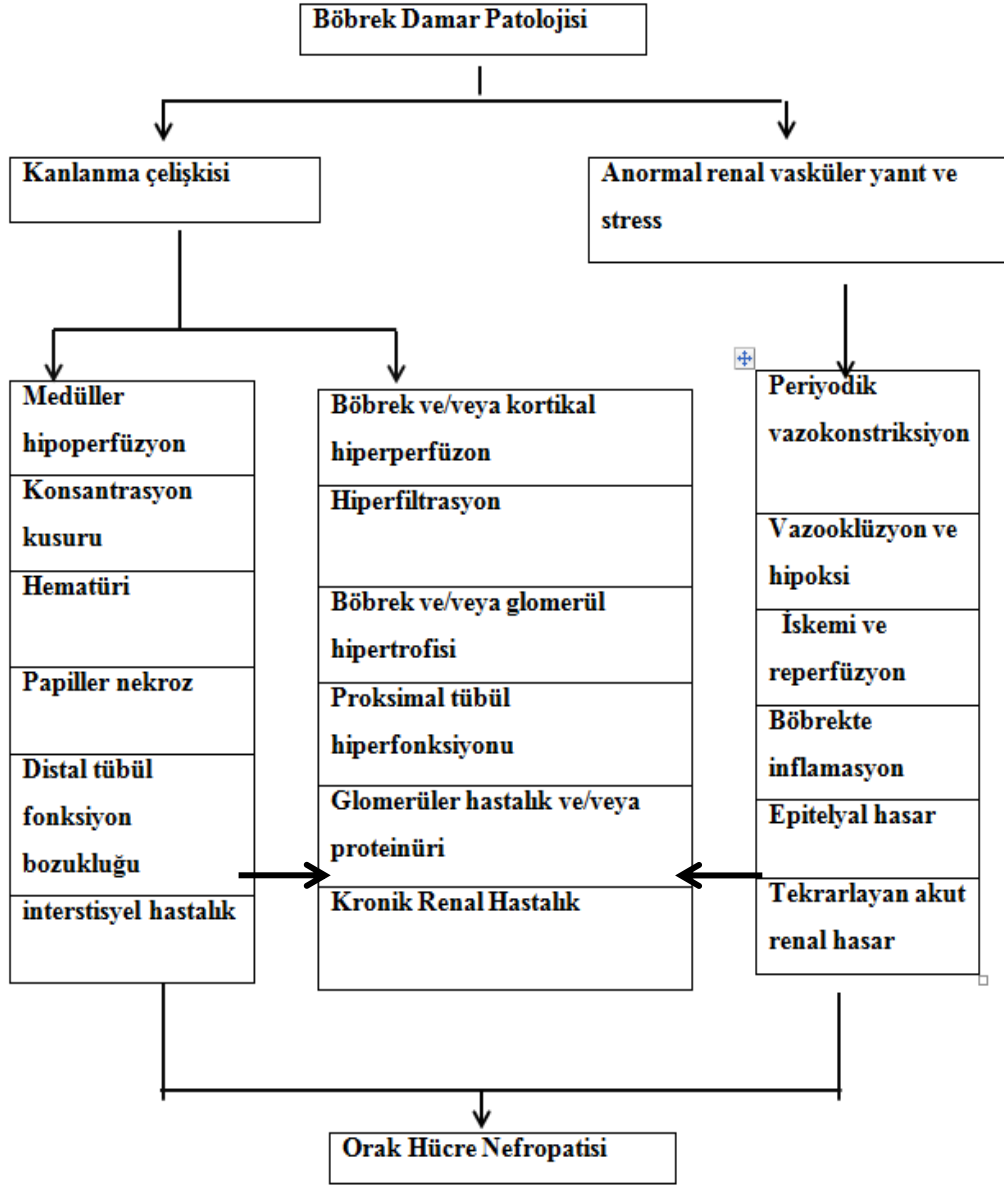
rezistansta artış olduğuna dair bir kanıt gösterilememiştir. Aslında OHH, NO eksikliği ve/veya rezistansının olduğu bir durumdur.

Kallikreinin artan üretimi de renal hipoperfüzyonun temelinde yatan neden olabilir (131). Renal hiperperfüzyon için olası temel neden heme oksijenaz-karbon monoksit (HO-CO) sistemini içermektedir. Orak Hücre Hastalığı'nda böbrekteki ve diğer organlardaki, damar sisteminde, dolaşımdaki lökositlerde ve dolaşımdaki endotelial hücrelerde hem oksijenaz (HO-1 proteini) uyarılır (132, 133). Olasılıkla heme, oksidatif stres ve inflamasyon ile uyarılır. CO (HO'nun vazorelaksan bir ürünü)'nun, sistemik düzeyinin belirgin olarak artışı, böbrekte, damarsal yapılarda, diğer dokular ve dolaşımdaki hücrelerde, HO-1 uyarılmasını yansıtmaktadır (134, 135). HO-CO indüksiyonu, sistemik hiperperfüzyona, bölgesel renal hiperperfüzyona ve diğer damar yataklarındaki hiperperfüzyona katkıda bulunabilir (111).

Orak hücre hastalığında bütün böbrek kan akışının tersine, medüller kan akımının, belirgin olarak azaldığı kabul edilir. Bu uzlaşma, insanlarda histolojik inceleme ve klasik mikroanjyografik çalışmalarda gözlenen belirgin vasa recta tıkanmasına dayanmaktadır (136). Bu çalışmalar iç medullayı besleyen vasa rectaların belirgin kaybını ve aniden sonlandığını ve kalan birkaçının da distorsiyone olduğunu gösterdi (136).

Eski çalışmalarda renal para amino hippürat atılımının artması medüller kan akımı ile ilişkilendirilmiştir ancak, tüm böbrek kan akımının arttığı durumlarda, bu çalışmalar, medüller kan akımı artışı şeklinde yorumlanamaz (125).

**Orak Hücre Nefropatisi Patogenezi;** Fonksiyonel renal vaskülopati, orak hücre nefropatisi için zemin hazırlar. Hiperperfüzyonun temelini kortikal değişiklikler hipoperfüzyonun temelini medüller değişiklikler belirler. OHH'deki strese bağlı oluşan abartılı renal vasküler tepkiler, abartılı renal vasokonstriksiyona yol açar. Tekrarlayan renal iskemi ve iskemi reperfüzyon epizotları, tekrarlayan subklinik ve klinik akut böbrek hasarına zemin hazırlar (Şekil 2.13). Orak hücre nefropatisi (OHN) patogenezi kilit elemanları aşağıda tartışılmaktadır.



**Şekil 2. 14;** Orak hücre nefropatisi patogenezi kilit elemanları.

**Böbreğin Büyümesi;** Orak hücre hastalarında böbrekler büyür ancak nedeni açık değildir (99, 137). Bu erken bebeklik döneminde görülebilir ve hiperfiltrasyon ile ilişkilidir (126, 138). İlginçtir, OHH böbrek büyümesine hiperperfüzyonun eşlik ettiği birkaç durumdan biridir; diğer durumlar ise tek böbrek, diyabet, gebelik ve artan diyetle yüksek protein alımıdır (128, 139-141). Böbrek çalışma hipotezi, renal

kan akımının artışı ile böbrek boyutunun artması arasındaki ilişkiyi açıklar ve bu hipotez OHH için de geçerli olabilir.

Bu hipotez; hiperperfüzyonun hiperfiltrasyonu uyardığı, proksimal tübülden su ve tuz tutulumunun artması ile glomerulotübüler dengeyi sağlamak için tübüler sodyum ve su tutulumunun arttığını ve renal hemodinamideki bu değişikliğin, böbrek büyümesine yol açtığını öne sürer (139). Böbrek oksijen tüketiminin temel belirleyicisi proksimal tübülden sodyum reabsorpsiyonudur, sodyum reabsorpsiyonu artışı ile oksijen tüketimi artar, böbreğin metabolik çalışmasının artışı, proksimal tübüler ve genel böbrek genişlemesi ile sonuçlanan mitokondriyal süreçleri ve adaptif hücresel tepkileri uyarır. Çeşitli büyüme faktörleri sistemik seviyeleri de OHH'li hastalarda yükselmektedir ve bu büyüme faktörleri nefrotrofik etkilere neden olabilir (142). Glomerüler genişleme, hastalık modellerinde, sıklıkla glomeruler plazma debi artışı ve intraglomerüler basınç artışına eşlik eder (128, 140), kan akımı ve basıncın artmasına maruz kalan kan damarlarının hipertrofisindeki benzer süreçteki gibi. OHH'de oluşan glomeruler hipertrofi bu karmaşık olgu ile ilgili olabilir.

**Glomerüler ve Diğer Histolojik Lezyonlar;** OHH' de böbrek histolojik bulguları arasında, glomerüler ve kortikal kapillerlerde tıkanıklık, mezangial çoğalma, kalınlaşma ve glomerüler bazal membranda ikilenmeler, glomerüloskleroz, tübüler demir birikimi, vasa rectada tıkanma, interstisyel ödem, tubulointerstisyel inflamasyon ve fibrozis sayılabilir (99, 143-147). Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve türevleri OHH 'deki önemli glomerüler lezyonlardır (148-150). Histopatolojik parametrelerden membrano proliferatif glomerulonefrit ve trombotik mikroanjyopati FSGS'den daha az sıklıkla meydana gelir ve immün reaksiyonlar belirlendiğinde genellikle nonspesifik olarak kabul edilir.

**Proteinüri ve Kronik Böbrek Hastalığı;** Proteinüri OHH'de yaş bağımlıdır. 2014 yılında kapsamlı gözden geçirme sonuçları ile değerlendirildiğinde ya mikroalbuminüri (30-300 mg/g) ya da makroalbuminüri (>300 mg/g) görülür. Proteinüri ilk üç dekatta hastaların %27'sinde görülür ve yaşlı hastaların yaklaşık

%68 kadarında görülür (113, 151, 152). OHH'deki KBY' nin doğal seyri kötüdür, özellikle de mikroalbuminüri, makroalbuminüriye ve nefrotik proteinüriye ilerledikçe kötüleşir. 5 yılda 98 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, albuminüri düzeyleri > 500 mg/g olması ilerleyen KBY ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada, KBY prevalansı, bu süre zarfında % 29 dan %42 'e yükselmiş ve KBY' nin, 1, 2, 4 ve 5 evrelerindeki hasta sıklığı artmıştır (153). OHH'li hastaların %4 'ünde nefrotik proteinüri bulundu ve bu ilerleyici KBY'yi işaret eder (154). Önceki çalışmalar ise OHH 'li hastaların %12 'sinde geri dönüşümsüz böbrek hasarı meydana geldiğini göstermekte idi (155). Proteinüri ve/veya KBY, ileri yaşa ilave olarak, bir dizi faktör ile de ilişkilidir. Bu faktörler içinde; prehipertansif tansiyon profilleri, artmış kan basıncı, düşük hemoglobin düzeyleri, hemoliz, lökositoz, hematüri, önceki vazo tıkaçıcı kriz,  $\beta$ S-gen haplotip, pulmoner hipertansiyon, inme, akut göğüs sendromu ve parvovirüs B19 enfeksiyonu vardır (156-169).

OHN'nin gelişimi, kan basıncı etkisi, hematolojik profil, inflamasyon, çeşitli böbrek dışı süreçler ve uzak organlardaki vazooklusiv etkileri ile bir komplekstir. Orak hücreli anemide albuminüri, diğer bazı OHH tiplerinden daha sıktır ve Afrika kökenli Amerikalılardan MHY9, APOL 1 genlerindeki spesifik tek gen polimorfizmleri ekspresse eden hastalarda KBY gelişme riski daha yüksek olarak tespit edilmiştir (170). Tersine, ( $\alpha$ -talasemi taşıyıcılığını yansıtan)  $\alpha$ -globin kodlayan genin mikrolezyonların orak hücreli anemisi olan hastalar arasında mikroalbuminüri prevalansı daha düşüktür (171). Kemik morfogenetik protein reseptörü 1B (BMPR-1B) nin genetik polimorfizmi de orak hücreli anemi hastalarında GFR'yi etkilemektedir (105). Proteinürisi olan orak hücreli anemi hastalarında glomeruler seçici geçirgenlikte defektler olduğu, IgG'nin fraksiyonel klirensi ve nötral dextran atılımı ile gösterilmiştir (129, 130). GFR'si normal veya artmış olan proteinürili hastalarda, glomerüler filtrasyon barier gözeneklerinin yarıçaplarının artmış olduğu görülmüştür (129, 130). GFR 'si düşük olan proteinürili hastalarda ise şant yolu ile büyük moleküllerin akışı artmıştır (130). İlginçtir ki albuminürisi ve orak hücre hastalığı olan hastalarda, tübüler hasarın göstergesi olan böbrek hasar molekülü 1 (KIM-1) ve N-Asetil-Beta-D-Glukozaminidaz (NAG) ın da idrarala atılımı artmıştır (172). Bu tür bulgular, glomerüler protinüriye bağlı tübüler

hasarı veya bozulmuş tübüler albümin reabsorbsiyonu ile tübüler hasar oluşmasına katkıda bulunduğu konusunda net bilgi vermez.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı bilinmekte olup, orak hücre hastalarında KBY'ye ilerlemeyi geciktirmek için kullanılmaktadırlar (148). Bu yaklaşım orak hücre hastalarında güçlü bir şekilde test edilmemiş olmasına rağmen, bu ajanların KBY'li hastalardaki genel etkinliği temelinde tavsiye edilir (173). 2014 yılında uzmanlarca yapılan önerilerde kan basıncı normal olan mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olan hastalarda bu tedaviler önerilir (174). Hidroksiüre ile ilişkili olarak ise, hidroksiüre kullanan hastalarda, böbrek büyümesinin azalttığı ve bebeklerde idrarı konsantre etme yeteneğini arttırdığı, çocuklarda glomerüler hiperfiltrasyonun azalttığı ve erişkinlerde albuminüri azalttığı tespit edilmiştir (168, 175, 176).

**Akut Böbrek Hasarı;** Akut böbrek hasarı (ABH) hastaneye yatırılan orak hücre hastalarının %4-10'unda oluşur, akut göğüs sendromu ile gelen hastaların %13,6'sında oluşur iken, ağrılı krizle gelenlerin %2-3'ünde oluşur (177, 178). ABH, OHH prognozunda, hastaların yoğun bakıma transferi ve tedavi başarısının tahmininde önemlidir (179). Akut multiorgan yetmezliği ile komplike olan ağrılı kriz ataklarında ABH gelişme riski %75 'dir ve bu hastaların %18 i hemodiyalize ihtiyaç duyar (180). Bu hastalar prospektif olarak incelendiğinde, ağrılı kriz sırasında geri dönüşümlü olarak kreatinin klirensinde %15 düşüş olduğu görülmüştür (181). Hatta ağrılı kriz sırasında serum kreatininini normal seviyede olan hastalarda (orak hücre hastalarında GFR'nin iyi bir belirleyici olmadığı, çünkü kreatininin tübüler sekresyonun da arttığı) akut subklinik tübüler hasar oluşumunda kanıtlandığı üzere nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) in üriner atılımında iki kattan fazla artış olduğu görülmüştür (182). ABH'ye zemin hazırlayan faktörler; hipovolemi, rabdomiyoliz, infeksiyonlar, nonsteroid antiinflamatuvar kullanımıdır.

**İlerleyici KBY Patogenezi;** KBY ilerleyicidir, çünkü böbrekteki glomerüler, tübüler, vasküler ve interstisyel komponentlerin arasındaki birden çok etkileşim söz

konusudur. OHN'deki bu etkileşimlerle ilgili bilgiler sınırlıdır (183, 184). Aşağıda OHN progresyonu ile ilgili olası patolojik oluşum yolları özetlenecektir.

Glomerüler genişleme; Glomerüler genişleme, glomerüler hasarın habercisi olarak kabul edilir (128, 140). Laplace kanununa göre, glomerüler genişleme ile kapiller duvar gerginliği artar, intraglomeruler basınç değişmez (140). OHH'de artan duvar gerilimi, glomerüler endotel, podosit ve filtrasyon bariyerine zarar verebilir. Ayrıca, eğer podosit hipertrofisi, glomerüler genişleme ile eş zamanlı olmaz ise, glomerüler bazal membran podositlerini kaybeder ve bu çıplak alanlar parietal epitele yapışacak ve bu da FSGS'ye yatkınlık oluşturacaktır. Endotelial podosit bütünlüğü; Glomerüler seçici geçirgenliğin temel belirleyicisi, glomerüler endotelin sağlığı için kritik öneme sahiptir (185). Endoteldeki podositlerden salınan sinyaller, örneğin vasküler endotelial growth faktör (VEGF), endotelial nitrik oksit (NO) üretimi ve diğer mekanizmalar ile komşu endotel sağlığını korur. OHH'deki endotelial disfonksiyon hakkında bolca kanıt vardır (106, 111). Glomerüler endoteldeki benzer disfonksiyon, proinflamatuvar ve prokoagülan endotelial fenotipin aktivasyonunu desteklemiş olur, glomerüler endotelden kaynaklanan ET-1 ve tümör nekroz faktör gibi inflamatuvar mediyatörler, podositler reseptörleri uyararak podositler hasara ve proteinüriye neden olur. Ayrıca, prokoagülan endotelial fenotip, kapiller alanda mikrotrombüs oluşumuna neden olabilir.

Çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (SFLT-1) antianjiojenik bir proteindir ve plazma seviyesi OHH'de artmıştır. OHH'de SFLT-1 düzeyleri ile ilgili çalışmalarda, SFLT-1'in VEGF'yi bağladığı ve VEGF'nin endoteldeki trofik etkilerini bozduğu, böylece endotel işlev bozukluğuna neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca OHH'de HbS tarafından bağlanan NO düzeylerinin azalması da endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bu durum albüminüriye yatkınlığa neden olabilir. (169). Sağlıklı bir endotel için normal işlev gören perisit gereklidir. Sağlıklı bir böbrekte, medüller kan akımını perisitler regüle eder ve böbrek hasarında myofibroblasta dönüşür, kronik tübülointerstisyel hastalığa gidiş büyük ölçüde myofibroblastaların çoğalması ve göçü nedeniyle olur (184, 186). OHH'deki endotelial fonksiyon bozukluğu, perisitlerin davranışlarının bozulmasına, medüller kan akımının azalması ve



perisitlerin myofibroblastlara dönüşümüne bağlı olabilir, bu da KBY 'ye zemin hazırlar.

**Hemoliz Kaynaklı Renal Hasar;** Hemoliz OHH'de belirgindir. Plazmadaki haptoglobuline bağlı olmayan, serbest HbS, glomerüler filtrasyon bariyerini, dimerler halinde kolayca geçer. İntrasellüler olarak hem ile HbS in ayrılmasından sonra, hemoglobinüri HbS lerin tübüllerde birleşmesine neden olur. Demir böbrek tübüllerinde birikir ve MRG ile saptanan renal demir içeriğinin, hemoliz şiddeti ile ilişkili olduğu klinik gözlemlerle açıklanmıştır (187, 188).

Çeşitli çalışmalar, proteinüri ve KBY ile hemoliz arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (162-164) Bir hasta kohort çalışmasında, KBY ve hemoglobininüri, hastaların sırasıyla %58 ve %3'ünde, bir başka çalışmada, sırasıyla %54 ve %20'sinde saptanmıştır (189). Ayrıca, 32 ay boyunca izlenen hastalarad yapılan analizde, hemoglobininüri, KBY'nin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (189). Böbreğin hem proteini ile tekrarlayan maruziyeti KBY'yi uyarır (190); hem düşürücü kapasitesi bozulunca bu daha da artar (191). Böbreğin hemoglobin duyarlılığı yaş ile artar ve yaş orak hücre hastalarında KBY için en önemli risk faktörüdür (192).

Hemoglobin S oto-oksidasyon ve denatürasyona uğrayan kararsız bir proteindir, oksidanlar ve serbest hem üretir. Podositler ve epitel hücreler boyunca HbS geçişi oksidan mediatörler aracılığı ile hücrel hasara neden olabilir (193); Bu hücrelerdeki pro-inflamatuar tepkiler, hem ile de tetiklenebilir (194). İlginç bir şekilde hem, mezengial hücreler ile fenotipik yönlerden birbirine benzer olan düz kas hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder (195). Fragmente orak eritrositelerin mezengial fagositozu, mezengial HbS ve hem geçişini ve bu da mezengial proliferasyonu artırır. Bu KBY'de sıkça görülür. Son olarak, HbS ve hem pro-oksidan etkileri, proinflamatuar ve fibrojenik genleri arttırabilir, glomeruler ve tübülointerstisyel alanlarda infiltrasyon ve fibrozise ilerleyebilir.

**Tekrarlayan Vasküler ve Diğer Akut Olaylar;** Tekrarlayan hafif ataklar veya şiddetli tek atak KBY'ye neden olabilir (190, 196). Bu kavram özellikle

KBY'de geçerlidir. OHH damar tıkanıklığı atakları ile karakterizedir ve OHH böbreğinde tek akut vazooklüzyon atağına hasassiyet görülür (197, 198). İlginç olarak, tek taraflı iskemi ile karşı tarafta, non iskemik böbrekte, vasooklüzyon yaparak bilateral renal iskemi oluşmasına ve akciğerde vasooklüzyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Bu bulgular göstermektedir ki, lokalize renal hasar, uzak alanlardaki vazooklüzyon ve iskemiye teşvik eder, iskemik olmayan renal yatakta ve diğer alanlarda iskemiye eğilimi arttırır (197).

Özellikle sık tekrarlayan vazooklüzyon ve konjesyon en az dört farklı yolla KBY'ye neden olur. Birincisi vazooklüzyon, proinflamatuvar ve profibrogenik sitokinlerin salınımını arttırarak, endotelial hasarı tetikler. İkincisi vazooklüzyon nedeni ile korteks ve medullada hipoksi oluşur, bu da KBY'e hipoksi-indüklenebilir faktör-1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) bağımlı ve HIF1 $\alpha$  bağımsız yolları ortaya çıkarır (199, 200). OHH'den bağımsız olarak, renal hipoksi ile gelişen böbrek hasarında, interstisyel kapillerlerin perfüzyonunun bozulması, ilerleyici KBY oluşumunda son ortak yoldur (201, 202). Üçüncüsü; tübüler epiteldaki şiddetli akut ataklar, kapiller perfüzyonunun bozulması, interstisyel hastalık ve glomeruloskleroza neden olabilir (203). Dördüncüsü; vazooklüzyonun rezolüsyonu ile iskemi-reperfüzyon ve proinflamatuvar ve profibrogenik yolların da dâhil olduğu tüm patobiyolojik süreçleri başlatır (122, 197, 198). Hatta OHH istikrarlı halde iken, infeksiyon, ağrı ve diğer hastalıklar bulunmadığı zaman dahi, prepro ET-1, m RNA'nın renal sentezi ve plazma ET-1 düzeyleri artar. Bu nedenle, ET-1 reseptör blokerleri, hipoksi kaynaklı renal damar tıkanıklığı, inflamasyon ve vazokonstriksiyonu zayıflatır (204).

Vazooklüzyon atakları sırasında, trombospondin'in plazma düzeyleri artar, bu da eritrosit parçalarının, bu mikropartiküller oksidan aracılı endotelial hasarı arttırır, eritrositlerin endotelial adezyonunu arttırır ve renal vasooklüzyon hastalığı tetikler (205). ATP yıkım ürünü adenozinin plazma seviyesi OHH'de artmıştır, adenzin orak hücre eritrositlerinde 2,3-difosfogliseratı arttırarak oraklaşmayı destekler (206). Kronik plazma adenzin seviyelerini azaltma stratejileri; renal vasküler konjesyonu, mikroenfarktüsleri, histolojik yaralanma ve proteinüriyi azaltır, ayrıca idrarı konsantre etme yeteneğini arttırır (206). Bu mediatörlerin azaltılması, OHH'de renal vazooklüzyon ile KBY 'ye ilerlemeyi engellemede stratejiktir.

**Tübüler Hiperfonksiyon;** Glomerülotübüler denge nedeniyle proksimal tübülden sodyum emilimi arttığında, orak hücre hastalarında GFR artar. Kanıtlandığı üzere, OHH'de beta 2 mikroglobulin ve fosfat tübüler reabsorbsiyonu artar, buna ikincil olarak sodyum emilimi artar, ürik asit ile kreatininin de proksimal tübülden sekresyonu artar. Ayrıca para amino hippurat atılımı da artar. Artan sodyum emilimi ile oksijen tüketimi artar ve renal tübüler metabolizmanın artışı, oksidatif stress ve diğer mekanizmalar ile tübülointerstisyel hasara yatkınlığı artırır (207). Ayrıca matabolizmanın artışı ile artan oksijen tüketimi, orak hücre hastalarında renal hipoksiyi şiddetlendirebilir.

**Diğer Patolojik Yollar;** Klinik çalışmalar, renal tübüllerin antijene maruz kalması sonucunda (208) ve demir aracılı glomerüler hasar sonucunda renal hasar oluşabileceğini düşündürmüştür (209). Deneysel çalışmalar ise opiatların da OHH'ye katkıda bulunduğunu göstermektedir (210).

**İdrar Konsantrasyon Defekti;** Renal kaynaklı idrar konsantrasyon bozukluğu OHH'de özellikle erken bebeklik döneminde sık görülür. Bu bozulma, 15 yaşından önce, enürezis, poliüri ve dehidratasyon riskinde artışa neden olabilir (99, 101-103, 110). Fakat sonrasında, HbA içeren eritrositlerin olduğu transfüzyonlar sonrası bu durum düzelebilir (211). OHH olan yetişkinlerde nadiren su kısıtlaması sonrası idrar osmolaritesi 450 mosm/kg'dan yüksek bulunur. Bu durum vasopressin dencine bağlıdır (101). Dilüsyon yeteneği sağlam olanlarda, serbest su emilimi korunur ancak bu konsantrasyon yeteneği bozukluğuna eşlik eder (101).

Eritrositlerin oraklaşması ve vasa rectada yoğunlaşması ve iskemiye neden olması ile henle kulpunun çıkan kolunda solut emilimi ve vasa rectalarda karşı akım kapasitesini bozar (99, 101). Bu bozukluklar nedeniyle medüller interstisyumda solüt yük ve geri emilim azalır ve sonuçta interstisyel osmolalite azalır.

Antidiüretik hormon (ADH) uyarılması ile suyun toplayıcı kanallardan emiliminde, interstisyel osmolalite kritik öneme sahiptir. Tekrarlayan enfarktüs ve

iskemi oluştuğunda, vasa rectadaki akımın bozulması nedeniyle, papilla ile i medulladaki henlenin inen kulpundaki kollateraller azalır ve kollaterallerin düzeni bozulur (136). Bu yapısal bozukluklar, hastaya ileride HbA içeren eritrosit transfüzyonu yapılmasına rağmen, hastanın idrar konsantrasyon yeteneğinin dzelmemesine neden olur.

Orak hücre hastalarında, su emiliminin bozuk olmasına rağmen dilüsyon yeteneğinin korunmuştur. Juxtamedller nefronların papillaya inen henle kulpunu, vasa rektayı besleyen efferent arterioller sağlar (212), juxtamedullary nefron, nefron popülasyonunun yaklaşık % 15'ini oluşturur. %85' i ise kısa kıvrımlara sahiptir ve tübüller etrafında dış medulladan daha derine inmezler. Juxtamedller nefronlar topluluğunun aksine, yüzeyel nefronlar vasa rectadaki daralmanın olumsuz etkilerinden korunur. Bu nefronların kısmen korunması, idrar dilüsyon yeteneğinin bozulmamasını açıklar ve bu da bu fonksiyonun esasen henlenin çıkan kalın kulpunda geliştiğini gösterir (101).

**Hematüri;** Hematüri OHH'de en sık görülen böbrek bulguları arasındadır. Mikroskobik veya makroskopik olabilir ve sonrasında hayatı tehdit edici olabilir (99, 102-110). Hematüri, özellikle medüller damarlardaki kapillerdeki yoğunlaşma sonucu, eritrositlerin tübül lümenine çıkması ile görülür. Renal pelvisteki submukozal kapillerlerin tıkanması ve yırtılması da hematüriden sorumlu olabilir (99, 101).

Hematüri sol böbrekte, sağa göre daha sık görülür, nk sol renal ven bu aorta ve superior mezenterik arterin arasından geçerken (fındıkkıran fenomeni ile açıklanır) sıkışır ve sol renal ven basıya uğrar. Hematüri vasa rectada vasooklüzyon ile oluşan papiller nekrozu yansıtıyor olabilir (107). Böbrek papiller nekrozu, ağrısız hematüri yanı sıra, asemptomatik radyografik bulgular, idrar yolu tıkanıklığı, infeksiyon, böğür ağrısı ve ateş ile de gelebilir. Hematüri nadiren, renal medüller karsinom kaynaklı olabilir. Renal medüller karsinom, lokal invazivdir. Hızla büyüyen malign tümör genellikle ilk birkaç dekatta görülür ve tanı ile 2 yıl içinde ölüm gelişir (107). Bildirilen vakalar, ağrılıklı olarak orak hücre hastalarından ziyade orak hücre taşıyıcılarını içerir. Bu malignite hematüri, ağrı, renal kitle veya

konstitüsyonel belirtiler ile ortaya çıkabilir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir (213-215).

**Distal Nefron Fonksiyon Bozukluğu;** OHH'de medüller kanlanmanın bozulması distal nefron fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu da asidifikasyon ve/veya K sekresyonu bozukluğu bulgularına neden olabilir. Daha önceki çalışmalar, istikrarlı OHH'de, kısmi distal renal tübüler asidozun (RTA) varlığını göstermektedir. Bazı hastalarda hafif solunumsal alkaloz dışında, çok az belirgin asit-baz anormalliği mevcuttur (99, 101, 102). Asit üretimi ve sekresyonu için, enerji bağımlı olan, yeterli proton akımı gerekir ve medüller iskemi ile bu bozulabilir. 2014 yılından sonra yapılan çalışmalar OHH'de RTA 'nın önemini vurgular. 400 'ün üzerinde hasta alınarak yapılan retrospektif analizlerde, %40 hastada gösterilmiştir ki; metabolik asidozun altında, amonyumun azalmasından kaynaklanan normokalemik RTA söz konusudur (216). OHH'de bozulmuş K atılımı, distal nefronda aldosteron direncinin göstergesi olabilir (217). Hiperkalemik hiperkloremik metabolik asidoz da orak hücre hastalarında görülür ve tip IV RTA kusurunu ya da seçici aldosteron eksikliğini yansıtır (218). Hiporeninemik hipoaldosteronizm OHH'de nadiren görülür (218).

**Orak Hücre Taşıyıcılığı'nda Böbrek Bulguları;** Hastaların eritrosit hemoglobinlerinin sadece %40'ı HbS dir, kalanı normal HbA'dır. Bununla birlikte, HbS'nin bu miktarı hematüri ve idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma gibi komplikasyonlar için yeterli değildir (219, 220). Renal mikroanjiyografik çalışmalar, orak hücre taşıyıcılığı (OHT)'nda vasa rectada destriksiyon ve distorsiyon olduğunu göstermiştir, fakat bu OHH'dekinden çok daha azdır (136). İdrarı konsantre etme yeteneğinin bozulmasının da katkıda bulunduğu volüm azalması nedeniyle akut böbrek hasarı riski artar. :Bu hastalarda, özellikle sıcak ve nemli koşullarda fiziksel stres altında, renal enfarktüs ve rabdomiyoliz görülür (219, 220).

Kronik böbrek yetmezliğine bireysel yatkınlıkta OHT'nin hatırı sayılır etkisi vardır. Amerika kökenli Afrikalı hastalarda SDBY olan ve olmayanlar arasında OHT'nin yaygınlığı konusunda ve diyabetik OHT'lilerde proteinüri riskinin artıp

artmadığı konusunda farklı sonuçlara ulaşılmıştır (221-224). Ancak, beş popülasyondan oluşan ve toplamda yaklaşık 16.000 Afrika kökenli Amerikalı bazlı prospektif çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, 2014 'deki analizde gösterilmiştir ki; OHT'de KBY riskini artmasına neden olan GFR azalması mevcuttur (225). Önceki çalışmalar, polikistik böbrek hastalığı olan bireylerde OHT varlığı bu hastalarda SDBY'ye yakınlık olduğunu göstermiştir (226). OHT'nin yararlarından biri sıtma ve sıtma komplikasyonlarının şiddetinde azalmadır. Çalışmalar göstermiştir ki HO-1 indüksiyonu ile koruma sağlanır (227). Sonuç olarak; orak hücre hastalarındaki böbrek komplikasyonları için geçerli bir model; medüller iskemi nedeniyle sentezlenen vazodilatör prostaglandinlerin böbrek hiperperfüzyonuna yol açması şeklindedir. Medüller iskemi sonucu distal nefron disfonksiyonu ve bu da daha sonra, kompensatuar olarak proksimal tübül hiperfonksiyonuna neden olmaktadır. Bu incelemede aşağıdaki hususlar dikkate alınmıştır.

Birincisi; OHH'deki renal komplikasyonların çoğunluğu, renal hiperperfüzyon ve medüller hipoperfüzyonun birlikte neden olduğu fonksiyonel vaskülopatidir. (106).

İkincisi; OHH'de sistemik ve lokal alanlarda artmış vasodilatör yanıt görülür ve renal hiperperfüzyon bu hastalıktaki artmış vasodilatör yanıtın organ spesifik bir bulgusudur, OHH'de sistemik hipertansiyon prevalansının düşük olması da OHH 'deki artmış vasodilatör yanıtın bir göstergesidir.

Üçüncüsü; renal hiperfiltrasyon ile böbrek glomerulotübüler dengeyi korumak için, distal nefronun hipofonksiyonundan ziyade, proksimal tübülün hiperfonksiyonu ile tübül transporunu arttırarak sağlar (106).

Dördüncüsü, OHH'de glomerüler büyüme, glomerüler perfüzyonun sürekli olarak artması sonucudur. Böbreğin metabolik çalışmasının artması ile proksimal tübüller büyür ve sonuçta böbrek büyür.

Beşincisi, OHH böbreğinde vasküler instabilite görülür. İstikrarlı orak hücre hastalarında, genel vazodilatasyona stres ile oluşan abartılı vazokonstriksiyon eşlik eder (106). Orak hücre hastasındaki vazokonstriktör yanıtın nedeni, böbreğin maruz

kaldığı vazokonstriktör strese karşı işlevsel rezervinin yeterli olmaması olabilir (106).

Terapötik açıdan bakıldığında ise, orak hücre hastalarında, böbreğin etkilenmesi benzersiz zorluklar getirmektedir. Tedavi yaklaşımında ilk olarak, böbreğin farklı tutulumları göz önünde bulundurulmalı, diğer yandan da spesifik böbrek belirtileri bireyselleştirilerek değerlendirilmelidir. İkinci olarak OHH'deki proteinüri gibi bazı böbrek rahatsızlıklarının doğal seyri ve patobiyojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Diğer böbrek hastalıklarındaki güncel tedavi yaklaşımları, orak hücre hastalarındaki farklılıklar göz önüne alınmadan, büyük ölçüde kabul edilir. Örneğin fare modelinde orak hücre hastalarında, renin anjiotensin sistemi, FSGS gelişimine katkıda bulunurken, idrar konsantrasyon kusurunun şiddetini azaltır. Renin anjiotensin sistemine etki eden tedavi yaklaşımları bir böbrek komplikasyonunu engellerken diğerini şiddetlendirebiliyor (228) . Ayrıca, oraklaşmaya neden olan ortamın patobiyojistik süreci ve bu sürecin orak hücre hastalarındaki böbrek komplikasyonlarına katkısı hala araştırılmaktadır. Bu sorunların tamamını kapsayan bir çözüm olmamasına rağmen, genel yaklaşım olarak, belirli patolojik yollardaki kritik adımlara yönelik, çok yönlü tedavi stratejisi kabul edilmektedir (12).

Anahtar noktalar;

- OHH'de altta yatan böbrek vaskülopatisi, büyük ölçüde, kortikal hiperperfüzyon, medüller hipoperfüzyon, sistemik ve bölgesel artmış strese bağlı gelişen böbrek vazokonstriksiyon yanıtının birlikte bulunmasıyla karakterizedir.
- Böbrek tutulumu genellikle HbSS 'de diğer orak hücre özelliği, genellikle ılıman olan orak hücre hastalığının diğer türlerinden (HbSC ve HbSβ + talasemiler) daha şiddetlidir.
- Proteinüri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı orak hücre hastalığı artmış mortalite için bağımsız risk faktörleridir; genel ölümlerin% 16-18 böbrek hastalığı kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

- OHH'de en sık görülen glomerulopati FSGS'dir. Bu lezyona glomerüler hemodinamik değişikliklerin aracılık ettiği kabul edilir.
- Hematüri ve idrarı konsantre etme yeteneğinin kaybını içeren böbrek sendromları orak hücre hastalığında yaygındır. Her ikisi de orak hücre hastalığının neden olduğu erişkin böbrek sendromları arasındadır.
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi normal kan basıncı olsa dahi, OHN olan hastalarda, mikroalbuminüri ve proteinüri olanlar için tavsiye edilir.

KBY'ye progresyonu; kan basıncı kontrolü, nefrotoksik ilaçlardan özellikle ağrılı krizlerde sık kullanılan steroid olmayan antiinflamatuarlardan kaçınmak, anemi ve üriner infeksiyonların tedavisi, hidroksiüre kullanımı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımı ile önlenabilir. Tüm bu önlemlere rağmen, hastaların yaklaşık %30'unda kronik böbrek hastalığı gelişir (19, 229).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma tek merkezli ve geriye dönük (retrospektif) kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmaya, 2010-2016 yılları arasında, Mustafa Kemal Üniversitesi'ne başvuran ve OHH tanısıyla kayıt altına alınan hastalardan, 25 (OH) vitamin D düzeylerine bakılan hastalar vaka grubu olarak ve PTH düzeyi çalışılmış sağlıklı kişiler ise kontrol grubu olarak alındı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, PTH ve 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile eş zamanlı, ferritin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, MPV, Ca, P, Mg, Na, K ve kreatinin değerleri tespit edildi. Ayrıca AVN ve KBY tanıları açısından kayıtlar incelendi. Çalışmaya alınan hastaların avasküler nekroz nedeniyle geçirilmiş protez operasyonları direkt grafileri incelenerek ve epikriz notlarındaki özgeçmiş verileri incelenerek ve varsa çekilen eklem MRG raporlarından saptandı.

#### 3.2. Verilerin Toplanması ve Veri Güvenliği

Hastalardan yeterli, güvenilir klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bilgilerine Mustafa Kemal Üniversitesi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden ulaşıldı. Ancak hastalara ait düzenlenmiş özel formatta bir veri tabanı olmadığından, AVN ve/veya böbrek yetmezliği tanı tarihlerine, yıllık kriz sayılarına, kullandıkları ilaçlara, geçirilmiş operasyon verilerine ve aldıkları kan ürünü transfüzyon sayılarına ulaşamadı.

Orak hücre hastalığı tanısı olarak hematoloji polikliniğine başvuran ve takip edilen veya hematoloji servisine orak hücre hastalığı tanısı ile yatırılarak takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalardan 25 (OH) vitamin D düzeyi çalışılmış hastalar, çalışmaya vaka grubu olarak dahil edildi. Genel dahiliye polikliniğine kontrol amaçlı başvuran

18 yaş ve üzeri, herhangi bir hastalık tanısı olmayan kişilerden PTH düzeyi çalışılan kişiler kontrol grubu olarak alındı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21. paket programı kullanıldı. Değerler normal dağılmadığından ortanca ve minimum – maksimum değerleri alındı. Cinsiyet değişkeninin karşılaştırılmasında Ki- Kare testi kullanıldı. Yine dağılımlar normal olmadığından grupların karşılaştırılmasında ve grup içi AVN'e gore karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca, AVN üzerine etkili olan faktörler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Yaptığımız retrospektif çalışmaya 187 orak hücre hastası ve 63 sağlıklı kişi dahil edildi. 187 orak hücre hastasının 72 'sinde AVN tanısı mevcut idi. Hastaların 6'sında ise KBY tanısı mevcut ve nefroloji polikliniğinde takipli idi.

Yapılan incelemede 72 AVN'li hastanın 34'ünün direkt grafi ile 32'sinin MRG ile 3'ünün BT ile ve 3'ünün sintigrafik görüntüleme ile tespit edildiği sonucuna varıldı. Bu hastalardan direkt grafi ile tespit edilenlerin 7'si AVN nedeniyle opere, sintigrafi ile tespit edilenlerden ise 1'i AVN nedeniyle opere idi. Ancak hastaların radyografi raporlarının tamamında evreleme yapılmadığından bu konuda analiz yapılamadı.

Hastaların özellikleri, dağılım açısından normal olmadığından, istatistiksel analiz olarak Mann-Whitney U testi ve Ki kare kullanılmıştır. Bu nedenle ortanca, minimum ve maximum değerleri verilmiştir. Vaka- kontrol gruplarında, ferritin, PTH, 25 (OH) vit. D, Ca, P, Mg, Kreatinin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve MPV düzeyleri bakımından yaş ve cinsiyete göre farklılık olup olmadığına bakıldı.

İstatistiksel olarak, vaka grubunda ferritin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet ve P düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Hemoglobin, 25(OH) vitamin D, kreatinin, Ca, Na, Mg, yaş ve MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi. PTH ve K düzeyleri bakımından ise, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ( $p=0.434$ ,  $p=0,250$ ). Tüm parametrelerin p değerleri, ortanca, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir ( Tablo 4.1).

KBY hastalarını dışlayarak istatistiksel analiz yapınca ise; vaka grubunda ferritin düzeyi, lökosit düzeyi, nötrofil düzeyi, lenfosit düzeyi, hemoglobin düzeyi, platelet düzeyi, 25(OH) vitamin D ve Ca, P, Mg ve Na düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Yaş, kreatinin ve MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi. Vaka ile kontrol

grubu arasında PTH ve K düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p= 0,158) (p= 0.713). KBY'li grubun dışarıda bırakılması ile istatistiksel anlam aynı olmakla beraber p değerlerinde değişiklikler olduğu görüldü.

**Tablo 4.1;** Vaka- kontrol istatistik analizi

	Vaka Ortanca (minimum- maksimum)	Kontrol Ortanca (minimum- maksimum)	p Değeri
Yaş (yıl)	28 (18-56)	43 (18-58)	<0.001
Ferritin (ng/ml)	598(11,5-11372)	21,7(1,2-213)	<0.001
LDH (IU/L)	485,5 (193-5166)	193,5(178-209)	0,016 <sup>a</sup>
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μL)	13,67(2,65-59,66)	6,77(4,01-11,7)	<0.001
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /μL)	6,85(1,16-49,74)	4,15(1,95-8,13)	<0.001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /μL)	3,92(0,73-18,55)	2,15(0,69-4,63)	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	8,6(3,3-12,9)	13,76(11,2-17,7)	<0.001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μL)	406(38-1,259)	264(147-630)	<0.001
Ortalama trombosit hacmi (fL)	9,15(5,2-13,2)	10,2(6,5-12,2)	=0,01
Kreatinin (mg/dl)	0,55(0,23-10,39)	0,705(0,53-1,09)	<0.001
25 OH vitamin D(ng/ml)	8,61(4,1-30,67)	13,6(4,1-43,88)	=0.02
PTH (parathotmon)(pg/ml)	50,6(6,3-975)	42,9(7,39-126)	=0,434
Ca (kalsiyum )(mg/dl)	9,0(5,3-10,7)	9,3(8,2-10,3)	<0.001
P (fosfor )(mg/dl)	3,75(0,97-8,17)	3,38(2,59-4,77)	=0,01
Mg ( magnezyum)(mg/dl)	1,89(1,17-4,16)	2,04(1,6-2,31)	=0,021
Na (sodyum) (mmol/L)	137(120-147)	139(135-144)	<0,01
K (potasyum) (mmol/L)	4,5(2,8-5,95)	4,6(3,7-5,40)	=0.250

a : kontrol grubunda iki kişinin LDH değeri olduğundan, sonuç doğru kabul edilmedi.

Mann-Whitney U testi ile avasküler nekrozu olan orak hücreli anemi hastaları ile avasküler nekrozu olmayan orak hücreli anemi hastalarının; ferritin, yaş, kreatinin, LDH, Ca, P, Mg, Na, K, 25 (OH) vitamin D ve PTH, hgb, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV değerleri ile ilişkisi değerlendirildi.

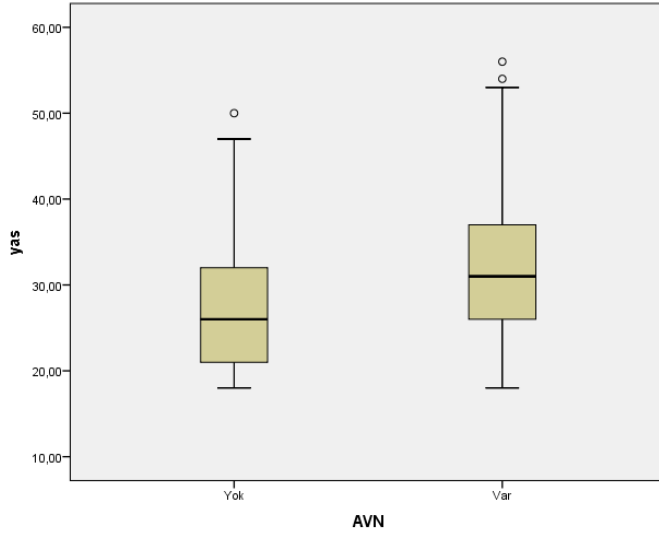
Aşağıdaki tabloda gösterildiği üzere, avasküler nekrozu olan orak hücreli anemi hastalarının yaşı, ferritin değeri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek

olarak bulundu (Sırasıyla yaş→p=0.001, ferritin →p<0.001) (Tablo 4.2). Diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

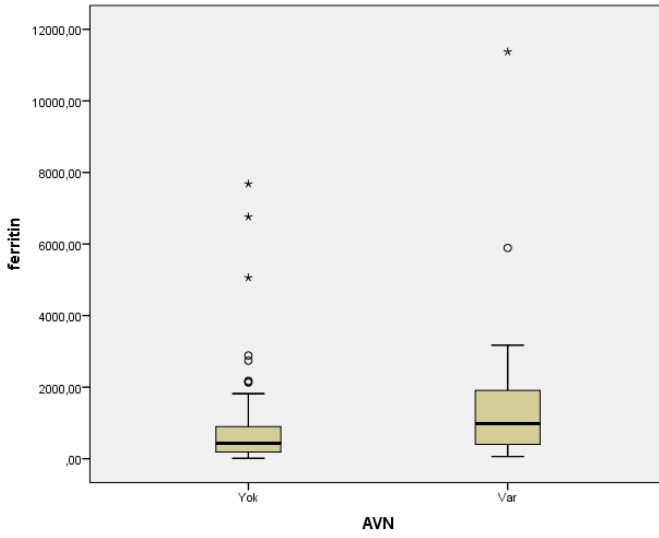
**Tablo 4.2;** AVN; istatistik analizi

	AVN (+) Ortanca (minimum-maksimum)	AVN (-) Ortanca (minimum-maksimum)	p Değeri
Yaş (yıl)	31(18-56)	26(18-50)	=0,001
Ferritin (ng/ml)	983(11,5-11372)	21,7(1,2-213)	<0,001
LDH (IU/L)	506(193-5166)	475(212-3344)	=0,866
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μL)	14,76(3,14-59,66)	12,9(2,65-30,95)	=0,82
Neutrofil (10 <sup>3</sup> /μL)	7,90(1,44-49,74)	6,62(1,16-20,31)	=0,58
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /μL)	3,715(0,73-16,44)	4,04(0,76-18,55)	=0,589
Hemoglobin (g/dl)	8,3(5,2-12,9)	8,6(3,3-12,8)	=0,065
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μL)	419,5(109-1,259)	402(38-1096)	=0,771
Ortalama trombosit Hacmi (fL)	9,4(6,0-12,2)	9,0(5,2-13,2)	=0,447
Kreatinin (mg/dl)	0,56(0,38-10,39)	0,55(0,23-4,72)	=0,409
25 OH vitamin D (ng/ml)	8,165(4,1-26,15)	8,78(4,1-30,67)	=0,789
PTH (parathormon)	49,3(11,1-361,6)	55,45(6,31-975)	=0,516
Ca (kalsiyum ) (mg/dl)	8,95(7,0-10,7)	9,0(5,3-10,1)	=0,651
P(fosfor ) (mg/dl)	3,80(2,0-8,17)	3,695(0,97-6,56)	=0,800
Mg(magnezyum) (mg/dl)	1,855(1,17-4,16)	1,93(1,2-2,75)	=0,743
Na(sodyum) (mmol/L)	137(124-142)	137(120-147)	=0,655
K (potasyum) (mmol/L)	4,5(2,8-5,95)	4,5(3,1-5,90)	=0,326

Aşağıdaki kutu grafikleri ile de, AVN olan grup ile olmayan grup arasındaki yaş farkı ve ferritin düzeyleri farkı gösterilmiştir (Şekil 4.1 ve 4.2).



**Şekil 4.1;** AVN ile yaş arasındaki ilişki.



**Şekil 4.2;** AVN ile ferritin arasındaki ilişki.

Avasküler nekrozu olan OHH'ler ile avasküler nekrozu olmayan OHH'ler arasında ki kare testi ile cinsiyet açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.881$ ) ( Tablo 4.3).

**Tablo 4.3;** AVN- Cinsiyet; istatistiksel analizi

	AVN (+)	AVN (-)	TOTAL	P değeri
KADIN	37	57	94	0.881
ERKEK	35	58	93	

Bu değerler ile lojistik regresyon analizi yapıldığında ise sadece yaş farkı anlamlı bulundu. ( $p=0.015$ ) Ayrıca (tahmini rölaf risk)  $OR=1.198$  olarak tesbit edildi, bu da her bir yaş artış ile AVN gelişme riskinin %1.198 arttığını gösterdi.



## 5. TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı (OHH), morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hematolojik hastalıktır. OHH komplikasyonlarından avasküler nekroz (AVN) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile ilgili birçok çalışma mevcut olmasına rağmen halen risk faktörleri tam olarak açıklanamamıştır. Akdeniz bölgesinde OHH görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle bu konuda çalışma yapmak istedik. Ayrıca 25 (OH) vitamin D eksikliği son yıllarda bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır ve OHH’de bu durumun yüksek oranda olduğu görülmüştür. 25 (OH) vitamin D düşüklüğü ile beraber LDH yüksekliği ve ferritin yüksekliği de bu hastalarda sık rastlanılan durumlardır (230).

Vikki ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan, amacı literatürde kullanılan D vitamini eksikliği ve yetersizliği tanımlarını özetlemek olan bir çalışmada, PRISMA kurallarına göre yapılan sistematik bir inceleme ile OHH hastalarındaki 25 (OH) vitamin D eksikliği sıklığını ve büyüklüğünü belirlemek için PubMed’den taranarak, 34 potansiyel makale tespit edilmiş ve 15’i uygunluk kriterlerine uyumlu olduğundan çalışmaya dahil edilmiş. Eksiklik ve yetersizlik tanımları çalışmalar arasında büyük farklılıklar olduğundan, doğrudan karşılaştırmak çok zor olmuş ancak bu inceleme, OHH olanlar arasında, suboptimal 25 (OH) vitamin D düzeylerinin oldukça yaygın olduğu hakkında deliller sunmuş. OHH olmayan hastalarda veya eşleştirilmiş kontrol popülasyonlarında kıyaslanarak daha ileri sonuçlar da elde edilebileceği belirtilmiş. D vitamini eksikliği <20 ng / ml olarak tanımlanması halinde, OHH popülasyonlarında yaygınlık tahminleri %56,4 ile % 96,4 arasında değişmekte imiş. Sonuçlar, toplum tabanlı Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (National Health and Nutrition Examination Survey) ile karşılaştırıldığında, Afro-Amerikan nüfusta D vitamini eksikliğinin benzer oranda yüksek olduğu görülmüş. 25 (OH) vitamin D eksikliğinin, OHH olan ve olmayan Afro-Amerikalılarda, Kafkaslılara oranla önemli ölçüde daha yüksek imiş. Bu



çalışma sonunda, 25 (OH) vitamin D eksikliğinin orak hücre hastalarındaki etkilerinin olumsuz olup olmadığını belirlemenin gerekliliği belirtilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda 25(OH) vitamin D eksikliği <30ng/ml olarak kabul edildi. 187 hastanın 186 'sının 25(OH) vitamin D düzeyleri normalin altında iken, median değeri; 8,6 ng/ml idi. Sağlıklı grupla kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0.02).

Ballas ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yapılan çalışmada 52 orak hücreli hastada AVN prevalansı ve bunun alfa talasemi taşıyıcılığı ile ilişkisi araştırılmış ve alfa talasemi taşıyıcılığı ile AVN arasında anlamlı ilişki bulunmuş (231).

Hernigou ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1991 yılında yayınlanan bir diğer çalışmaya çocukluk çağındaki 95 orak hücre hastası dahil edilmiş. Bu çalışmada, 52 (%54,7) AVN'li hasta tespit edilmiş. Bu hastaların 21'i Afrika kökenli, 21'i batı Hindistan kökenli, 10'u Akdeniz kökenli imiş (232). Hastalar, AVN başlangıcından sonra 19 yıl takip edilmiş. Hastaların % 80'inde AVN nedeniyle ağrı, eklem hareketliliğinde azalma, alt ekstremitelerde uzunluk farkı ve anormal yürüyüş tespit edilmiş. 95 hasta incelendiğinde; yaş ortalamasının 31 olduğu, 15'inde (%16) ileri AVN nedeniyle operasyon yapıldığı ve 60'ında (%63) ağrı nedeniyle büyük sorunlar yaşandığı, 20'sinde ise (%21) ağrı şikâyeti olmadığı gözlenmiş. Hastalığın başında ve en son takipte, kalça eklem skoru ile hastanın yaşı arasında korelasyon bulunmuş (232).

Bizim çalışmamızda ise, 187 orak hücre hastasının 72'sinde (%38,5) AVN tespit edildi. Ancak bu hastaların tanı tarihleri hemoglobin tipleri bilinmediğinden çalışmaya dahil edilmedi. Buna rağmen AVN ile yaş arasında bulunan anlamlı ilişki bu çalışmayı destekler nitelikte idi.

Matos ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan, 416 orak hücre hastasını içeren retrospektif çalışmada; hastaların 340'ı (%81.7) HbSS ve 76'sı (% 18,3) HbSC genetik yapısına sahip imiş. 35'i erkek (%53) ve 31'i kadın (%47) olmak üzere 66 (%15,9) hastada femur başı avasküler nekrozu (AVN) klinik ve radyolojik özellikleri tespit edilmiş. Bu hastaların 13'ü Hb SC iken 53'ü (% 80,3) Hb

SS imiş. Hem HbSS ve hem de HbSC pik yaş insidansı 21-30 imiş. Ficat ve Arlet sınıflamasına göre AVN dağılımı ; % 21,2 evre III , % 18,2 evre II ve % 60,6 hasta evre IV olarak tespit edilmiş. Hiçbir hastada evre 1 veya 0 bulgusuna rastlanmamış. HbSC ve HBSS olan hastalar arasında femur başı AVN yaygınlığı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p = 0.48$ ) (233).

Sebastiani ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan, OHH Çalışma Kooperatifi'nin sunduğu bir çalışmada; 18 yaş üstü 1265 orak hücre hastası incelenmiştir (234). Bu çalışmada ciddi hastalığı olan hastalar, ortalama olarak, hafif vakalara oranla, kan transfüzyonu uygulanması, osteonekroz (AVN), bacak ülseri, inme ve sepsis gibi komplikasyonlarda daha yüksek prevalansa sahip iken; ağrı atakları, priapizm ve HbF konsantrasyonunun prevalansında fark tespit edilmemiş. Yapılan çalışmada hastalığı şiddetli seyredenlerde HbF %6.48 ve AVN %41, orta şiddette seyredenlerde HbF %6.60 ve AVN %35 oranında tespit edilmiş.

Bizim çalışmamızda hastaların hastalık şiddetleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak çalışmamızdaki AVN oranı %38,5 idi. Bu değer, Sebastiani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki AVN oranının ortalamasına tekabül etmektedir. Ayrıca yapılan bu çalışmada kadın erkek oranları, komplikasyonlar içinde ayrı ayrı verilmemişken bizim çalışmamızda AVN'si olan 72 hastanın cinsiyetleri kadın/erkek: 37 /35 olarak belirlendi ve cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Adla ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2013 yılında yayınlanan, OHH'li 70 hasta ile kontrol grubu arasında bir çalışmada ise; kontrol grubu ile vaka grubu arasında PTH ve 25 (OH) vitamin D, Ca, P, ALP ve ürik asit düzeyleri bakılmış. Tüm bu parametreler ile lineer regresyon analizi yapılmış ve PTH ile 25(OH) vitamin D arasında anlamlı ters ilişki bulunmuş (235).

Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, kontrol grubu sayısı vaka grubu ile eşit. Bizim çalışmamızda ise vaka grubu 187 orak hücre hastasından ve kontrol grubu ise 63 kişiden oluştu. Ayrıca sağlıklı grubun cinsiyet dağılımı da vaka grubu ile aynı değildi ve yaş ortalaması da vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Tüm bu olumsuzluklara rağmen bizim

çalışmamızda da, bu çalışmayı destekler şekilde, vaka grubu 25 (OH) vitamin D düzeyleri, kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Ancak, bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda, iki grup arasında PTH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca AVN olan hastalar ile olmayan hastalar arasında da PTH düzeyi açısından anlamlı ilişki bulunmadı.

Iwegbe ve arkadaşları tarafından 1982 ve 1983 yıllarında yapılan Nijerya'nın Gine Savannah kliniklerinin katıldığı, 1985 yılında yayınlanan çalışma'da (236), çalışmada 899 orak hücre hastası incelenmiş. 6 - 28 yaş arasındaki orak hücre hastalığı olan 429 erkek 470 kadından oluşan 899 hastanın, 29'unda (11'i erkek, 18'i kadın, K/E:1.6) femur başı avasküler nekroz klinik belirtileri olduğu tespit edilmiş. Bu hastaların direkt kalça grafileri çekilmiş ve genetik analiz ile yirmi sekiz hastada Hb-SS,1 hastada Hb-SC olduğu tespit edilmiş. Hastaların çoğunda AVN belirtilerinin başlaması 6 ile 15 yaşlar arasında imiş. 6-10 yaş arası 7 kişi, 10-15 yaş arası 7 kişi, 15-20 yaş arası 6 kişi, 20-25 yaş arası 7 kişi ve 25-30 yaş arası 2 kişi olduğu tespit edilmiş. Bu hastaların klinik belirtileri radyografik lezyonları ile ilişkili, ancak hastanın yaşı ve cinsiyeti ile ilişkili bulunmamış. Radyografik bulgulara göre AVN belirtileri değişken, kişilerin yaşı ve cinsiyeti ile ilişkili değil iken başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuş. Sonuçta yeni radyografik yöntemler önerilmiş-

Bizim çalışmamızda ise vaka grubundaki 187 hastanın 72'sinde (%38,5) komplikasyonlardan AVN ve 6'sında (%3,2) kronik böbrek yetmezliği var idi. KBY hastalarından birinde (%16,6) ise aynı zamanda avasküler nekroz da vardı. Avasküler nekrozlu hastalar ile olmayan hastalar arasında, diğer parametreler açısından ilişki olup olmadığı, istatistiksel olarak araştırıldı. Sonuçta; yaş ile avasküler nekrozun görülme olasılığının arttığı, ferritin yüksekliği ile avasküler nekrozun görülme olasılığının arttığı tespit edildi ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ). Lojistik regresyon analizinde ise sadece yaş ile avasküler nekroz arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0.015$ ).

Matos ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2012'de yayınlanan, orak hücre hastalarında AVN ile ilgili bir çalışmada; 20 yaş altı 72 orak hücreli hastada, AVN prevalansı %11,1 (8/72) olarak tespit edilmiş. Yaş, ağırlık ve hemogloblin düzeyleri ile femur başı AVN arasında anlamlı korelasyon mevcut imiş (sırasıyla yaş  $\rightarrow p=0.042$ , ağırlık  $\rightarrow p=0.04$ , Hgb  $\rightarrow p=0.048$ ). Aynı zamanda tanı tarihi ile ferritin

düzeyleri, bacak ülserleri, ailesel tromboz öyküsü ile yakın anlamli ilişki mevcut imiş. (Sırasıyla tanı tarihi →  $p=0.014$ , ferritin düzeyleri →  $p=0,013$ , bacak ülserleri →  $p=0.07$ ) (230).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ve ferritin düzeyi artışı ile AVN riski artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş idi. Ancak hastaların bacak ülseri durumu, boy ve ağırlıkları çalışmaya dahil edilmedi.

Adakile ve arkadaşlarının OHH olan ve yüksek HbF'si olan avasküler nekrozlu hastalarda MRG bulgularına, alfa talaseminin etkilerini araştırmak üzere yaptığı çalışma 2001 yılında yayınlanmış. 23 HbSS ve 7'si HbSBeta olan 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada HbSS hastalarının 11'inde alfa talasemi taşıyıcılığı eşlik ediyormuş. 30 hastanın 19'u erkek 11'i kız olarak belirtilmiş. Yaşları 6-17 arasında ve ortalama değeri  $9\pm 3,5$  yıl olarak hesaplanmış. HbF değerleri %11-%35 arasında iken ortalama değeri  $22.8\pm 5,7$  olarak hesaplanmış. Toplam 8 hastada değişen derecelerde AVN tespit edilmiş (%26,7). Bu hastaların 6'sı HbSS 2'si HbSBeta imiş. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p=0.5$ ). Alfa talasemi taşıyıcılığı olan 11 hastanın dördünde ve taşımayanların 2 sinde osteonekroz tespit edilmiş. Ayrıca yaş ve hematolojik parametreler açısından da istatistiksel olarak anlamlı değilmiş. Ayrıca yaş ortalaması ve hematolojik parametreler açısından da fark istatistiksel olarak anlamlı değilmiş. Ancak osteonekroz olan hastalar ile diğerleri arasında son 3 yıl içinde vazookluziv kriz ile hastaneye yatış sıklığı açısından anlamlı fark bulunmuş (237).

Bizim çalışmamızda ise hastaların klinik bilgileri, kriz sayıları, avasküler nekroz tanı tarihleri ve kullandıkları ilaçlara, düzenli dosya kayıtları olmadığından ulaşılamadı, ve bu veriler çalışmaya dahil edilemedi. Bu çalışma ile hastaların anamnez formlarında tüm bu bilgilerin olması için özel bir orak hücre hastalığı anamnez formu ve takip formu düzenlemek gerektiği bir kez daha önemini göstermiş oldu. Ayrıca bu çalışma sonucuna benzer şekilde, bizim çalışmamızda da AVN olan ve olmayan hastalar arasında hematolojik parametreler ve cinsiyet açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece yaş ile AVN oluşma riskinin arttığı tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamıza eş zamanlı ferritin ve LDH düzeyleri de eklendi.

Ferritin düzeyi AVN olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilse de logistik regresyon analizi ile bu fark anlamlı bulunmadı.

Sklar ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1991 yılında yayınlanan sağlıklı kontrol grubu ile yapılmış diğer bir retrospektif çalışmada 368 orak hücre hastasında 17 KBY 'li orak hücre hastası ve 78 proteinürili orak hücre hastası tespit edilmiş ve bunların dışındaki 284 orak hücre hastasında ise, serum kreatinini düşük olarak tespit edilmiş, ayrıca yaş ile proteinüri ve böbrek yetmezliği riskinin arttığı görülmüş (238).

Bizim çalışmamızda da orak hücre hastalarının kreatinin değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (  $p < 0.001$  ). Bu nedenle orak hücre hastalarında, kreatinin düzeylerine bakarak, böbrek yetmezliği açısından yorum yapmanın doğru olmadığı, bu çalışmalardan elde edilebilecek bir sonuçtur.

Orak hücre hastalığında KBY insidansı, klinik seyir ve risk faktörlerini belirlemek için 1991 yılında Powars ve arkadaşları tarafından yapılmış prospektif, klinik kohort çalışmada; OHH olan 209 hasta 25 yıl boyunca takip edilmiş. 36 hastada böbrek yetmezliği geliştiği görülmüş. Bunların % 4,2'si orak hücre anemisi ve %2,4'ü ise orak hücre hastası imiş. Bu hastalar için ortalama hastalık başlama yaşı sırasıyla 23,1 ve 49,9 yıl olarak belirlenmiş. Böbrek yetmezliği tanısı sonrası hastaların yaşam süresi, diyalize rağmen, 4 yıl olarak tespit edilmiş ve ölüm anında ortanca yaş 27 olarak tespit edilmiş. Böbrek yetmezliği için mortalite rölatif riski böbrek hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında %1,42 (  $p = 0,02$  ) olarak tespit edilmiş. Vaka-kontrol çalışmalarında, ineffektif eritropoezis, şiddetli anemi, hipertansiyon, proteinüri, nefrotik sendrom ve mikroskopik hematüri ile kronik böbrek yetmezliğinin önemli ön azotemik belirleyicileri olduğunu göstermiş. Ayrıca böbrek hastalığı riskinin HbSBeta olanlarda da arttığı tespit edilmiş. Bu çalışma sonunda, üremik fazın tedavisi sıkıntılı olduğundan, preazotemik faz tedavisinin geliştirilmesinin önemi vurgulanmış (166).

Bizim çalışmamızda KBY oranı %3,2 iken, bu çalışmada KBY oranı %17 olarak tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamız retrospektif olup hastalar proteinüri

açısından taranmamıştır. Ayrıca hastaların genetik analizleri olmadığından hemoglobin tipi belirlenememiştir.

Stallworth ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanan Amerika’da 2194 HbSS hastası ile yapılmış bir çalışmada, hastalar 11 yıl takip edilmiş ve kohort analizde böbrek komplikasyonlarından hematüri %6,3 ve proteinüri %3,2 olarak saptanmış. Çok değişkenli analizlerde, akut böbrek hasarının gelişimi, ileri yaş, önceden var olan hematüri ve proteinüri ile ilişkili olduğu gösterilmiş (239) .

Bhavana ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2015’de yayınlanan bir diğer çalışmada ise; 110 HbSS, 55 HbAS ve 50 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiş, böbrek yetmezliği açısından; erkek cinsiyet, yaşın artışı ve HbSS genetik versiyonu, böbrek yetmezliği oluşumunda risk faktörleri olarak belirlenmiş (240).

Bizim çalışmamızda ise orak hücre hastalarının 6’sında KBY olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak, KBY’si olan orak hücre hastalarının altısının da cinsiyeti bu çalışmayı destekler şekilde erkek idi ve yaş değerleri, 47, 43, 41, 38, 32 ve 24 idi. Ancak bu 6 hastanın, böbrek yetmezliği erken dönemlerine ait bulguları veri eksikliği nedeniyle alınmadı.

Ephraim ve akadaşlarınca 2015 yılında yayınlanan, 194 orak hücre hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; kan ve idrar örnekleri, sırasıyla, serum kreatinin ve proteinüri belirlenmesi için alınmış, tahmini GFR (eGFR) KBH-EPI ve Schwartz denklemler kullanılarak hesaplanmış. KBY Genel Çıktıları (KDIGO) kurallarına göre Böbrek Hastalığı tanımlanmış. Analiz GraphPad prizma kullanılarak gerçekleştirilmiş ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. SDBY’nin yaşla birlikte sıklığının ve yoğunluğunun arttığı, proteinüri ve SDBY sıklığının HbSS genotip olanlarda HbSC genotipi olanlara oranla daha sık olduğu tespit edilmiş (241).

Bizim çalışmamızda ise hastaların genetik analizi mevcut olmadığından bu açıdan değerlendirme yapılamadı. Hastaların KBY gelişme riski açısından daha yakından izlemi için genetik analizin de gerekli olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇLAR

1. 25 (OH) vitamin D düzeyi ile AVN gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.
2. Çalışmamıza aldığımız orak hücre hastaları arasında AVN prevalansı %38,5 idi.
3. Avasküler nekroz ile yaş yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edildi. (p=0,001)
4. Avasküler nekroz ile ferritin yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edildi. (p<0.001)
5. Orak hücre hastaları ile sağlıklı grup arasında LDH, PTH ve K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yok idi. (p=0.434 – p=0,250)
6. Vaka grubunda ferritin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, P ve Mg düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, hemoglobin, kreatinin, Ca, Na ve 25 (OH) vitamin D düzeyleri, yaş ve MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak saptandı.

## 7. ÖNERİLER

Orak hücre hastalığında 25 (OH) vitamin D eksikliği sıklığı, sağlıklı popülasyona göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmektedir. Bu nedenle orak hücre hastaları bu yönden taranmalı ve tedavi edilmelidir.

Avasküler nekroz oluşma riski yaş ile arttığından, özellikle çocukluk çağı sonrasındaki orak hücre hastalarının, klinik bulgu olmasa dahi, AVN yönünden taranması önerilir.

Avasküler nekroz erken tanısı için direkt grafi veya mümkünse MRG yöntemi ile orak hücre hastaları taranmalı ve tespiti halinde de erken tedavi uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği orak hücre hastaları için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların kreatinin klirensleri düşükkken dahi kreatininleri düşük olduğundan, böbrek yetmezliği erken tanısı için sadece tek başına kreatinin değil, mikroalbuminüri düzeyleri ve tansiyon takibi yapılmalıdır. Mikroalbuminüri ve/veya diyastolik hipertansiyon tespiti halinde ise tedavi edilmelidir.

Bu çalışma ile hastaların anamnez formlarında tüm bu bilgilerin olması için orak hücre hastaları için özel bir anamnez formu düzenlemek gerektiği bir kez daha önemini göstermiş oldu.



## 8. KAYNAKLAR

1. 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. Epub 2006/11/07.
2. Taylor JGt, 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. Epub 2008/05/08.
3. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(6):642-3.
4. Derya S, Zeliha K. Türkiye’de Orak Hücreli Anemi Dağılımı, Patofizyolojisi ve Demir Toksisitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2016;20:92-9.
5. Sheth S, Licursi M, Bhatia M. Sickle cell disease: time for a closer look at treatment options? *Br J Haematol.* 2013;162(4):455-64. Epub 2013/06/19.
6. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010;38(4 Suppl):S512-21. Epub 2010/04/02.
7. Vikki GN, Kerri AN. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 2015;10(3).
8. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS BE, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, , editor. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* Fourteenth ed. USA.: McGraw Hill Companies Inc. ; 1998. p. 645-53.
9. Poddar D, Maude GH, Plant MJ, Scorer H, Serjeant GR. Pregnancy in Jamaican women with homozygous sickle cell disease. Fetal and maternal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(7):727-32. Epub 1986/07/01.
10. Lukens JN. Abnormal hemoglobins: general principles. *Wintrobe’s Clinical Hematology* 2th ed2004. p. 1247-62
11. Beutler E. Sickle cell anemia and related abnormalities. In: Lichtman MA BE, Kipps TJ, Seligsohn U, editor. *Williams Hematology.* Seventh ed. New York: Mcgraw Hill; 2006. p. 667-700.
12. Hebbel RP. Pathobiology Of Sickle Cell Disease. In: Hoffman R BE, Shattil SJ Philadelphia, Elsevier Churchill Livigstone, editor. *Hematology; Basic Principles and Practice.* Fifth ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livigstone; 2009. p. 565-76.
13. Altay Ç, Başak AN. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *international journal of hematology and oncology* 1995.;2(283).
14. Keohane EMS, L.J. . Hemoglobinopathies. In: Elsevier, editor. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications.* Fifth ed2015. p. 426-48.

15. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JEK, G.D. Stapczynski, J.S., editor. *Emergency Medicine*. Fifth ed. North Carolina.: McGraw Hill Companies Inc.; 2000. p. 1382-7.
16. Embury SH. Sick cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L BJ, editor. *Cecil Textbook of Medicine*. Twenty-first ed. Philadelphia: WB Saunders Company.; 2000. p. 893-905.
17. Altay Ç BAN. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Int J Pediatri Hematol/Oncol* 1995. p. 2: 283.
18. Lanzkron S, Carroll P, Haywood JC. Mortality rates and age at death from sickle cell disease, U.S.1979-2005. . *Public Healt Reports* 2013;28(March/April 2013):110-6.
19. Lal A, Vichinsky EP. Sick cell disease. . In: Hoffbrand AV CD, Tuddenham EGD, editor. *Postgraduate Haematology* Fifth ed. Massachusetts: Blackwell Publishing. ; 2005. p. 104-18.
20. Johnson LN. Sick cell trait: an update. *J Natl Med Assoc.* 1982;74(8):751-7. Epub 1982/08/01.
21. Sauntharajah Y, Vichinsky EP. Sick Cell Disease. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, editor. *Clinical Features And Management Hematology Basic Principles And Practice*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livigstone; 2009. p. 577-601.
22. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX Ulusal Hematoloji Kongresi,Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu; İstanbul-Türkiye2003. p. 93-9.
23. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of alpha-thalassemia in Thailand. *Ann Hematol.* 2003;82(10):612-6. Epub 2003/09/05.
24. Lanzkron S, Carroll P, Haywood JC. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S. 1979-2005. *Public Health Rep.* 2013;28(2):110-6. Epub 2013/03/02.
25. Rodgers GP RM, Noguchi CT, Schechter AN. . Is there a role for selective vasodilation in the management of sickle cell disease? . *Blood.* 1988;71: 597-602.
26. Bender MA, Douthitt Seibel G. Sick Cell Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
27. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17(3):167-78. Epub 2003/06/24.
28. Platt OS BD, Rosse WF. Mortality in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1994(Life expectancy and risk factors for early death [see comments]):330:1639-44.
29. Jiskoot PM HC, Rivers R, Bain BJ, Wilkins BS Unusual splenic sinusoidal iron overload in sickle cell/haemoglobin D-Punjab disease. *Clinicil pathology.* 2004.:57: 539-40.
30. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. . *JAMA.* 1910;312(10): 517.

31. Hahn EV GE. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. . JAMA. 1927;39(2):233- 54.
32. Poyart C WH. Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. Mol Aspects Med. 1996 17(2):129-42.
33. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010;376(9757):2018-31. Epub 2010/12/07.
34. Serjeant GR. Mortality from sickle cell disease in Africa. BMJ. 2005;330(7489):432-3. Epub 2005/02/26.
35. Williams TN, Obaro SK. Sickle cell disease and malaria morbidity: a tale with two tails. Trends Parasitol. 2011;27(7):315-20. Epub 2011/03/25.
36. Koçak R AZ, Agrıdag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. . The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. . Eur J Epidemiol 1995.;11:181-4.
37. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi2003.
38. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. 2005.
39. Hoffman RB, J.r. E.J. Shattil, S.J. Hematology Basic Principles and Practise. Churchill Livingstone Elsevier. Fifth ed2009. p. 565-602.
40. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. . In: Greer JPF, J. Rodgers, G.M. Paraskevas, F. Glader, B. Arber, D.A. Means, R.T., editor. Wintrobe’s Clinical Hematology, Lippincot Williams and Wilkins. Nineth ed. Philadelphia2009. p. 1038-82.
41. Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease pathophysiology. Baillieres Clin Haematol. 1993;6(1):57-91. Epub 1993/03/01.
42. Emmel VE. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. JAMA 1917;20:586- 98.
43. Neel JV. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. Medicine. 1947;26(2):115-53. Epub 1947/05/01.
44. Stapczynski JS MG. Hematologic Emergencies. In: Stone CK HR, editor. Current Emergency&Treatment. Fifth ed. USA: McGraw Hill Companies Inc. ; 2004. p. 788-823.
45. Hunt JA, Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. II. The chymotryptic digestion of the trypsin-resistant core of haemoglobins A and S. Biochim Biophys Acta. 1958;28(3):546-9. Epub 1958/06/01.
46. Hunt JA, Ingram VM. A terminal peptide sequence of human haemoglobin? Nature. 1959;184(Suppl 9):640-1. Epub 1959/08/22.
47. Kutlar A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single-gene disorder. Med Princ Pract. 2005;14 Suppl 1:15-9. Epub 2005/08/17.

48. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, Tural C. The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2001;25(2):213-7. Epub 2001/08/02.
49. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1985;106(6):881-5. Epub 1985/06/01.
50. 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. Epub 1991/07/04.
51. Brozovic M, Davies S. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 1987;63(742):605-9. Epub 1987/08/01.
52. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(2):422-7. Epub 2003/10/04.
53. 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. Epub 1981/10/01.
54. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr*. 1985;107(2):201-6. Epub 1985/08/01.
55. Miller ST, Rao SP, Dunn EK, Glassberg KI. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 2):844-7. Epub 1995/08/01.
56. SH. E. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L BJ, editor. *Cecil Textbook of Medicine*. Twenty-first ed. Philadelphia: WB Saunders Company. ; 2000. p. 893-905.
57. Ashcroft MT, Serjeant GR, Desai P. Heights, weights, and skeletal age of Jamaican adolescents with sickle cell anaemia. *Arch Dis Child*. 1972;47(254):519-24. Epub 1972/08/01.
58. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *Radiographics*. 2007;27(4):1005-21. Epub 2007/07/11.
59. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005;129(4):482-90. Epub 2005/05/10.
60. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(5):929-41, viii. Epub 2005/10/11.
61. Hutchinson RM, Merrick MV, White JM. Fat embolism in sickle cell disease. *J Clin Pathol*. 1973;26(8):620-2. Epub 1973/08/01.
62. Russel I. An essay on necrosis. *Clin Orthop*. 1978;130.
63. Phemister DB. Treatment of the necrotic head of the femur in adults. *J Bone Joint Surg Am*. 1949;31A(1):55-66. Epub 1949/01/01.

64. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(277):12-21. Epub 1992/04/01.
65. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992;326(22):1473-9. Epub 1992/05/28.
66. Jones JJ. Risk factors potentially activating intravascular coagulation and causing nontraumatic osteonecrosis. . Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1997:89-96.
67. Zoller B, de Frutos PG, Hillarp A, Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica.* 1999;84(1):59-70.
68. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(3):265-71, vii. Epub 2004/07/24.
69. Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, et al. Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(3):215-21. Epub 2000/02/26.
70. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res.* 2004(422):251-5. Epub 2004/06/10.
71. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997(334):43-56. Epub 1997/01/01.
72. Plancher KD, Razi A. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am.* 1997;28(3):461-77. Epub 1997/07/01.
73. Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am.* 1985;16(4):635-54. Epub 1985/10/01.
74. Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(277):22-30. Epub 1992/04/01.
75. Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K. A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1989(246):186-94. Epub 1989/09/01.
76. Ohzono K, Takaoka K, Saito S, Saito M, Matsui M, Ono K. Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(277):79-88. Epub 1992/04/01.
77. Kiaer T. Intraosseous pressure and oxygen tension in avascular necrosis and osteoarthritis of the hip. . *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72.
78. Marcus ND. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. . *JBone Joint Surg [Am]* 1973. 1973;55.
79. Catto M. A histological study of avascular necrosis of the

femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1965;47.

80. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; comments on treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 1979(140):273-312. Epub 1979/05/01.
81. Kenzora JEG, M.J. editor. Textbook of rheumatology. Osteonecrosis. In: Kelley WNH, E.D. Ruddy, S. Sledge, C.B., editor. Textbook of rheumatology. Philadelphia: W. B. Saunders; 1981. p. 1755-82.
82. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*. 2007;63(1):16-28. Epub 2007/06/09.
83. Duda SH, Laniado M, Schick F, Claussen CD. doubleline sign of osteonecrosis: evaluation on chemical shift MR images. . *Eur J Radiol* 1993;16:233-8.
84. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM. Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? . *Clin Orthop Relat Res*. 1999;367.
85. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2006;88A:16-26.
86. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67(1):3-9. Epub 1985/01/01.
87. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(1):34-41. Epub 1995/01/01.
88. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7(4):250-61. Epub 1999/08/06.
89. Oshima M, Yoshihara Y, Ito K, Asai H, Fukatsu H, Sakuma S. Initial stage of Legg-Calve-Perthes disease: comparison of three-phase bone scintigraphy and SPECT with MR imaging. *Eur J Radiol*. 1992;15(2):107-12. Epub 1992/09/01.
90. Stoica Z, Dumitrescu D, Popescu M, Gheonea I, Gabor M, Bogdan N. Imaging of avascular necrosis of femoral head: familiar methods and newer trends. *Curr Health Sci J*. 2009;35(1):23-8. Epub 2009/01/01.
91. Rao VM, Mitchell DG, Steiner RM, Rifkin MD, Burk DL, Jr., Levy D, et al. Femoral head avascular necrosis in sickle cell anemia: MR characteristics. *Magn Reson Imaging*. 1988;6(6):661-7. Epub 1988/11/01.
92. Hungerford DS, Mont MA. The natural history of untreated asymptomatic hips in patients who have non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(5):765-6. Epub 1998/06/04.

93. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(324):169-78. Epub 1996/03/01.
94. Bowers JR, Dailiana ZH, McCarthy EF, Urbaniak JR. Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines. *J Surg Orthop Adv.* 2004;13(4):210-6. Epub 2005/02/05.
95. Castro FP, Jr., Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2000;29(3):187-94. Epub 2000/04/04.
96. Steinberg ME, Brighton CT, Hayken GD, Tooze SE, Steinberg DR. Early results in the treatment of avascular necrosis of the femoral head with electrical stimulation. *Orthop Clin North Am.* 1984;15(1):163-75. Epub 1984/01/01.
97. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381(9861):142-51. Epub 2012/10/30.
98. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001484. Epub 2013/07/23.
99. Buckalew VM, Jr., Someren A. Renal manifestations of sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1974;133(4):660-9. Epub 1974/04/01.
100. Alleyne GA. The kidney in sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1975;7(6):371-9. Epub 1975/06/01.
101. de Jong PE, Statius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int.* 1985;27(5):711-7. Epub 1985/05/01.
102. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):501-4. Epub 1990/03/01.
103. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int.* 2000;57(1):1-8. Epub 2000/01/05.
104. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2000;63(4):205-11. Epub 2000/03/08.
105. Wesson DE. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61(6):2277-86. Epub 2002/05/25.
106. Nath KA, Katusic ZS, Gladwin MT. The perfusion paradox and vascular instability in sickle cell disease. *Microcirculation.* 2004;11(2):179-93. Epub 2004/07/29.
107. Scheinman JJ. Sickle cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(2):78-88. Epub 2008/12/03.
108. 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. Epub 2011/09/09.

109. Sharpe CC, Thein SL. Sick cell nephropathy - a practical approach. *Br J Haematol.* 2011;155(3):287-97. Epub 2011/09/10.
110. Becker AM. Sick cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2099-109. Epub 2011/01/05.
111. Nath KA, Katusic ZS. Vasculature and kidney complications in sickle cell disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):781-4. Epub 2012/03/24.
112. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood.* 2014;123(24):3720-6. Epub 2014/04/26.
113. Ataga KI, Derebail VK, Archer DR. The glomerulopathy of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2014;89(9):907-14. Epub 2014/05/21.
114. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One.* 2013;8(11):e79923. Epub 2013/11/14.
115. Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JS, Hildesheim M, Sachdev V, Nouraei M, et al. Risk factors for death in 632 patients with sickle cell disease in the United States and United Kingdom. *PLoS One.* 2014;9(7):e99489. Epub 2014/07/06.
116. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol.* 2014;89(5):530-5. Epub 2014/01/31.
117. 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. Epub 1994/06/09.
118. Hamideh D, Alvarez O. Sick cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1482-6. Epub 2013/05/03.
119. McClellan AC, Luthi JC, Lynch JR, Soucie JM, Kulkarni R, Guasch A, et al. High one year mortality in adults with sickle cell disease and end-stage renal disease. *Br J Haematol.* 2012;159(3):360-7. Epub 2012/09/13.
120. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood.* 1991;77(2):214-37. Epub 1991/01/15.
121. Hebbel RP. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest.* 1997;99(11):2561-4. Epub 1997/06/01.
122. Hebbel RP. Ischemia-reperfusion injury in sickle cell anemia: relationship to acute chest syndrome, endothelial dysfunction, arterial vasculopathy, and inflammatory pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(2):181-98. Epub 2014/03/05.
123. Prohovnik I, Pavlakis SG, Piomelli S, Bello J, Mohr JP, Hilal S, et al. Cerebral hyperemia, stroke, and transfusion in sickle cell disease. *Neurology.* 1989;39(3):344-8. Epub 1989/03/01.
124. Etteldorf JN, Smith JD, Tuttle AH, Diggs LW. Renal hemodynamic studies in adults with sickle cell anemia. *Am J Med.* 1955;18(2):243-8. Epub 1955/02/01.



125. Hatch FE, Jr., Azar SH, Ainsworth TE, Nardo JM, Culbertson JW. Renal circulatory studies in young adults with sickle cell anemia. *J Lab Clin Med.* 1970;76(4):632-40. Epub 1970/10/01.
126. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, Iyer RV, Alvarez OA, Casella JF, et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *J Pediatr.* 2010;156(1):66-70 e1. Epub 2009/11/03.
127. Bank N, Aynedjian HS, Qiu JH, Osei SY, Ahima RS, Fabry ME, et al. Renal nitric oxide synthases in transgenic sickle cell mice. *Kidney Int.* 1996;50(1):184-9. Epub 1996/07/01.
128. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23(2):194-9. Epub 2003/04/22.
129. Schmitt F, Martinez F, Brillet G, Giatras I, Choukroun G, Girot R, et al. Early glomerular dysfunction in patients with sickle cell anemia. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):208-14. Epub 1998/08/26.
130. Guasch A, Cua M, Mitch WE. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1996;49(3):786-91. Epub 1996/03/01.
131. Bergmann S, Zheng D, Barredo J, Abboud MR, Jaffa AA. Renal kallikrein: a risk marker for nephropathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(3):147-53. Epub 2006/05/09.
132. Nath KA, Grande JP, Haggard JJ, Croatt AJ, Katusic ZS, Solovey A, et al. Oxidative stress and induction of heme oxygenase-1 in the kidney in sickle cell disease. *Am J Pathol.* 2001;158(3):893-903. Epub 2001/03/10.
133. Jison ML, Munson PJ, Barb JJ, Suffredini AF, Talwar S, Logun C, et al. Blood mononuclear cell gene expression profiles characterize the oxidant, hemolytic, and inflammatory stress of sickle cell disease. *Blood.* 2004;104(1):270-80. Epub 2004/03/20.
134. Sears DA, Udden MM, Thomas LJ. Carboxyhemoglobin levels in patients with sickle-cell anemia: relationship to hemolytic and vasoocclusive severity. *Am J Med Sci.* 2001;322(6):345-8. Epub 2002/01/10.
135. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Exhaled carbon monoxide levels in children with sickle cell disease. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):162-5. Epub 2004/12/16.
136. Stadius van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, de Koning J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet.* 1970;1(7644):450-2. Epub 1970/02/28.
137. Walker TM, Beardsall K, Thomas PW, Serjeant GR. Renal length in sickle cell disease: observations from a cohort study. *Clin Nephrol.* 1996;46(6):384-8. Epub 1996/12/01.
138. McCarville MB, Luo Z, Huang X, Rees RC, Rogers ZR, Miller ST, et al. Abdominal ultrasound with scintigraphic and clinical correlates in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(6):1399-404. Epub 2011/05/25.

139. Fine L. The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int.* 1986;29(3):619-34. Epub 1986/03/01.
140. Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:263-78. Epub 1995/01/01.
141. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):293-300. Epub 2012/02/22.
142. Brittain JE, Parise LV. Cytokines and plasma factors in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):438-43. Epub 2007/10/16.
143. Pitcock JA, Muirhead EE, Hatch FE, Johnson JG, Kelly BJ. Early renal changes in sickle cell anemia. *Arch Pathol.* 1970;90(5):403-10. Epub 1970/11/01.
144. Walker BR, Alexander F, Birdsall TR, Warren RL. Glomerular lesions in sickle cell nephropathy. *JAMA.* 1971;215(3):437-40. Epub 1971/01/18.
145. Elfenbein IB, Patchefsky A, Schwartz W, Weinstein AG. Pathology of the glomerulus in sickle cell anemia with and without nephrotic syndrome. *Am J Pathol.* 1974;77(3):357-74. Epub 1974/12/01.
146. Tejani A, Phadke K, Adamson O, Nicasri A, Chen CK, Sen D. Renal lesions in sickle cell nephropathy in children. *Nephron.* 1985;39(4):352-5. Epub 1985/01/01.
147. Bhatena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle hemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1(11):1241-52. Epub 1991/05/01.
148. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med.* 1992;326(14):910-5. Epub 1992/04/02.
149. Nasr SH, Markowitz GS, Sentman RL, D'Agati VD. Sickle cell disease, nephrotic syndrome, and renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(7):1276-80. Epub 2006/02/17.
150. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, Belenfant X, Ulinski T, Niaudet P, et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(1):18-27. Epub 2010/01/16.
151. Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, Simpson P, Sarnaik S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(6):475-8. Epub 1998/09/24.
152. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2228-35. Epub 2006/07/14.
153. Gosmanova EO, Zaidi S, Wan JY, Adams-Graves PE. Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease. *J Investig Med.* 2014;62(5):804-7. Epub 2014/05/02.

154. Bakir AA, Hathiwala SC, Ainis H, Hryhorczuk DO, Rhee HL, Levy PS, et al. Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. *Am J Nephrol*. 1987;7(2):110-5. Epub 1987/01/01.
155. 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. Epub 2005/11/04.
156. Becker AM, Goldberg JH, Henson M, Ahn C, Tong L, Baum M, et al. Blood pressure abnormalities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):518-22. Epub 2014/01/16.
157. Thompson J, Reid M, Hambleton I, Serjeant GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):701-8. Epub 2007/04/11.
158. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol*. 2008;83(1):15-8. Epub 2007/08/19.
159. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Hankins JS, Ware RE. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1285-90. Epub 2011/05/12.
160. Faulkner M, Turner EA, Deus J, Phillips K, Weaver C, Taiwo O, et al. Severe anemia: a risk factor for glomerular injury in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 1995;87(3):209-13. Epub 1995/03/01.
161. Lebensburger J, Johnson SM, Askenazi DJ, Rozario NL, Howard TH, Hilliard LM. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2011;86(5):430-2. Epub 2011/04/28.
162. Gurkan S, Scarponi KJ, Hotchkiss H, Savage B, Drachtman R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2123-7. Epub 2010/06/03.
163. Day TG, Drasar ER, Fulford T, Sharpe CC, Thein SL. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2012;97(2):201-5. Epub 2011/10/14.
164. Hamideh D, Raj V, Harrington T, Li H, Margolles E, Amole F, et al. Albuminuria correlates with hemolysis and NAG and KIM-1 in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(10):1997-2003. Epub 2014/06/04.
165. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, Kinney TR, Foreman JW. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2000;136(6):749-53. Epub 2000/06/06.
166. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med*. 1991;115(8):614-20. Epub 1991/10/15.

167. Wierenga KJ, Pattison JR, Brink N, Griffiths M, Miller M, Shah DJ, et al. Glomerulonephritis after human parvovirus infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet*. 1995;346(8973):475-6. Epub 1995/08/19.
168. Laurin LP, Nachman PH, Desai PC, Ataga KI, Derebail VK. Hydroxyurea is associated with lower prevalence of albuminuria in adults with sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1211-8. Epub 2013/10/03.
169. Ataga KI, Brittain JE, Moore D, Jones SK, Hulkower B, Strayhorn D, et al. Urinary albumin excretion is associated with pulmonary hypertension in sickle cell disease: potential role of soluble fms-like tyrosine kinase-1. *Eur J Haematol*. 2010;85(3):257-63. Epub 2010/05/25.
170. Ashley-Koch AE, Okocha EC, Garrett ME, Soldano K, De Castro LM, Jonassaint JC, et al. MYH9 and APOL1 are both associated with sickle cell disease nephropathy. *Br J Haematol*. 2011;155(3):386-94. Epub 2011/09/14.
171. Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, Muralidharan K, Zhang W, Elsas LJ. Evidence that microdeletions in the alpha globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(5):1014-9. Epub 1999/05/08.
172. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol*. 2011;86(7):559-66. Epub 2011/06/02.
173. Sasongko TH, Nagalla S, Ballas SK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009191. Epub 2013/04/02.
174. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48. Epub 2014/09/10.
175. Alvarez O, Miller ST, Wang WC, Luo Z, McCarville MB, Schwartz GJ, et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):668-74. Epub 2012/02/02.
176. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Shulkin BL, Hankins JS, Ware RE. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(2):116-9. Epub 2012/12/21.
177. Sklar AH, Perez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs*. 1990;13(6):347-51. Epub 1990/06/01.
178. Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2524-9. Epub 2010/02/25.
179. Cecchini J, Lionnet F, Djibre M, Parrot A, Stojanovic KS, Girot R, et al. Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series\*. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1629-39. Epub 2014/03/29.

180. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med.* 1994;96(2):155-62. Epub 1994/02/01.
181. Aderibigbe A, Arije A, Akinkugbe OO. Glomerular function in sickle cell disease patients during crisis. *Afr J Med Med Sci.* 1994;23(2):153-60. Epub 1994/06/01.
182. Audard V, Moutereau S, Vandemelebrouck G, Habibi A, Khellaf M, Grimbert P, et al. First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:67. Epub 2014/05/02.
183. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(1):1-17. Epub 1992/07/01.
184. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2299-306. Epub 2014/06/04.
185. Garg P, Rabelink T. Glomerular proteinuria: a complex interplay between unique players. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(4):233-42. Epub 2011/07/26.
186. Peppiatt-Wildman CM. The evolving role of renal pericytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(1):10-6. Epub 2012/11/21.
187. Schein A, Enriquez C, Coates TD, Wood JC. Magnetic resonance detection of kidney iron deposition in sickle cell disease: a marker of chronic hemolysis. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(3):698-704. Epub 2008/09/09.
188. Vasavda N, Gutierrez L, House MJ, Drasar E, St Pierre TG, Thein SL. Renal iron load in sickle cell disease is influenced by severity of haemolysis. *Br J Haematol.* 2012;157(5):599-605. Epub 2012/03/14.
189. Saraf SL, Zhang X, Kaniyas T, Lash JP, Molokie RE, Oza B, et al. Haemoglobinuria is associated with chronic kidney disease and its progression in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2014;164(5):729-39. Epub 2013/12/18.
190. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int.* 2000;57(6):2423-33. Epub 2000/06/09.
191. Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int.* 2001;59(1):106-17. Epub 2001/01/03.
192. Nath KA, Grande JP, Farrugia G, Croatt AJ, Belcher JD, Hebbel RP, et al. Age sensitizes the kidney to heme protein-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(3):F317-25. Epub 2012/12/01.
193. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood.* 2014;123(3):377-90. Epub 2013/11/28.
194. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):414-20. Epub 2007/01/19.
195. Moraes JA, Barcellos-de-Souza P, Rodrigues G, Nascimento-Silva V, Silva SV, Assreuy J, et al. Heme modulates smooth muscle cell proliferation and migration via

- NADPH oxidase: a counter-regulatory role for heme oxygenase system. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):394-400. Epub 2012/09/08.
196. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58-66. Epub 2014/07/06.
  197. Nath KA, Grande JP, Croatt AJ, Frank E, Caplice NM, Hebbel RP, et al. Transgenic sickle mice are markedly sensitive to renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2005;166(4):963-72. Epub 2005/03/29.
  198. Juncos JP, Grande JP, Croatt AJ, Hebbel RP, Vercellotti GM, Katusic ZS, et al. Early and prominent alterations in hemodynamics, signaling, and gene expression following renal ischemia in sickle cell disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(4):F892-9. Epub 2010/01/29.
  199. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):667-78. Epub 2010/09/30.
  200. Sun K, Xia Y. New insights into sickle cell disease: a disease of hypoxia. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(3):215-21. Epub 2013/04/04.
  201. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int*. 2008;74(7):867-72. Epub 2008/07/18.
  202. Long DA, Norman JT, Fine LG. Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(4):244-50. Epub 2012/02/09.
  203. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, Wang C, Sabbisetti VS, Ichimura T, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2012;82(2):172-83. Epub 2012/03/23.
  204. Sabaa N, de Franceschi L, Bonnin P, Castier Y, Malpeli G, Debbabi H, et al. Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1924-33. Epub 2008/04/03.
  205. Camus SM, Gausseres B, Bonnin P, Loufrani L, Grimaud L, Charue D, et al. Erythrocyte microparticles can induce kidney vaso-occlusions in a murine model of sickle cell disease. *Blood*. 2012;120(25):5050-8. Epub 2012/09/15.
  206. Zhang Y, Dai Y, Wen J, Zhang W, Grenz A, Sun H, et al. Detrimental effects of adenosine signaling in sickle cell disease. *Nat Med*. 2011;17(1):79-86. Epub 2010/12/21.
  207. Nath KA, Salahudeen AK, Clark EC, Hostetter MK, Hostetter TH. Role of cellular metabolites in progressive renal injury. *Kidney Int Suppl*. 1992;38:S109-13. Epub 1992/10/01.
  208. Strauss J, Pardo V, Koss MN, Griswold W, McIntosh RM. Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis. I. Studies on nature of glomerular-bound antibody and antigen identification in a patient with sickle cell disease and immune deposit glomerulonephritis. *Am J Med*. 1975;58(3):382-7. Epub 1975/03/01.

209. McCoy RC. Ultrastructural alterations in the kidney of patients with sickle cell disease and the nephrotic syndrome. *Lab Invest.* 1969;21(2):85-95. Epub 1969/08/01.
210. Weber ML, Vang D, Velho PE, Gupta P, Crosson JT, Hebbel RP, et al. Morphine promotes renal pathology in sickle mice. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:109-18. Epub 2012/08/14.
211. Itano HA, Keitel HG, Thompson D. Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. *J Clin Invest.* 1956;35(9):998-1007. Epub 1956/09/01.
212. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(2):F253-66. Epub 2003/01/17.
213. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, Blitman NM, Li M, Huges V, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology.* 2007;70(5):878-82. Epub 2007/12/11.
214. Gatalica Z, Lilleberg SL, Monzon FA, Koul MS, Bridge JA, Knezetic J, et al. Renal medullary carcinomas: histopathologic phenotype associated with diverse genotypes. *Hum Pathol.* 2011;42(12):1979-88. Epub 2011/07/08.
215. Shetty A, Matrana MR. Renal medullary carcinoma: a case report and brief review of the literature. *Ochsner J.* 2014;14(2):270-5. Epub 2014/06/19.
216. Maurel S, Stankovic Stojanovic K, Avellino V, Girshovich A, Letavernier E, Grateau G, et al. Prevalence and correlates of metabolic acidosis among patients with homozygous sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):648-53. Epub 2014/01/25.
217. DeFronzo RA, Taufield PA, Black H, McPhedran P, Cooke CR. Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 1979;90(3):310-16. Epub 1979/03/01.
218. Batlle D, Itsarayoungyuen K, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med.* 1982;72(2):188-92. Epub 1982/02/01.
219. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 2009;122(6):507-12. Epub 2009/04/28.
220. Key NS, Derebail VK. Sickle-cell trait: novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:418-22. Epub 2011/01/18.
221. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansele H, Falk RJ, Kshirsagar AV. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(3):413-7. Epub 2010/01/09.
222. Hicks PJ, Langefeld CD, Lu L, Bleyer AJ, Divers J, Nachman PH, et al. Sickle cell trait is not independently associated with susceptibility to end-stage renal disease in African Americans. *Kidney Int.* 2011;80(12):1339-43. Epub 2011/08/19.
223. Ajayi AA, Kolawole BA. Sickle cell trait and gender influence type 2 diabetic complications in African patients. *Eur J Intern Med.* 2004;15(5):312-5. Epub 2004/09/29.

224. Bleyer AJ, Reddy SV, Sujata L, Russell GB, Akinnifesi D, Bleyer AJ, Jr., et al. Sick cell trait and development of microvascular complications in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1015-20. Epub 2010/03/20.
225. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *JAMA*. 2014;312(20):2115-25. Epub 2014/11/14.
226. Yium J, Gabow P, Johnson A, Kimberling W, Martinez-Maldonado M. Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks: clinical course and effects of sickle-cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(9):1670-4. Epub 1994/03/01.
227. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, et al. Sickle hemoglobin confers tolerance to Plasmodium infection. *Cell*. 2011;145(3):398-409. Epub 2011/05/03.
228. Swarnava Roy P, Diamantis G. Konstantinidis, PhD2\*, Tilat Rizvi, PhD3\*, Kyung-Hee Chang, PhD1,4,5\*, Nambirajan Sundaram6\*, Michael Wourms, M.Sc.7\*, Loberg Anastacia6\*, Lanxi Song6\*, Katie Burke8\*, Tadashi Inagami, PhD9\*, Nancy Ratner, PhD10\*, David Witte, MD11\*, Theodosia A. Kalfa, M.D., Ph.D.2, Jose A Cancelas, MD, PhD1,5, Shiva Kumar Shanmukhappa, PhD6\* and Punam Malik, MD12. Increased Oxidative Stress In Sickle Cell Disease Activates The Renin-Angiotensin-TGF- $\beta$  Pathway To Mediate Sickle Nephropathy. 2013 2013. Report No.
229. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:58-65. Epub 2005/11/24.
230. Matos MA, dos Santos Silva LL, Brito Fernandes R, Dias Malheiros C, Pinto da Silva BV. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2012;14(2):155-60. Epub 2012/05/24.
231. Ballas SK, Talacki CA, Rao VM, Steiner RM. The prevalence of avascular necrosis in sickle cell anemia: correlation with alpha-thalassemia. *Hemoglobin*. 1989;13(7-8):649-55. Epub 1989/01/01.
232. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(1):81-92. Epub 1991/01/01.
233. Akinyoola AL, Adediran IA, Asaley CM. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease in Nigeria: a retrospective study. *Niger Postgrad Med J*. 2007;14(3):217-20. Epub 2007/09/04.
234. Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Milton JN, Riva A, Dworkis DA, et al. Genetic modifiers of the severity of sickle cell anemia identified through a genome-wide association study. *Am J Hematol*. 2010;85(1):29-35.
235. Adla BH, Taysir SG, Ahmed AJ, Abdulla AA, Mohamed EA, Reginald PS. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with sickle cell disease in Bahrain. *International Journal of Medicine*, . 2013;1(2):23-8.



236. Iwegbu CG, Fleming AF. Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. A series from the Guinea Savannah of Nigeria. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67(1):29-32. Epub 1985/01/01.
237. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al-Bloushi M, Haider MZ. Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: magnetic resonance imaging findings and influence of alpha-thalassemia trait. *Acta Haematol.* 2001;105(1):27-31. Epub 2001/05/08.
238. Sklar AH, Campbell H, Caruana RJ, Lightfoot BO, Gaier JG, Milner P. A population study of renal function in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs.* 1990;13(4):231-6. Epub 1990/04/01.
239. Stallworth JR, Tripathi A, Jerrell JM. Prevalence, treatment, and outcomes of renal conditions in pediatric sickle cell disease. *Southern Medical Journal.* 2011;104(11):752-6. Epub 2011/10/26.
240. Bhavana B, Lakhkar KG. Renal involvement and its detection in sickle cell disease children. *Int J Contemp Pediatr* 2015;2(3):181-7.
241. Ephraim RKD, Osakunor DNM, Cudjoe O, Oduro EA, Asante-Asamani L, Mitchell J, et al. Chronic kidney disease is common in sickle cell disease: a cross-sectional study in the Tema Metropolis, Ghana. *Bmc Nephrology.* 2015;16.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı, soyadı: Hülya Çetin Çiğdem

Doğum yeri ve tarihi:01.08.1978 –Adana

Yabancı dili: İngilizce

İletişim: 0(505) 4015369

Eğitim durumu (kurum ve yıl)

İlkokul : İkinci İnönü İlkokulu/Adana

Orta Okul :Hürriyet Ortaokulu /Adana

Lise : Adana Kız Lisesi

Lisans : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek lisans : Mustafa Kemal Üniversitesi

Çalıştığı Kurum/ Kurumlar ve Yıl:

Tercan Devlet Hastanesi : 2002-2004

Tercan Sağlık Ocağı : 2004-2005

Bayrampaşa Altıntepsi Sağlık Ocağı : 2005-2006

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji  
ve Reanimasyon A.B.D. : 2007-2008

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.  
:2011-2016