



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA İSKEMİ
MARKERİ OLARAK SCUBE1**

Dr. Hasan AŞKAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER

HATAY – 2015

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

ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA İSKEMİ
MARKERİ OLARAK SCUBE1

Dr. Hasan AŞKAR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından
12520 proje numarası ile desteklenmiştir

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

**Tez Adı: ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA İSKEMİ MARKERİ
OLARAK SCUBE1**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Hasan AŞKAR

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).....
Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....
Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER
2. Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM (Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Tıp Fak.)
3. Yrd. Doç. Dr. Nuh YILMAZ

I. İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I.İÇİNDEKİLER.....	iii
II. TABLO DİZİNİ	v
III. ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
IV. KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	vii
V.TEŞEKKÜR.....	ix
VI. ÖZET	x
VII.ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kan Yapısı ve Özellikleri.....	5
2.1.1. Eritrositler	5
2.1.2. Eritrosit Deformabilitesi	6
2.1.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	7
2.1.4. Eritrosit Agregasyonu.....	7
2.2. Hemoglobin.....	7
2.2.1. Normal Hemoglobinler.....	9
2.2.2. Hemoglobinopatiler.....	10
2.2.3. Anormal Hemoglobinler.....	10
2.3. Orak Hücre Hastalığı.....	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Tarihçe	12
2.3.3. Epidemiyolojisi.....	13
2.3.4.Genetik	14

2.3.5. Patofizyoloji	15
2.3.6. Klinik Bulgular.....	21
2.3.6.1. Akut komplikasyonlar.....	21
2.3.6.2. Kronik komplikasyonlar.....	28
2.3.7. Tanı	33
2.3.8. Tedavi	35
2.4. SCUBE 1.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Çalışma gruplarının seçimi.....	39
3.2. Laboratuvar İncelemesi	40
3.2.1. Tam kan sayımı	40
3.2.2. Biyokimyasal Değişkenlerin Analizi	40
3.2.3. SCUBE 1 Düzeyinin Belirlenmesi	41
3.3. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR.....	65
8. ÖZGEÇMİŞ.....	71

II. TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Hemoglobin tipleri.....	8
Tablo 2: Grupların cinsiyet verilerine ait değerler.....	43
Tablo 3: Grupların yaş verilerine ait değerler.....	44
Tablo 4: Grupların tartı verilerine ait değerler.....	44
Tablo 5: SCUBE 1, şelasyon, hidroksiüre, splenektomi ve kolesistektomi verilerine ait değerlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 6: Gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 7: Gruplar arasında HbS, HbF, HbA2, CRP, Ferritin ve SCUBE 1 karşılaştırılması.....	49
Tablo 8: SCUBE 1 değerinin diğer parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	53

III. ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Hemoglobinin 3 boyutlu yapısı ve hem halkası.....	9
Şekil 2. Orak eritrositlerin endotele adezyonundaki temel bileşenle.....	16
Şekil 3. Normal (A) ve orak (B) eritrositlerin damarlardaki dolaşımı.....	20
Şekil 4. Çalışma gruplarının ortalama SCUBE 1 değerleri.....	49
Şekil 5. SCUBE 1 değerleriyle CRP arasındaki ilişki.....	50
Şekil 6. SCUBE 1 ile CRP arasındaki ilişki.....	51
Şekil 7: SCUBE 1 ile CD40L arasındaki ilişki.....	54

IV. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α Alfa

AMPA a-Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit

β Beta

δ Delta

ϵ Epsilon

ζ Zeta

γ Gamma

CRP C-reactif protein

EDTA Etilen diamin tetraasetik asit

ET-1 Endothelin-1

GABA Gama-amino-butirat

Hb Hemoglobin

Hct Hematokrit

Hp Haptoglobin

HPLC yüksek basınçlı likid kromatografisi

IL-6 Interlökün 6

MCV Ortalama eritrosit hacmi

MCH Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

MPV Ortalama trombosit hacmi

MRG Manyetik rezonans görüntülemedir

Plt Trombosit

NADPH Redükte nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NO Nitrik Oksit

OHA Orak Hücre Anemisi

RBC Eritrosit (Kırmızı Kan Hücresi)

ROS Reaktif oksijen türleri

SCUBE1 Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein

SOD Süperoksit dismutaz

TNF-Alfa Tümör Nekroz Faktör Alfa

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, beni destekleyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. İbrahim Şilfeler'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitim ve tez çalışmama, bilgi birikimleri ve görüşleriyle katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamı, 12520 nolu proje ile destekleyen Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğüne ve Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen aileme, hep yanımda olan canım eşim Derya ve hayat dolu yüzünü esirgemeyen bir tanecik oğlum Yusuf Aşkar'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Hasan AŞKAR
HATAY / 2015

VI. ÖZET

Orak hücre anemili hastalarda iskemi markeri olarak SCUBE1

Amaç

Orak hücreli anemi kriziyle başvuran hastaların erken tanısı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, hastanede orak hücre anemi krizi tanısında plazma SCUBE1 düzeyinin tanısal değerini belirlemek amaçlandı.

Yöntem

Çalışmaya Orak hücre anemisi hastası olan çocuk yaş grubu hastalar (32 krizli orak hücreli anemi krizli ve 31 durağan orak hücreli anemi hasta) ile sağlıklı bireyler (n=31) dâhil edildi. Tüm örneklerin hematolojik verileri incelendikten sonra hemolizattan SCUBE 1 analizi yapıldı. Serum örneklerinden hemogram ve CRP çalışıldı.

Bulgular

Kontrol grubu ile orak hücre anemili hasta grubu karşılaştırıldığında SCUBE 1 ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$) seviyeleri, orak hücre anemili grupta istatistiksel olarak yüksek tespit edilirken hemoglobin seviyesi düşük tespit edildi ($p<0,001$). Beyaz küre de benzer şekilde orak hücre anemili, krizli grupta durağan OHA'li grup ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi.

Sonuçlar

SCUBE 1'in Orak hücre anemili krizli hastalarda yüksek bulunması, OHA'nın, inflamatuvar süreç ve iskemik olaylarla yakın ilişkisi olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, SCUBE1 düzeyleri SCA ile hastalarda hastalığın şiddetinin tahmini için yeni bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamızda, CD40L'nin SCUBE 1 değerleriyle korele olması, OHA hastalarında SCUBE 1 düzeylerinin prognoz açısından kullanılabileceğini desteklemektedir fakat hastalığın farklı dönemlerinde alınan SCUBE1 ölçümleri ile daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: SCUBE 1, iskemi, orak hücreli anemi

VII. ABSTRACT

Sickle cell anemia in patients with ischemia marker as scube 1

Aim

Early diagnosis and treatment of patients presenting to the hospital with sickle cell anemia (SCA) crisis is very important in terms of preventing complications. This study was intended to determine the diagnostic value of plasma SCUBE1 levels in patients with sickle cell anemia crisis in the hospital.

Materials and Methods

The study included patients with SCA (32 have sickle cell anemia crisis and 31 static sickle cell anemia patient) and healthy individuals (n=31) in children's age. After analyzing hematological data, SCUBE 1 were measured from hemolysates. Hemogram and CRP were measured from serum samples.

Results

SCUBE 1 ($p<0.001$), and CRP ($p<0.001$) were measured significantly higher in SCA group, but Hb was decreased ($p<0.001$). Similarly, White blood cell were determined higher in SCA crisis group when compared to the static SCA patient and control group.

Conclusions

Elevated SCUBE 1 in patients with SCA and its positive correlations with both CD40L, levels demonstrated that SCUBE1 had an important role for pathophysiology of SCA in terms of relationship with inflammatory processes and ischemic events. In conclusion, SCUBE1 levels may be a novel biomarker for the prediction of severity of disease in patients with SCA when presenting to the hospital. The use of SCUBE1 levels for prognosis may be possible; further studies with SCUBE1 measurements taken at different periods of the disease are required.

Key words: SCUBE 1, ischemia, sickle cell anemia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücre hastalığı (OHH), beta (β) geninin 6. kodonundaki adenin (GAG) yerine timin (GTG) geçmesi sonucu, glutamik asit yerine valin sentezlenmesi ve sonuçta hemoglobin (Hb) S üretilmesi ile karakterize bir hemoglobinopatidir (1). Hemoglobinin tek bir aminoasidin moleküler bozukluğu sonucu patolojik olarak polimerizasyonu ve sırasıyla eritrositlerde rijidite oluşması, kılcak damarlarda zayıf kan akımı ve doku iskemisi ile karakterize bir hastalıktır (2).

Eritrositlerde oraklaşma, ilk defa J.B.Herrick tarafından 1910 yılında anemik zencilerin kanında saptanmış, 20 yaşında hemolitik anemili bir hastanın periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır (3). Pauling ve arkadaşları 1949 yılında orak hücre anemili hastaların hemoglobin elektroforezinin anormal olduğunu tespit ederek, elektroforetik olarak HbA'dan daha yavaş hareket eden bu anormal proteine HbS veya "sickle hemoglobin" adını vermişlerdir. Ingram,1957 yılında, hemoglobinin β zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamik asit yerine valinin geçmesi sonucu bu hastalığın oluştuğunu ispat etmiştir (4).

Orak hücre hastalığı kalıtsal, otozomal resesif geçen bir kan hastalığı olup hemoglobin sentez bozuklukları arasında en sık görülenidir. OHA' da görülen deoksi HbS, polimerize olur ve katı kristaller halinde çöker. HbS'nin polimerizasyonu geri dönüşümlüdür. Oraklaşan eritrositler oksijen altında tekrar eski hallerine dönebilirler. Ancak tekrarlayan oraklaşmalar hücrenin yapısını değiştirir ve sonunda eritrositler kalıcı olarak orak hücrelere dönüşür. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarımay benzeri orak şeklini alır. Şekli bozulmuş olan sert yapılı orak hücreler, dalakta erken yıkılır, kan akışkanlığını azaltır, özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açarak doku infarktlarına ve hastalığın tipik klinik bulgularının oluşmasına neden olur (5). En sık görülen infarkt alanları dalak, kemik, kemik iliği, böbrek medullası, mezenterik ve pulmoner damarlardır. Ayrıca oraklaşan eritrositler, kan hücreleri ve adezyon molekülleri için reseptör görevi yaparak inflamatuvar cevabın oluşmasında ve normal hemostazın devamının sağlanmasında önemli fonksiyonları vardır. Bu

nedenle OHA, inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon damar tıkaçıcı krizlerin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (1).

Orta Afrika OHA'nin en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Bu bölgedeki bazı etnik gruplarda % 40 dolayında taşıyıcılık saptanmıştır (6). Hemoglobinopatiler arasında en sık görülen hastalık olup içinde bulunduğumuz bölgeyi kapsayan Güney Anadolu'da %0,5 ile %37 arasında değişen oranlarda görülmektedir (7).

Orak hücre hastalığına bağlı komplikasyonlar hastane polikliniklerine sık başvuru nedenleri arasındadır. Hastalığın temel bulguları kronik hemolitik anemi, tekrarlayan ağrılı ataklar ve etkilenen organda görülen işlev bozukluğudur. Bu hastaların hastaneye yatış sebepleri arasında en sık vazo-oklüziv ağrılı krizler yatmaktadır (8) Orak hücre geni homozigot mutant ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise nadiren görülen akut ağrı krizi, dalak nekrozu veya serebrovasküler komplikasyonlar dışında normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler (5).

İnme orak hücre anemili çocuk ve yetişkinlerde morbidite ve mortalite önemli bir nedenidir. Strok veya serebrovasküler olaylar, büyük ve küçük damar hastalığı ve değişmiş serebral otonöregülasyon yanı sıra, kronik iltihap, hemoliz ve anemi sekelleri görülür. SVO prevalansı, homozigot orak hücreli anemi (OHA-SS) ile 20 yaşın altındaki hastalarda % 11 dir. Çocukluk döneminde, en yüksek insidans (100 kişi-yıl başına 1,02) OHA-SS ile 2 ve 5 yaş arasındaki çocuklarda bulunmuş. (9) Orak hücre hastalığı (OHA) klinik komplikasyonları ve birçok temel patofizyolojisi çok az anlaşılmaktadır. Ancak, bu hastalıkta morbidite, iskemi ve organ hasarının nedeni damar tıkanıklığı sonucu gibi görünüyor. Bu çok faktörlü bir süreç olduğu olasıdır; artmış kan viskozite ve azaltılmış eritrosit 'deforme olabilirlik' kırmızı kan hücresi, anormal yapışkan özellikleri, intimal proliferasyon, kemik iliği ya da yağ embolisi ve kronik 'hiper pıhtılaşma' durumu, vazo-oklüzyonu ve mikrovasküler tromboz katkıda bulunabilir (10).

Orak hücre anemisi sistemik kronik bir enflamasyon durumudur. Yeni çalışmalarda, sitokin üretimi ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi

inflamatuvar olayların orak hücre krizinin patogeneğinde rol oynayabileceği gösterildi (11). Kronik inflamatuvar durum, OHA hastalarında sadece kriz hallerinde değil aynı zamanda stabil haldeyken de mevcuttur. Enflamatuvar yanıtın oluşmasında önemli bir faktör endoteli geçip yaralı dokunun etkilenen alanlarına göç eden ve aşırı ROS üretiminde katkısı bulunan lökositlerdir (12). Lökositlerin kan akımından vasküler endotele olan migrasyonu, doku makrofajlarından salgılanan ve OHA'da yüksek tespit edilen interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar uyarıcı sitokinler tarafından sağlanır (13). Ağrılı krizler sırasında C-reaktif protein, α 1-glikoprotein ve transferrin gibi akut faz reaktantları belirgin şekilde artar. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerden tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), interlökin-1 α (IL-1 α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), histamin ve lökotrien-B4 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Özellikle TNF- α ve IL-8'in orak şeklini almış eritrositlerin damar endoteline yapışmasını artırarak kan akımını bozduğu ve iskemik atakların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (14). OHA'de, dolaşımdaki uyarılmamış monositler, sağlıklı kişilere göre daha fazla TNF- α ve IL-1 üretmektedirler (15). Interleukin-1 ve TNF- α , damar endotelini aktive ederek endotel markerları, E-selectin, P-selectin, VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerini artırırlar (16).

OHA'da iskemi; platelet ve endotelial mikropartikül düzeyinde artışla ilişkilidir. Platelet aktivasyonunun mekanizmasını anlamak ve bu aktivasyonun belirteçlerini saptamak, OHA ile ilişkili trombotik komplikasyonların erken tespitine, tedavi ve önlemede faydalı olabilecek yeni antiplatelet ajanların geliştirilmesine yardımcı olacaktır (17). Platelet aktivasyonu, morfoloji, fonksiyon ve birtakım plazma markerlarının düzeyinin ölçümü ile değerlendirilmektedir. Bu aktivasyon belirteçlerinden birisi solubl CD40 Ligand'dır (sCD40L). sCD40L'in sağlıklı bireylerde kardiovasküler olayların prediktör markerlarından biri olarak kabul edilmektedir. sCD40L aktive plateletlerin hücre yüzeyinde exprese edilmektedir. sCD40 Ligant, OHA'da doku faktörü ve ICAM-1'de katılımı ile kronik inflamasyon ve OHA'da artan tromboz riskine katkıda olabileceğini görülmektedir (18).

Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) yeni tanımlanmış platelet aktivasyon belirteçidir. Protein trombosit ve endotelial

hücrelerde bulunur. SCUBE1'in trombositlerin α granüllerinde depolandığı ve trombosit aktivasyonu durumunda hücre yüzeyine harekete geçtiği gösterilmiştir. Ancak yeni bir platelet aktivasyon belirteci olan SCUBE1'in fonksiyonu ve düzeyini etkileyen parametreleri gösterir çalışmalar oldukça sınırlıdır (19).

Günümüzde SCUBE1'in orak hücreli hastalardaki düzeyini gösterir bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; endotel hücreleri ve aktive haldeki plateletlerden exprese edilen ancak orak hücreli anemili bireylerdeki düzeyini bilmediğimiz SCUBE 1 düzeyini saptamak ve bu düzeyi etkileyen parametreleri incelemeyi amaçladık. Hastaneye başvuran OHA'li hastalarda, iskeminin şiddeti ve erken tanısı için yeni bir biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu düşündüğümüz SCUBE1 düzeylerinin, OHA'li hastalarda klinik bulgular ile ilişkilendirilmesi, hastalığın patogenezi ve tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Yapısı ve Özellikleri

Kanın %45'i eritrositler, %55'i plazma, %0,5-1'i trombosit ve lökositlerden oluşur. Kanın taşıma, savunma ve düzenleme gibi ana görevleri vardır. Doku ve organlara besin maddelerini, solunum gazlarını, hormonları, elektrolitleri, metabolizma artıkları ve suda çözünmeyen maddeleri taşır. Vücudu yabancı molekül ve hücrelerden korur, hemostaz, onkotik basınç, fibrinolizi ve ısıyı düzenler. Albümin, protein, kalsiyum ve kreatinin gibi maddelerin böbrekten atılımını engeller (20).

2.1.1. Eritrositler

Eritrositler; kanda 4-6 milyon aralığında olup ömrü 120 gündür. Eritrositler, başlıca görevleri solunum gazlarının taşınması olan ileri derecede özelleşmiş hücrelerdir. Ortalama hacmi yaklaşık 90 femtolitre (fL), ortalama yüzey alanı 140 μm^2 olan eritrositler kemik iliğinde üretilirler ve çekirdeklerini kaybederek periferik dolaşıma katılırlar (21). Diğer organelleri de periferik dolaşımda birkaç gün içinde kaybolur. Çekirdek, mitokondri, ribozomlar gibi sitoplazmik organellere sahip olmadıklarından protein sentezi yapamazlar, mitokondri ile ilişkili oksidatif reaksiyonları gerçekleştiremez ve mitoza uğrayamazlar. Böylece eritrositler, protein ve elektrolitleri çevreleyen basit bir membrandan ibaret olarak tanımlanabilirler (21). Eritrosit hacminin % 70' i su, %25' i hemoglobin ve lipoproteinlerdir. Sitoplazmik proteinlerin %95'ini hemoglobin (Hb) oluşturur. Eritrositlerin sahip olduğu bikonkav disk şekli fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için özelleşmiştir. Bu özel şekil sayesinde, hücre yüzeyinin hacmine oranı mümkün olan en yüksek değere ulaşmakta ve böylece gaz transferi kolaylaşmaktadır.

Normal eritrositlerin bikonkav disk şeklinin sağlanması ve korunmasında rol oynayan faktörler şunlardır: 1) membrandaki elastik güçler 2) yüzey gerilimi 3) membran yüzeyindeki elektriksel potansiyel 4) ozmotik veya hidrostatik basınçlar ve

5) yüzey alanı/hacim ilişkisi. Ayrıca hücre şeklinin korunmasında eritrositlerin içinde buldukları ortamın özellikleri de büyük önem taşımaktadır (21).

Eritrosit membranının akışkan yapısı, sahip olduğu lipid matriksten kaynaklanmaktadır (22). Fakat lipidin değişen oranlarda matrice katılımı, membranın bütün olarak visko-elastik yapısı üzerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Eritrosit membranının visko-elastik özellikleri bütünüyle eritrosit membran iskeletinin yapısı ve proteinler arasındaki ilişkiler ile belirlenir (22).

2.1.2. Eritrosit Deformabilitesi

Eritrosit deformabilitesi, bu hücrenin belli bir kuvvetin etkisi altında şeklini tersinir olarak değiştirebilme yeteneğidir. Bu durum, eritrositin geometrik özellikleri sitoplazmik viskozitesi ve eritrosit membranının mekanik özellikleri tarafından belirlenir (22).

Eritrositlerin normal bikonkav disk şeklinin korunması deformabilite yeteneği açısından çok önemlidir. Bu özel geometrik şekil, hücreye yüzey alanını genişletmeksizin şekil değiştirme olanağı sağlar. Sitoplazmadaki hemoglobin konsantrasyonu sitoplazma akışkanlığını dolayısıyla eritrositlerin mekanik özelliğini belirler (23). Normal yetişkin bireylerde eritrositleri hemoglobin konsantrasyonu yaklaşık 27-37 g/dL arasında olup, bu aralıkta sitoplazmik viskozite 5-15 centipoise kadardır. Bu normal sınırlarda, sitoplazmik viskozitenin eritrosit deformabilitesi üzerinde etkisi ihmal edilebilir. Ancak, bu değerlerin üzerindeki konsantrasyonlarda sitoplazmik viskozitede büyük artışlar meydana gelir.

Eritrosit membranının esnek yapısı, dış kuvvetlerin etkilerini sitoplazmaya aktararak eritrositlerin bütün içerikleriyle akıma katılmalarını sağlar. Eritrosit membranının şekil değiştirme yeteneğinin yanında bir başka önemli özelliği de elastik yapıya sahip olmasıdır (22). Eritrositlerin hidrodinamik kuvvetlerin etkisindeki şekil değiştirmeleri geri dönüşümlü olup, üzerindeki etkinin ortadan kalkması ile hücre diskoid şekline geri döner (24).

2.1.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Birçok hastalıkta tanıya yardımcı bir inceleme yöntemi olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), oldukça yaygın kullanılan, basit ancak duyarlılığı düşük bir testtir. Kan dik bir tüpe alındığında, eritrositler dibe doğru çökmeye meyillidir. Belirli bir süre içerisinde eritrositlerin çökme mesafesinin ölçümü ESH olarak adlandırılır. ESH agregasyonun derecesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (25).

2.1.4. Eritrosit Agregasyonu

Agregasyon, eritrositlerin birbirlerine paralel yüzeyler oluşturarak, özel bir şekilde kümelenmeleridir. Eritrosit agregasyonu tersinir bir kümelenmedir. Eritrosit agregasyonunun derecesi şu faktörler tarafından belirlenir:

1) Plazmanın bileşimi 2) Eritrosit membranı yüzey özellikleri 3) Eritrositlere etki eden akım kuvvetleri 4) Eritrositlerin hücresel özellikleri (şekil, deformabilite ve membran yüzey özellikleri).

2.2. Hemoglobin

İnsan Hb molekülleri α - ve β -globinlerin dimerlerinin eşlenerek tetramer yapısında ve fonksiyonel bir birim olarak oluşturduğu proteinlerdir. Her polipeptit zinciri demir içeren hem ve globin moleküllerinden meydana gelir. Hemoglobin molekülü iki farklı globin zinciri içerir. Yetişkin insanda Hb sentezi normal olarak kemik iliğindeki olgunlaşmamış eritrositlerde meydana gelir. Embriyo, fetus ve erişkinde α ve β benzeri globinlerden oluşan farklı hemoglobinler sentezlenir. Alfa benzeri zincirler (zeta, alfa) 16. kromozomda, beta globin benzeri zincirler (epsilon, beta [β], delta [δ] ve gama [γ]) ise 11. kromozom üzerinde kodlanırlar. Erken embriyonik hayatta yolk saktan üç farklı hemoglobin sentezlenir: Hb Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) ve Hb Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$). 14. gestasyon haftasından sonra bu embriyonik hemoglobinlerin yerini Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) almaya başlar. HbF fetal hayatta

ve erken neonatal dönemdeki major hemoglobindir. Gestasyonun yaklaşık 38. haftasında fetal hemoglobinden erişkin hemoglobin yapımına geçiş olur. Sağlıklı bir yetişkinde %96-%98 HbA1 ($\alpha_2 \beta_2$), %3,5'tan daha az HbA2 ($\alpha_2 \delta_2$), daha az miktarda da HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) bulunur (26).

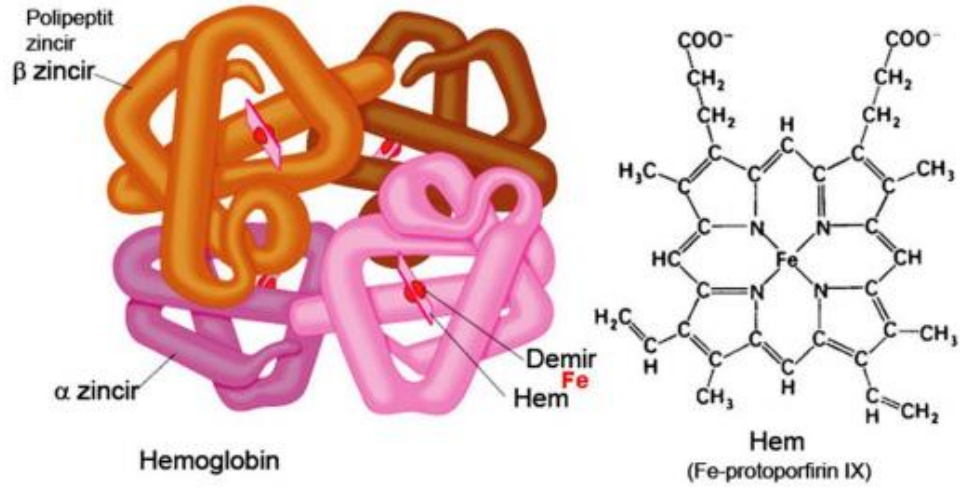
Tablo 1.Hemoglobin tipleri (27)

İsim	Dönem	Formül	Erişkin Değeri	Fetusta Yapım Zamanı
Hb GowerI	Embriyonik Hb	$\delta_2 \epsilon_2$	-	İlk üç ayda
Hb GowerII	Embriyonik Hb	$\alpha_2 \epsilon_2$	-	İlk üç ayda
Hb PortlandI	Embriyonik Hb	$\delta_2 \gamma_2$	-	İlk üç aydan sonra ve kordon kanında
Hb PortlandII	Embriyonik Hb	$\delta_2 \beta_2$	Hb H ve talasemi taşıyıcılarında az miktarda	İlk üç aydan sonra
Hb F	Fetal Hb	$\alpha_2 \gamma_2$	%1 den az	İntrauterin 10-12.haftada
Hb A	Erişkin Hb	$\alpha_2 \beta_2$	%97	3.trimesterde
Hb A2	Erişkin Hb	$\alpha_2 \delta_2$	%2,5-3,5	6-8.haftada yapımı başlar

Memelilerdeki esas fonksiyonu akciğerlerdeki oksijeni (O₂) dokulara taşımak olan hemoglobinin, bunun yanında önemli biyolojik rolleri vardır. Hb, karbondioksit (CO₂), karbon monoksit (CO) ve nitrik oksit (NO) gazları ile de etkileşmektedir (26).

Hemoglobin O₂'i akciğerlerden alıp dokulara götüren ve dokulardan CO₂'i alarak akciğerlere getiren taşıyıcı bir proteindir. Hemoglobinin bu özelliği organ ve dokuların işlevlerini yapabilmeleri için hayati önem taşımaktadır (28). Bu protein, en

yüksek oranda akciğerden doku kapillerlerine oksijen taşınması fonksiyonunu gördüğü eritrositlerde bulunur (29). Eritrositin yaklaşık %30'unu kapsar. Hemoglobin molekülü, hücre kuru ağırlığının % 60'ını, kan proteinlerinin 2/3'nü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr hemoglobin bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr'dır (30).



Şekil 1. Hemoglobinin 3 boyutlu yapısı ve hem halkası (31)

2.2.1. Normal Hemoglobinler

Normal hemoglobin, 4 hem halkası ve 2 farklı globin zinciri çiftinden oluşur. Bu hemoglobinlerde hem halkası aynı olup, globin yapısının değişmesiyle üç tip hemoglobin oluşur.

HbA: Normal bir erişkinde hemoglobin molekülünün yaklaşık %97'si HbA'dır. HbA, iki α ve iki β globin zincirinden oluşur.

HbA₂: 2 α ve 2 δ globin zincirinden oluşur, normal erişkinde %2-3 oranında bulunur. HbA₂ oranı β talasemi taşıyıcılarında yükselir. Anstabil hemoglobinopatilerde ve megaloblastik anemilerde de bazen yükselir. Buna karşın demir eksikliği anemisinde ve sideroblastik anemilerde ise azalır (32).

HbF: Fetus ve yeni doğanın temel hemoglobini olan Hb F ise 2 α ve 2 γ zincirinden oluşur, $\alpha_2\gamma_2$ şeklinde gösterilir. Erişkinde ortalama Hb F düzeyi %1'in altındadır (32). Yenidoğan çocuklarda hemoglobinin % 70- 90' ını oluşturur. Doğumdan sonra hızla düşerek 6. ayda% 5'e düşer. Hb F'in başlıca yükseldiği hastalıklar; hemoglobinopatiler, talasemik sendromlar, konjenital ve akkiz aplastik anemiler, bazı lösemi çeşitleri, sideroblastik anemiler, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, megaloblastik anemiler sayılabilir (32).

Embriyonik dönemde ise Portland I ve II, Gower I ve II hemoglobinleri sentezlenir.

2.2.2. Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün protein kısmı olan "globin" sentezindeki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal bir grup hastalığa verilen addır. Dünyada en yaygın görülen kalıtsal hastalıklardan biri de hemoglobinopatidir. DSÖ, dünyada hemoglobinopati sıklığını %5, taşıyıcı sayısını ise 266 milyon olarak açıklamıştır. Her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiği bildirilmiştir. Beta talasemi, göçler nedeniyle neredeyse tüm dünyaya yayılmıştır. Hemoglobin S olarak da bilinen "Orak Hücreli Anemi (OHA)" hastalığı Afrika'da, hemoglobin E ve α -Talasemiler de Güneybatı Asya'da yoğunlaşmıştır (33).

2.2.3. Anormal Hemoglobinler

Hemoglobin molekülün yapısında yer alan globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişikliği sonucu meydana gelmektedir. Bu genlerin ekzon bölgesindeki veya bu bölge dışındaki nokta mutasyonları, insersiyonlar ve delesyonlarla çeşitli hemoglobin varyantlarının oluşur. Mutasyonların büyük bir kısmını nokta mutasyonları oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar bazen polipeptid zincirinde tek bir aminoasit değişimine neden olmaktadır (34).

Ülkemizde ve dünyada en yaygın olarak gözlenen anormal hemoglobinler HbS, HbD, HbE ve HbC'dir. Bugüne kadar Türkiye genelinde 49 anormal hemoglobin tipi gösterilmiş olup bunların 16 tanesi α globin zincirinde, 29 tanesi β globin zincirinde, biri γ globin zincirinde ve birisi de δ zincirinde yer almaktadır, ikisi de hibrit hemoglobin olarak belirlenmiştir (35).

2.3. Orak Hücre Hastalığı

2.3.1. Tanım

Orak hücre anemisi dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biri olup otozomal resesif kalıtımla geçer. Birçok organ ve sistemi etkileyen kronik ve hemolitik tipte bir anemidir. 11. kromozomdaki β globin geninin 6. kodonundaki tek nokta mutasyonu sonucu (GAG nükleotid dizisinde Adenin yerine Timin gelir) β globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda altıncı pozisyondaki glutamik asit valin ile yer değiştirir ve hemoglobin S ($\alpha_2\beta_2\text{Glu-Val}$) oluşur. S hemoglobini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak katı kristal halinde çöker ve eritrositin orak biçimini almasına neden olur. Şekli bozulmuş olan hücreler özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar.

Bu hemoglobini, homozigot veya heterozigot durumda taşıyan bireylerde veya öteki hemoglobinler ile kombine olarak taşıyan bireylerde görülen semptomların oluşturduğu tabloya "oraklaşma sendromları" (sickling sendromları) adı verilir. Hemoglobin S'yi homozigot durumda taşıyan hastalar için "orak hücre anemisi" terimi kullanılır ve orak hücre hastalıklarının prototipidir (36). Hemoglobinin yapısal formülü, $\alpha_2\beta_2\text{Glu-Val}$, veya $2\alpha_2\beta_2\text{S}$ veya $\alpha_2\beta_2\text{Val}$ 'dir. Taşıyıcılık formu SA, homozigot formu SS ve birleşik formları S- β , S- α , S-C veya S-D biçimindedir. Orak hücre anemisi (HbS/S) ve HbS/ β^0 ağır klinik tablo oluştururken HbSC, HbS/ β^+ , HbS/D-Punjab, HbS/O-Arab daha hafif klinik tablo oluşturur. Orak hücre taşıyıcıları (HbAS) ise klinik belirti oluşturmadığı için orak hücre hastalığı grubunda sayılmaz ve tesadüfen saptanırlar (37).

2.3.2. Tarihçe

Sağlık çalışanlarının orak hücreli ağrı konusunda bilgi ve yönetim eksikliğinden dolayı 1950, 1960 ve 1970 lerde, birçok hasta çocukluk veya genç yetişkinlik döneminde kaybediliyordu. O zamandan beri, durum tamamen düzelmiş, istenilen düzeye halen gelinmiş değildir (38).

Afrikalılar çok eski yıllardan bu yana OHA hastalığını farklı kabilelerde “tekrarlayan ağrıya” karşılık gelen değişik adlarla tarif etmişlerdir. Ganalı bir ailenin 1670 yıllarına giden soy ağacında hastalıklı bireyler tanımlanmıştır. Afrikalı Horton 1874 yılında, özellikle yağışlı mevsimlerde sıklığı artan, kan anormallikleriyle ve ateşli, ağrılı krizlerle seyreden, kalıtsal bir hastalıktan söz etmiştir (39). OHA hastalığı, ilk kez 1910 yılında Grenada’da bir diş hekimi olan Herrick tarafından, sırt ve kas ağrısı ile hastaneye yatırdığı Karayipli, 20 yaşında bir öğrencinin periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Hastanın periferik yaymasında orak hücreler yanında çekirdekli eritrositler görülmüş, ayrıca ağır anemi, kalp büyümesi, sarılık ve lökositöz bulguları saptanmıştır (40).

Orak hücre anemisinin patolojik temeli ve hemoglobin molekülü ile ilgisi ise 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlandı (41). OHA’li bir hastada 1936 yılında, pulmoner vaskülopatiye eşlik eden kor pulmonare tablosu otopside tespit edildi. Yıllar sonra Orak hastası bireylerdeki organ disfonksiyonun sebebinin rijit yapıya sahip olan eritrositlerin neden olduğu vazo-oklizif krizlerinden kaynaklandığı görüşü hakim oldu. Sherman 1946’da tıp fakültesi öğrencisiyken, normal eritrositlerin değil, sadece orak eritrositlerin, oksijensiz bırakıldığında “ışığın çift kırınım” özelliğini gösterdiğini keşfetmiş, böylece oksijen azlığının Hb yapısını değiştirdiğini ileri sürmüştür. Bu, orak Hb’nin, oksijensiz ortamda düzenli bir yapı kazandığına da ilk kanıttır (42).

Pauling ve Itano, 1949’da orak hücre anemisinin beta globin genindeki bir mutasyondan kaynaklandığını keşfetmesiyle orak hücre hastalığı moleküler düzeyde tanımlanan ilk hastalık olmuştur. Ayrıca hastalarda elektroforez yöntemi ile HbS’i saptayarak taşıyıcılarda da HbS ve HbA’nın birlikte bulunduğunu göstermişlerdir. Bundan 9 yıl sonra Ingram HbS’te glutamik asit yerine valinin geldiğini göstermiştir

(43). Vernon Ingram ve J.A. Hunt 1956 'da HbS dizisini belirleyerek altıncı pozisyondaki glutamik asitin, valinle yer değiştirdiğini ve her bir Hb molekülü başına iki negatif yükün kaybedildiğini bularak HbS'in elektroforez ve çözünürlük bozukluklarını açıklığa kavuşturmuştur (44). Perutz, Hb'in 3 boyutlu yapısını 1959'da tanımlamıştır (45).

Lösemili bir çocuğa yapılan kemik iliği nakli sonrasında eşlik eden OHA'de tamamen iyileştiği farkedilmiş ve 1984 yılında, orak hücre hastalığının tedavisine yönelik kemik iliği nakli çalışmaları hız kazanmıştır. Dr. Samuel Charache'ın yürüttüğü "Çok Merkezli, Hidroksiüre'nin OHA' da Kullanımı" araştırmasıyla hidroksiüre orak hücre hastalığının komplikasyonlarını önleyebilen ilk ve tek ilaç olarak duyurulmuştur. Bu düşünce, 20. yüzyılın sonlarına doğru Mohandas, Hebbel ve Kaul tarafından yapılan ve OHA'da kan damarlarının disfonksiyonunu destekleyen yayınlarla kabul gördü.

2.3.3. Epidemiyolojisi

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Dünyada hemoglobinopati sıklığının % 5 olduğu tahmin edilmektedir. En sık görülen hemoglobinopati Orak hücre anemisidir (46). Orak hücre mutasyonunun oluşması ve malaryaya karşı sağladığı koruma, hastalığın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür. Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika OHA'nin en sık görüldüğü bölgelerden biridir (6). En yüksek gen frekansına Afrika'da rastlanır. Bu durum, HbS'nin *P.falciparum* sıtmasına karşı olan koruyucu etkisine yorumlanmaktadır (46).

Her yıl yaklaşık 300 bin hasta çocuk doğmakta ve milyonlarca insan bu hastalıktan etkilenmektedir. Bu yüzden dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bir halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve HbArab'dır (47). Özellikle endemik sıtma hastalığı olan bölgelerde orak hücre taşıyıcılığının daha sık görüldüğü, taşıyıcılığın *Plasmodium malaria*'ya karşı koruyucu olduğu ve bu kişilerde sıtma hastalığının

morbidite ve mortalitesinin belirgin düşük olduğu gösterilmiştir (48). Orak hücre taşıyıcılığının prevalansı batı, orta ve doğu Afrika'da %40'a kadar çıkmaktadır. Bu bölgelerde saptanan mutasyonlar kaynak aldığı yerlere (Senegal, Kamerun, Benin, Bantu) göre isimlendirilmiştir (49). Hastalığın merkezi Afrika olmakla beraber göçler ile tüm dünyaya yayılmıştır. ABD' de en önemli halk sağlığı sorunu olan OHA, taşıyıcı sıklığı %8-10, hasta sayısı ise 50.000 civarındadır. Karaibler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz çevresindeki ülkeler (Türkiye ve Yunanistan'ı içine alan), Ortadoğu ve Hindistan hastalığın sık görüldüğü diğer bölgelerdir (50).

OHA taşıyıcılığı sıklığı Türkiye genelinde % 0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır. Ülkemizde en çok Adana, Antakya, Mersin gibi güney illerimizde görülür. Ülkemizde hastalığın sıklığı %0.03 olmasına rağmen Adana ve Antakya gibi güney illerimizde yaşayan arap kökenli vatandaşlarımızda bu oran %15-20 gibi oranlara ulaşmaktadır. Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, M. Aksoy tarafından 1950 li yıllarda Çukurova bölgesinde yaşayan arap kökenli vatandaşlarımızda yapılmış, 2000 li yıllara kadar birçok araştırmacı epidemiyolojik, klinik, moleküler çalışmalar yapmıştır. Sağlık Bakanlığı son verilerine göre ülkemizdeki toplam OHA'li hasta sayısı 1200 civarındadır.

2.3.4.Genetik

Oraklaşma testi sonucunun pozitif olduğu hastalar 2 gruba ayrılır. Semptomatik olanlar "orak hücre anemisi", asemptomatik grubu oluşturan olgular ise " orak hücre taşıyıcısı "(trait) olarak tanımlanmıştır (51). Bir OHA hastasının babasında 1917 yılında orak hücrelerinin gösterilmesiyle, hastalığın genetik bir temeli olduğu Emmel tarafından gündeme getirilmiştir.

Nokta mutasyonlar sonucu, normal hemoglobinin beta zincirinin 6. sırasındaki glutamik asit yerine valin gelmesiyle oluşan bir hastalıktır. Aminoasit dizilişindeki bu değişiklik sonucu Hemoglobin S (HbS) oluşur. HbS ile normal

hemoglobin karşılaştığında hem grupları arasında bir fark olmadığı görülmüştür. İki hemoglobin tipi arasındaki fark globulinden kaynaklanmaktadır. HbS bir beta zinciri mutasyonu olduğundan 6 aydan önce klinikte kendini göstermez. Bu döneme kadar HbF yüksekliği nedeniyle HbS oranı düşüktür (HbF=alfa2 gama2).

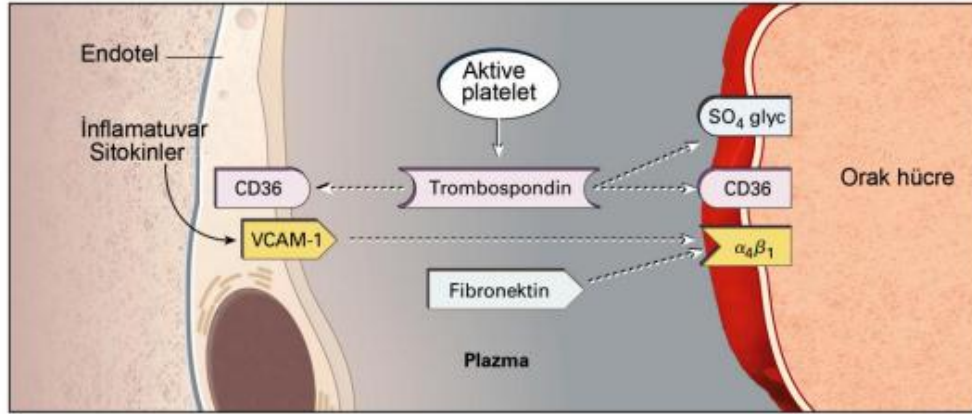
Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş göstermektedir. β globulin zincirini kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolundadır. Bu zinciri kodlayan her iki allel gen de orak hücre anemisine özel olan GAG-GTG şeklinde mutasyona uğramışsa, normal β zinciri sentezlenemez. Dolayısıyla da HbA sentezi gerçekleştirilemez ve eritrositler yüksek oranda HbS içerir. Sadece mutant zincir sentezleyebilen bu kişiler homozigotlar (HbSS) ve sadece HbS bandı görülür. Bir anormal gene sahip heterozigotlar (HbAS) ise taşıyıcıdırlar ve eritrositler % 20-40 oranında HbS içerir. Bu hastalarda hem HbA hem de HbS bandı bulunur. Taşıyıcılık formu SA, homozigot formu SS, birleşik formları ise S-Beta, S-Alfa, S-C, S-D şeklindedir. Genotipik olarak farklı OHA formları olsa da bunlardan özellikle HbSS ve HbS-Beta (HbS β) olguları aynı şekilde takip edilmektedir (52).

Orak hücre geninin, HbC veya β talasemi geni gibi diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması durumunda farklı orak hücre anemisi tipleri görülür. Orak hücre anemisine yol açan diğer heterozigot durumlar ise; Orak Hücre-Hemoglobin O Arab, Orak Hücre-Hemoglobin C (SC) hastalığı, Orak Hücre-Hemoglobin Lepore Boston ve Orak Hücre-Hemoglobin D Punjab'dır.

2.3.5. Patofizyoloji

Orak hücre hastalığını ve orak hücre krizlerini etkili yönetimi için, patofizyolojini tam bir şekilde anlamayı gerektirir. Ağrı şiddeti ve sıklığı omurilik dorsal boynuzu düzeyindeki uyarılara bağlıdır. Bu modülasyon, iki kanal ile elde edilir: a-Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve NMDA reseptörleriyle. Başlangıçta, AMPA kanalı Hafif- şiddette uyarıların iletimini kontrol eder. AMPA kanalı, membran depolarizasyon sınırına ulaştığında, NMDA kanalı aktifleşir. Böylece santral sensitizasyon ve glial aktivasyona doğru ilerleyen bir şekilde ağrılı uyarıların iletimini kolaylaştırır (38).

OHA ağrı hissine yol açan patofizyolojik olaylar konusunda çalışılmalar kısıtlıdır. Transgenik orak hücreli fareler üzerinde yapılan son çalışmalarda, orak hücre ağrısının temel nedeni, oraklaşma nedeniyle oluşan damar tıkanıklığı ve inflamatuvar yanıt sonucundaki doku hasarı olduğunu göstermektedir (38).



Şekil 2. Orak eritrositlerin endotele adezyonundaki temel bileşenler (95).

Ağrılı uyarılar sırayla, A ve C periferik sinir lifleriyle dorsal kök ganglion yoluyla omurilik dorsal boynuzaya iletilir. A lifleri ince ve miyelinli olup, 5 -30 m / s hızla keskin, lokalize ağrıyı taşır. Bunun aksine, miyeline olmayan C üyeleri, <2 m / s hızla küt ve yaygın ağrıyı taşır. Bununla birlikte glutamat, bir uyarıcı nörotransmitterdir ve ağrılı uyarıların sinir sistemi boyunca iletimini kolaylaştırır. Tersine, gama-amino-butirat (GABA) elektriksel uyarımın iletimi için bir inhibitördür. Otonomik dorsal kök ganglion düzeyindeki sinir sistemi bağlantısı, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri olarak ortaya çıkar bu da ağrı semptomlarının bir kısmını açıklayabilir. Tersine, gama-amino-butirat (GABA) elektriksel uyarımın iletimi için bir inhibitördür. GABA ile glutamat ya da inhibisyonu ile uyarma olumsuzluk (depolarizasyon) azaltılması ya da sinir hücreleri ve sinir zarlar boyunca hareket potansiyeli, sırasıyla, bir olumsuzluk (hiperpolarizasyon) arttırarak elde edilir (38).

Hemoglobin S çözünebilir bir yapıdadır ve uygun oksijen ortamında polimerleşmemektedir. Hipotermi, asidoz ve dehidratasyon polimerizasyonu arttırırken; oksijenizasyon HbA, HbF ve HbC gibi diğer hemoglobinler polimerizasyonu inhibe ederler (6).

Karakteristik olarak bazı durumlarda sıvı özelliğini kaybeden HbS, uzun mikrotübüler taktoid adı verilen yapılar oluştururlar. Eritrositler taktoidler nedeniyle uzun ve hafifçe eğik bir şekil alırlar. Bu görünümleri nedeniyle orağa benzediklerinden bu ismi almışlardır. Sadece deoksijene HbS taktoid oluşturur (53). Hücrede HbS ne kadar çoksa taktoid oluşumu dolayısıyla oraklaşma eğilimi de o kadar fazla olur. HbS jelasyonunun ve polimerizasyonunun en önemli fizyolojik belirleyicisi oksijendir. Oksijen düzeyi düştüğü zaman hemoglobin S hızlıca polimerize olur, bu polimerlerde eritrositlerin oraklaşmasına neden olur. Oraklaşmış hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Oraklaşma, hastanın oksijen düzeyine, Ph değerine ve dehidratasyon derecesine göre değişir. Eritrositlerin dehidratasyonunu etkileyen dört önemli yol vardır: 1. Potasyum klor taşınması 2. Gardos kanalı, 3. Deoksijenasyon ve 4. Sodyum-potasyum pompa sistemidir (54).

Dolaşımdaki eritrositlerin hemolizi ve zedelenmiş olan membrana immünoglobulin G ile kompleman komponentlerinin bağlanmasıyla dalakta eritrositler yıkılmaktadır. Hücre zarı zedelenmiş olan eritrositler kemik iliğinde etkili olmayan eritropoeze yol açmaktadır. Tüm bu olaylar sonucunda gelişen anemi, doku oksijenlenmesinin azalmasına neden olmaktadır. Böbrek korteksinden eritropoetin sentezi artar, artan eritropoetin kemik iliğini uyarır. Kemik iliğinin aşırı çalışması kemik iliği genişlemesine ve böylece iskelet deformitelerine neden olmaktadır. Aşırı çalışan kemik iliği demire gereksinim duyduğundan gastrointestinal sistemden demirin emilimi artar, bu da demir yüküne yol açmaktadır (55).

Normal hücrelerin hemoglobin konsantrasyonu 30 g/dL'dir, ancak Hb S'in 20,8 g/dL'den daha yoğun konsantrasyonlarda viskozitesi azalarak jelleşir. Bu şekilde oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler. Mikrovasküler oklüzyonlar sonucunda dokularda nekroz ve

fibrozise kadar ilerleyen harabiyet ve organ disfonksiyonu gelişir (56). OHA'nin klinik bulgularını oluşturan organ infarktlarına yol açan temel faktörler; HbS'in jel formu viskozite değişiklikleri ve hücre morfolojisindeki bozulma. Orak hücre hemoglobini HbS, eritrositin membranında oksidatif hasara yol açar. Eritrositlerin dehidratasyonu intrasellüler HbS konsantrasyonunu arttırır, bu da hücrenin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış hücrelerin endotele yapışma eğilimi artar, bu da vazo-oklüzyon kolaylaştırır. Bu fizyopatolojik olaylar sonucunda kronik kompensatuar hemolitik anemi, ilerleyici doku ve organ hasarı ve akut ağrılı vazo-oklüzif kriz gelişir.

OHA'nin komplikasyonlarından sorumlu birincil olay deoksijene HbS polimerizasyon ve eritrosit şekliyle ilişkilidir. Bu kırmızı hücrelerdeki değişiklikler kan damarlarını tıkar. İnflamasyon, hiperkoagülasyon, oksidatif stres, reperfüzyon bozukluğu, hipoksemi, hemoliz, endotelyal fonksiyon bozukluğu, kan damarlarının tıkanması ve nihayetinde iskemiye neden olur. Bununla birlikte, ağrı, enfeksiyonlar, akut göğüs sendromu, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişir. Buna ek olarak, iatrojenik ve psikolojik komplikasyonlar hastalığın morbiditesine katkıda bulunur. HbS polimerizasyon ve vazo-oklüzyon, patoloji merkezi olarak kabul edilir iken, özellikle, nitrik oksit azalmasına neden olarak hemolizin önemi giderek tartışmalı hale gelmiştir (57).

Orak şeklindeki eritrositler hem damar içinde, hem de damar dışında yıkılır. Bu durum eritrositlerin kısa ömürlü olması ve anemi derinliğinin artmasıyla ilişkilidir. Serbest plazma hemoglobin düzeylerindeki artış, hemolizin yaklaşık 1/3'ünün damar içinde olduğunu düşündürmektedir (58).

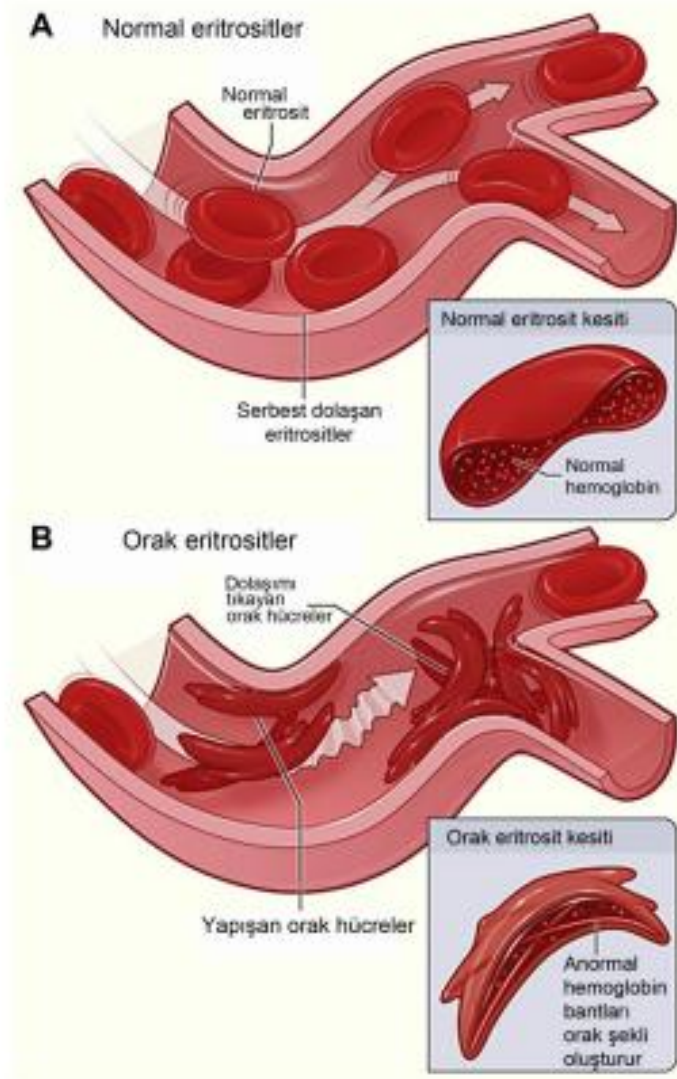
Oraklaşan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlü olup eski normal şeklini (bikonkav) alırken, bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Orak şeklindeki hücrelerin neden olduğu damar tıkanıklığı, dokularda hipoksi oluşturur. Bu da ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik süreçte doku nekrozuna yol açmaktadır. (59). Eritrositlerin oraklaşma eğilimi artıran durumlar; enfeksiyonlar, dehidratasyon, kan yoğunluğunda artış, parsiyel oksijen basınç düşüklüğü, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, vücut

ısının artışı, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan Ph azalması, yüksek HbS, düşük HbF miktarı, glikoz-6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır (60).

Fizyolojik akım sırasında ICAM, VCAM-1, P-Selektin, ve CD36 gibi birçok reseptör adezyonda rol oynar. Oraklaşmış kırmızı hücrelerde, integrin ve CD36 adezyon reseptörlerinin ifadesi artar ve hidroksiüre ile ifadesi azalır. Endotele direkt yapışmaya ilave olarak, lökositlere bağlanmış olan oraklaşmış kırmızı hücreler de orak hücre vasookluzif krizinde rol oynarlar (61).

Endotel; kan ve doku arasında sadece pasif bir bariyer değil aynı zamanda farklı uyarılara cevap veren dinamik bir organdır. Endotel hücrelerinin aktivasyonu özellikle karmaşık bir proinflamatuvar ve protrombotik fenotip ve hücre koruyucu genlerin oluşumuna neden olur. Aynı zamanda sepsisten orak hücre hastalığına kadar farklı birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (62). Orak hücre anemili hastaların plazma ve serumlarında artış gösteren endotelial adezyon proteinlerinin (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, vWF ve Trombomodulin) endotel aktivasyonunu veya hasara neden olduğunu düşündürmektedir. Talasemi ve OHA'de monosit aktivasyonu da endotel aktivasyonu veya hasarında önemli rol oynar. Monositlerin ve granülositlerin fagositik fonksiyonlarının arttığı bu gibi durumlarda, akciğerde hasar verici etkisinin olduğu bildirilmiştir. Lökosit filtrelerinin kullanımı ile akciğer fonksiyon testlerinde belirgin düzelme saptanmıştır (63).

OHA hastalarında inmeler, oraklaşmış kırmızı kan hücrelerinin artan viskozitesi ve durağanlığı nedeniyle olduğu varsayılmaktadır. Mevcut araştırmalar, inme patogenezinde endotel aktivasyonu ve oraklaşmış hücrelerin damar endoteline bağlanması olduğunu göstermektedir. OHA hastalarında integrinler, selektinler ve immunglobulin aile üyeleri damar tıkanıklığı patogenezinde suçlanmıştır. Prokoagulan Von Willebrand faktörü, fibrinojen ve trombinin, aynı zamanda etkili olduğu görülmüştür. Kemoatraktantlar, sitokinler ve adezyon molekülleriyle lökositlerin toplanması mikrovasküler tıkanıklık ve iskemiye neden olabilir. Bu proinflamatuvar durum, hiperplazi, intimal fibrozis ve sonuçta tromboza yol açar. (64)



Şekil 3. Normal (A) ve orak (B) eritrositlerin damarlardaki dolaşımı (65)

2.3.6. Klinik Bulgular

Orak hücre hastalığı dünyada en sık görülen ciddi tek gen hastalıklarından biridir. HbS’li çocuklar doğumda anemik değildir. Hemolitik aneminin gelişimi postnatal HbF’in düşmesiyle paralel seyrederek ve yaklaşık 4. ayda belirginleşir. Hemoglobin polimerizasyon, eritrosit sertliği ve vasoocclusion bu hastalığın patofizyolojisinin merkezindedir. Kronik anemi, hemoliz ve vaskülopati OHA’nin kliniğini oluşturur. Çocuklarda orak hücre hastalığı başlıca sorunlardan biri

serebrovasküler hastalık ve bilişsel bozukluk ile bu komplikasyonların önlenmesidir. Hastalığın yönetimi ve komplikasyonların önlenmesinde, kan transfüzyonu ve hidroksicarbarnidin rolü büyüktür. Tekrarlayan vazo-oklüzyon atakları ve inflamasyon sonucu beyin, böbrekler, akciğerler, kemikler ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere birçok organda ilerleyici hasar artan yaşla birlikte belirgin hale gelir. Hastalığın yönetiminde hedef, patofizyolojik değişiklikler ve orak hücre hastalığı klinik komplikasyonlarını önlemek ve tedavilerini geliştirmektir (66). OHA'nin klinik bulguları; akut veya kronik komplikasyonlar ile orak hücre krizlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

2.3.6.1. Akut komplikasyonlar

2.3.6.1.1. Vaso-oklüzif krizler (VOK)

Damar tıkaçıcı krizler, genellikle ağrılı krizler şeklinde kendini gösterir ve yenidoğan dönemi dışında en sık karşılaşılan kriz tipidir. Hastaların %25' inden fazlasında hastalığın ilk belirtisi olarak kendini gösteren VOK, oraklaşan eritrositlerin kan damarlarını tıkaması sonucu gelişir. Sıklıkla doku infarktına bağlı olarak gelişen uzun kemiklerin olduğu ekstremitelerin derin ağrısı şeklinde görülür. Mezenterik dolaşımdaki mikrovasküler oklüzyonlar sonucunda karaciğer, dalak ve lenf nodlarının kapsüller gerilir ve akut batını taklit eden klinik tablo oluşur. Birkaç saat ya da birkaç gün sürebilen ağrı ile birlikte ateş, halsizlik ve lökositoz görülebilir (67). Nekroz yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile kendisini gösterir. Ağrı vücudun herhangi bir bölgesini etkilemekle birlikte, en sık etkilenen bölgeler, sırt, göğüs bölgesi, karın bölgesi, kol ve bacaklardır. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir. Ağrılı krizlere ateş, eklemlerde şişlik, hassasiyet, takipne, hipertansiyon, bulantı ve kusma gibi bulgular eşlik edebilir. Akut ağrılı ataklarda başlatıcı etkenler; enfeksiyon, soğuğa maruziyet, sıvı kaybı, stres, menstruasyon veya alkol alımı olabilir. Bunlar arasında en sık görülen hastaların %80'inde görülen enfeksiyonlardır. Ağrılı kriz sırasında periferik yaymada oraklaşmış hücre yoğunluğunda artma, eritrosit yıkımında artış, C-reaktif protein (CRP), α 1-glikoprotein, transferrin gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artma, LDH, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , Substans-P gibi sitokinlerin düzeylerinde yükseklik

ve serum akışkanlığında azalma görülebilir. Yılda üç kez ve daha fazla sayıda hastaneye yatış gerektiren tekrarlayıcı krizlerin olması etkilenimin fazla olduğunu gösterir ve erişkin yaşta yaşam süresinin kısaltır. Ağrılı atakların sıklığının fazla olması 20. yaştan sonra ölüm oranını artırır (68).

2.3.6.1.2 Akut Göğüs Sendromu (AGS)

Akciğer damarlarında oluşan vazo-oklüzyon sonucunda akut göğüs sendromu gelişir. Akut göğüs sendromu orak hücre hastalarının yaklaşık % 30'unda görülür ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin % 15'inden sorumlu olup, OHA'de ölüme neden olan en yaygın ikinci komplikasyondur. Akut göğüs sendromu, orak hücre hastalığı olan hastalarda, vazo-oklüzif kriz (VOK)'den sonra hastane yatışının ikinci en sık nedenidir. Bu sendrom enfeksiyon, yağ embolisi, akciğer ve damar tıkanıklığına neden olur. Ateş, öksürük, hipoksemi, göğüs ağrısı, takipne, hışıltı gibi semptomlara ve akciğerde yeni gelişen infiltrasyon ile karakterizedir. Şiddeti değişir, ancak hastaların% 13 mekanik ventilasyon gerektirir ve % 3 mortaliteye neden olur.

Lökositoz sıklıkla görülür, trombositoz eşlik edebilir. İnflamatuvar bir mediatör olan sekretuar fosfolipaz 2 seviyesi yükselmiştir. VOK nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ateş ve yüksek fosfolipaz 2 seviyelerinin birlikte bulunması AGS gelişimi açısından iyi bir prediktif göstergedir (69). Yüksek HbF seviyeleri AGS' den koruyucudur. AGS, %50'sinin nedeni ise enfeksiyonlardır (virüsler, atipik etkenler, pnömokok, Parvovirüs B19 gibi). Ayrıca infarktüs ve yağ embolisine bağlı olarak da gelişebilir, astımlı çocuklarda, yüksek hemoglobin ve beyaz küre değerlerinde de AGS riski artmaktadır (70). Akciğerdeki infiltrasyonlar göğüs grafisi ile 2 günden sonra görülür.

Tedavide, geniş spektrumlu antibiotikler, bronkodilatörler ve oksijen verilir. Hemoglobinin düşmesi veya hastanın klinik durumu bozulursa, kan transfüzyonu gerekir. Deksametazonun, enfeksiyonlardan endişe edildiğinden, kullanımı sınırlı olmakla birlikte, klinik durumunu iyileştirir ve akut göğüs sendromu olan çocuklarda kan transfüzyonu ihtiyacını azaltabilir (66).

2.3.6.1.3. Pulmonar hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon gençler ve yetişkinler orak hücreli anemili hastalarda artan bir komplikasyonudur. İdiyopatik ya da kalıtsal pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda gözlenen çok düşük pulmoner basınç artışlara ilişkili ölüm riski orak hücre hastalığı olan hastalarda yüksektir. Orak hücreli hastalarda pulmoner hipertansiyon için ispatlanmış bir tedavi şekli bulunamamıştır. Hipoksemi, uyku apnesi, pulmoner tromboembolik hastalık, restriktif akciğer hastalığı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon, şiddetli anemi ve demir yüklenmesi gibi risk faktörleri belirlenmeli ve tedavi edilmesi gerekir. Tedavi seçenekleri düzenli kan transfüzyonu ve hidroksikarbamid içerir.

Orak hücre hastalığı olan hastalar endotelin reseptör antagonistleri (örneğin Bosentan ve Ambrisentan) prostaglandin bazlı terapi (örneğin, Epoprostenol, Treprostinol ve İloprost) ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (ör: Sildenafil) tüm idiyopatik pulmoner hipertansiyonu önlemek ve tedavi etmek için kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.3.6.1.4. İnme

İnme; orak hücre anemili çocuk ve erişkinlerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Sessiz serebral infarktların tedavisi ve önlenmesi zordur. OHA'de inmenin kesin patofizyolojisi aktif bir araştırma alanı olmasına rağmen, klinik araştırmalarda anlaşılması ve tanımlamada önemli ilerlemeler vardır. ABD merkezli büyük bir gözlemsel çalışmada, OHA olan tüm hastalarda inme genel prevalansı 3,75% olarak bildirildi. Homozigot orak hücre hastalığı (OHA -SS) olan 20 yaş altındaki hastalarda serebrovasküler olay (SVO) prevalansı % 11 bulunmuştur. Çocukluk döneminde, en yüksek insidans (1.02 100 kişi-yıl) OHA-SS ile yaş 2 ile 5 yıl arası çocuklarda bulunmuştur. SVO oranları orak hücre genotipine göre değişir. SVO yaşa göre düzeltilmiş insidansı OHA -SS (0.61 100 kişi-yıl) OHA -SC (0.15 100 kişi-yıl) veya hemoglobin S β + veya S β 0 talasemi (0.09 100 kişi-yıl)

ile karşılaştırıldığında olanlar için en yüksek ve 0.08 başına 100 kişi-yıl, sırasıyla) (64) .

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre inme gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. Ölüm sıralamasında ikinci sırada gelmektedir. Ülkemize ise ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Beynin hayati fonksiyonlarını devam ettirmesi için gerekli olan kan akımı belirli sınırlar içinde kan basıncı değişikliklerine rağmen sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otonöregülasyon denir. Serebral otonöregülasyonun sağlanamadığı ve kan akımının 20 ml/100g/dk seviyesinin altına düştüğünde beyin için kritik süreç olan iskemi süreci başlar. İskemik İnmenin ayırıcı tanısı ve tedavisi açısından tanının hızlı bir şekilde konulması gerekir.

İskemik inmede Rutin Yapılması Gerekli Testler:

- Tam kan sayımı
- Serum kan şekeri
- Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri
- Koagülasyon testleri
- Elektrokardiogram
- Kardiyak enzimler, Karaciğer fonksiyon testleri
- Kan alkol düzeyi
- idrar veya kan toksikoloji paneli
- Arteriyel kan gazı
- Göğüs radyografisi

- Lomber ponksiyon

İskemik inme Tanısında Görüntüleme Yöntemleri:

İnme hastalarında intrakranial kanamayı ekarte etmek için yapılması gereken ilk tetkik kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografisidir (BBT). iskemik inmenin erken tanısında kullanılan bir diğer yöntem ise manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). MRG iskemik inme tanısında erken dönemlerden itibaren kullanılan sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir. MRG ve BBT' nin karşılaştırıldığı değişik çalışmalarda farklı olmasına rağmen yapılan bir çalışmada iskemik inmede BBT sensitivitesi % 16, spesifitesi % 98; MRG sensitivitesi % 83, spesifitesi ise % 96 bulunmuştur. İnme hastalarında etyoloji araştırılması ve tedavi planlanması için bazı durumlarda transkraniyal Doppler USG, Digital Subtraction Anjiografi (DSA), BT anjiografi veya MRG anjiografi gibi anjiografik tetkikler gerekli olabilir. Transkraniyal doppler USG özellikle karotis tıkanıklığında kullanılsa da, yanlış pozitiflik görülebileceği bazı durumlarda non-invazif ve invazif anjiografik tetkikler faydalı olabilir.

Akut iskemik inme tanısında biyokimyasal belirteçler:

Akut iskemik inme tanısında kullanılmak üzere birçok biyolojik belirteçle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu belirteçlerden bir kısmı tanısallık anlamında, bir kısmı prognoz tahmininde kullanılmaktadır. Bu nedenle nöronal belirteçler (NSE, VSNL-1, hFABP ve Ngb), astroglial belirteçler (S100B ve GFAP), inflamatuvar belirteçler (IL-6, TNF- α , nötrofil/lenfosit oranı (NLR)), kan-beyin bariyeri belirteçleri (MMP-9), hemostatik belirteçler (PAI-1), iskemi gösteren belirteçler (iskemi modifiye albümin, SCUBE1), oksidatif stres belirteçleri (MDA) üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (64).

Homozigot OHA'de ve erken çocukluk yaşlarında akut semptomatik inme daha sıktır. HbSS hastalarında ilk dekada insidansı %11 olup genellikle enfarktlara bağlıdır. İleri yaşlarda sıklığı azalır ve daha çok hemorajilere bağlıdır. Enfarktlar kronik endotel hasarına bağlı gelişir, bir diğer nedeni de tromboembolilerdir. Hemiparezi, yürüyüş veya konuşma bozuklukları, mental durum bozukluğu, baş

ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Hastaların 2/3'sinde belirgin nörolojik düzelme görülürken, kalıcı nörokognitif kayıplar da sıktır. Tedavi edilmeyen hastaların %70'inde ilk 3 yıl içinde rekkürrens görülür ve prognozu daha kötüdür. Ayrıca transkranyal doppler, beyin MRG gibi tarama yöntemleri ile HbS'i %30'un altında tutarak (eritrosit transfüzyonu, hidroksiüre tedavisi gibi) veya profilaktik aspirin ile koruyucu önlemler alınmalıdır (71).

2.3.6.1.5. Splenik Sekestrasyon Krizi

Hemoglobin düzeyi hastanın normal değerlerinin yarısına kadar düşerken; retikülositoz ve trombositopeni eşlik edebilir. OHA hastalarında dalağın ani ve hızlı olarak ileri derecede genişlemesiyle dalakta eritrosit kütlelerinin büyük bir kısmının tutulmasıdır. Sekestrasyon krizi her yaşta görülebilmekle birlikte homozigot OHA'de en yüksek prevalans 5-24 aylar arasındadır. En sık üst solunum yolu infeksiyonu ve akut göğüs sendromu ile birlikte görülmektedir. Hastaların %49'unda İlk ataktan sonra tekrar ettiği saptanmıştır. Hastalarda ani başlayan halsizlik, solukluk, karın şişliği, karının sol tarafında ağrı, solunum sıkıntısı, kusma ve şok görülmektedir. Muayenede ağır hipotansiyon, kalp yetmezliği ve splenomegali bulunmaktadır. Klinik bulgular bazen hastanın hastaneye ulaştırılmadan kaybedebileceği kadar hızlı ilerleyebilmektedir. OHA hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biri de akut splenik sekestrasyon krizidir (72).

2.3.6.1.6. Aplastik Kriz

Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. OHA hastaları normal şartlarda kısalmış eritrosit ömrünü, kemik iliğinde eritrosit üretimini 6-8 kat arttırarak kompanse etmektedirler. Viral veya bakteriyel infeksiyon tarafından kemik iliği aktivitesinin engellenmesiyle hemotokrit düzeyi günlük %10-15 kadar düşer ve kompensatuar retikülositoz görülmemeye başlar. Aplastik krize neden olan viral infeksiyonların en önemlisi parvovirüs B19 infeksiyonudur. Parvovirüs B19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumludur Parvovirüsün geç eritrosit öncülerinin farklılaşmasını engellediği ve hemolitik anemiler sırasında

görülen geçici eritroid aplaziden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aplastik kriz sırasında, HbF'den fakir hücreler ilk olarak dolaşımdan kalkmaktadır. Daha yüksek oranda HbF içeren hücreler daha uzun süre dolaşımda kalmaktadır. Bu doğal seleksiyon aplastik kriz sırasında HbF içeren hücrelerin daha yüksek oranda saptanmasına neden olmaktadır. Aplastik krizlerin büyük bir kısmı kısa ve hafif olduğundan tedavi gerektirmemektedir. İyileşme döneminde hastanın yeterli folik asit alması sağlanmalıdır. Bazı hastalarda ise eritrosit transfüzyonu gerekebilmektedir (73). Kemik iliği nekrozu aplastik krizin bir başka nedenidir. Ateş, kemik ağrısı, retikülosit düşüklüğü ve lökoeritroblastik yanıt ile kendini gösterir.

2.3.6.1.7. Priapizm

Penisin ağrılı ve sürekli ereksiyon durumudur. Priapizmin ortalama görülme yaşı 12 olup OHA'de %30-45 sıklıkta görülür. Tekrarlama olasılığı ise %50'dir. Genellikle sabah saatlerinde görülüp muhtemelen nokturnal asidoz ve dehidratasyon ile ilişkilidir. Çocukluk çağında priapizm öyküsü olan kişilerin %10-50'sinde erişkin yaşlarda seksüel disfonksiyon ve impotans gelişir. Priapizmde corpus cavernosum oraklaşan hücrelerle tıkanmış, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur. Artmış intravasküler hemoliz ve NO biyoyaralanımındaki azalmanın da priapizm patogeneziindeki rolü gösterilmiştir. Tekrarlayan priapismi önlemek için oral pseudoefedrin, hidroksiüre, sildenafil, etilefrin preparatları ve GnRH analogu olan leuprolide enjeksiyonunun sınırlı etkileri gösterilmiştir. Ayrıca NO ve adenzin sinyal ileti yolları ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır (74).

2.3.6.1.8. Hemolitik kriz

Anemide ani alevlenme, indirekt bilirubin (IB), Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit düzeylerinde artış hemolitik krizin karakteristik özellikleridir. Kronik anemi, giderek derinleşir, anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı olabilir. Böbrek yetmezliğinde yetersiz eritropoietin yapımı, hemolizin düzeltilmesini sınırlar. Bu komplikasyon, hidroksiüre ve/veya rekombinant insan eritropoietiniyle tedavi edilebilir. Kronik hemoliz folik asit

depolarını tüketir ve potansiyel megaloblastik anemi ile sonuçlanır. Beslenme yetersizliği ile idrar yolundan demir kaybı beraberce demir eksikliğine neden olabilir. Demir eksikliğinin tanısının konulması, hemolize bağlı olarak yükselen serum demir düzeyleri nedeniyle engellenebilir. Sıklıkla düşük serum ferritin düzeylerinin veya yükselmiş serum transferin düzeylerinin tesbiti ile tanı konur (59).

2.3.6.2. Kronik komplikasyonlar

2.3.6.2.1. Büyüme geriliği

OHA'de boydan çok vücut ağırlığı etkilenir ve görülme sıklığı açısından kadın veya erkek arasında belirgin bir fark yoktur. Erişkin döneminde genellikle normal boya ulaşılır fakat kilo normal seviyenin altında seyrederek. Bu hastalarda büyüme hormonu seviyeleri genelde normaldir. Hastalarda seksüel olgunlaşmada da gecikme vardır. Özellikle erkeklerde erişkin dönemde sperm motilite, morfoloji ve sayısına bağlı olarak fertilitate kaybı görülebilir (59).

2.3.6.2.2. Santral Sinir Sistemi

Tüm orak hücre hastalarının % 15-25'inde nörolojik komplikasyon gelişir. OHA'de fokal nörolojik kayba neden olmayan, sadece beyin MR'da bir veya daha fazla odakta T2 hiperintens sinyal değişiklikleri ve nöropsikolojik bozukluklarla seyreden sessiz enfarktler görülür. Bu çocukların okul başarısı düşüktür, nöropsikolojik testlerle akademik performansları takip edilmelidir. Çocukluk çağında serebral nekroz, erişkinlerde ise serebral kanama daha sık görülür. Diğer komplikasyonlar arasında geçici iskemik atak, konvülsiyon, baş ağrısı, parestezi, menenjit, denge bozukluğu, işitme kaybı ve subaraknoid kanama sayılabilir (60).

Nörolojik semptomlarla başvuran ve orak hücre hastalığı (OHA) tanısı almış olan hastalarda genellikle inme olduğu kabul edilir, çünkü bu hastalarda inme çok siktir. İskemik inme en sık fokal belirti ve bulgular, özellikle hemiparezi, hemisensoryal bozukluk, fokal nöbetler ya da görme bozuklukları ile ortaya çıkar. Şiddetli baş ağrısı ve bilinç düzeyi intrakranial kanama daha tipiktir. Nöbetler ve /

veya senkop, inmeye eşlik edebilir, fakat bu durumlar subaraknoid kanamada daha sık görülür. Ateş varlığı, inme için öncül belirtidir ve diğer risk faktörlerinin araştırılmasını gerektirir.

Fizik ve nörolojik muayene yapıldıktan sonra, en sık sonraki adım kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BT) taramasıdır. Bu test 2-3 saat sonra beyin iskemisini göstermenin yanı sıra, travma, beyin apsesi veya tümör ve merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, intrakranial kanama ve subdural hematoma gibi önemli bir alternatif tanılara yardımcı olur. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle bir sonraki adımdır. Difüzyon mr görüntüleme akut (yaklaşık 1 saat) iskemi için oldukça hassastır (64).

2.3.6.2.3. Kalp üzerine etkileri

Orak hücre hastalığına özgü bir kardiyomiyopati yoktur. Fakat kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacmi artar, birçok hastada kardiyomegali görülür. Bu hastalarda sıvı tedavisi yapılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü anemi ve kan hacminde aşırı yüklenme sebebiyle kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Ayrıca hastalarda kalp damar hastalığı olmasa da, koroner arterlerin orak hücrelerle tıkanması sonucu kalp krizi gelişebilir.

OHA hastalarının %50'sinde sol ventrikül hipertrofisi gelişir. OHA'li çocuklarda pulmoner hipertansiyon, en önemli kardiyak komplikasyonlardan, prevalansı %10'dur. Hemoliz artışı ve NO biyoyaralanımında azalma, pulmoner hipertansiyonun patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Tanı, pulmoner arter sistolik basıncının > 35 mmHg, TRV (tricuspid regurgitant jet velocity) $> 2,5$ m/s olması ile konur. Kronik anemi nedeniyle artmış kardiyak debiyeye bağlı olarak, fizik muayenede hafif şiddette sistolik üfürüm, EKO'da sağ ve sol ventrikül dilatasyonu, EKG'de uzun QT sendromu görülebilir (68).

2.3.6.2.4. Genitoüriner sistem üzerine etkileri

OHA'de yaşla birlikte belirgin şekilde azalan renal kan akımı ve GFR değerleri hastalığın erken dönemlerinde normalden yüksektir. Renal medulladaki vasa rektaların harabiyetine bağlı olarak böbrek konsantrasyon yeteneğini kaybeder. OHA'de en erken ve en sık görülen renal anomali hipostenürüdür. Yaşamın ilk on yılında hipostenüri ile belirlenir; ikinci on yılında interstisyel nefrit, papiller nekroz, piyelonefrit ve nefrotik sendrom gelişir, dördüncü on yılında ise süregelen böbrek yetmezliğine yol açar. Hastaların idrar çıkışları 2000 ml/m²/güne kadar artabilir, böylece dehidratasyona yatkınlık oluşur ve nokturi gelişir, bu durumda hastalar genellikle enürezis şikayetiyle başvururlar.

Renal kan akımının azalması sonucunda, renal tübül asidifikasyon defektleri ve papiller nekroz gelişir. Papiller nekrozda makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir. Böbrek medullasında nekroz, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyeti ile belirti verebilir. OHH veya taşıyıcılığı olup hematürisi olan hastalara ultrasonografi (USG) veya MRG yardımı ile ileri tetkikler yapılarak yaşamı tehdit edici durumlar dışlanmalıdır (75).

Corpus cavernosumun oraklaşan hücrelerle tıkanması sonucu priapizm gelişir. OHA'nin % 30'unda priapizm gelişir ve tekrarlama olasılığı % 50'dir. Priapizmde glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur. OHA de görülebilen diğer böbrek anomalileri; hiporeninemik hipoadosteronizm, proteinüri, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği görülmektedir (68).

2.3.6.2.5. Karaciğer ve dalak etkilenimi

Dalak sekestrasyonu; oraklaşan hücrelerin dalaktaki kan dolaşımını tıkanması, hemoglobin yoğunluğunda azalma ve dalakta ani büyüme ile kendini gösteren hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Orak hücre hastalığı (OHH)'nda anemide ani olarak artış, retikülositoz, hassas ve büyük dalak ve bazen hipovolemi, akut dalak sekestrasyonu bulgularıdır. Taşikardi, hipotansiyon, solukluk, halsizlik, karında dolgunluk ve trombositopeni görülür. Çocukluk çağı, ilk 18-36 ayda

sıklıkla dalak nekrozları oluşur. Dalak işlevlerinin kaybolmasıyla birlikte özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Bu nedenle aşılama, profilaktik penisilin uygulaması ve ilk ataktan sonra splenektomi önerilir.

Oraklaşmış hücrelerin karaciğerde birikmesi ve sık kan verilmesine bağlı demirin fazla yüklenmesi sonucu hepatomegali ve karaciğer fonksiyon bozukluğu görülür. Artan demir yükü karaciğerde hemosideroz ve sonuçta siroz oluşumuna neden olabilir. Bu hastalarda transfüzyona bağlı olarak, özellikle Hepatit C infeksiyonu yüksek oranda görülebilir. Orak hücre hastalarının % 30-70'inde kronik hemolize bağlı pigmente safra kesesi taşlarının oluşması nedeniyle safra yolu hastalıkları siktir. Hastalar akut batın tablosuyla başvurabilir, bu durumda akut kolesistit ve apandisit düşünülmelidir (59).

2.3.6.2.6. Kemik ve deri üzerine etkileri

Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrı, femur başı nekrozunun belirtisi olabilir. OHA'li hastaların yarısından fazlasında 35 yaşına kadar femur başı avasküler nekrozu görülür. Femur başı avasküler nekrozunun en sık nedeni OHA'dir. Vertebralarda baskı kırılmaları görülebilir, vertebra grafisinde görülen balık ağzı anomalisi OHA için belirgindir (76). Daktilitis (el-ayak sendromu), periost inflamasyonu sonucunda kemik iliği nekrozunda oluşur ve çocukluk döneminde hastalığın en erken belirtilerinden biridir. El ve ayakta ağrılı şişlikler, kızarıklık ve ısı artışı görülür. Kemik nekrozları en iyi manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilir. Orak hücre anemili hastaların kemiklerinde meduller kavitede genişleme ve kortikal incelme görülür, kriz sırasında sıklıkla yaygın kemik ağrıları görülür. Muayenede kırmızılık, ısı artışı ve şişlik olması sellülit veya osteomyelit gibi enfeksiyonlarımızda düşündürmelidir.

En sık görülen deri bulgusu alt ekstremitelerde yara ve ülserler gelişmesidir, genellikle travmaya bağlı oluşur. Çocuklarda OHA hastalarının yaklaşık %10-20'sinde bacak ülserleri görülür ve iyileşmesi uzun zaman alır.

2.3.6.2.7. Enfeksiyonlar

OHA hastalarının erken dönemde splenik fonksiyonlarını yitirmesi sonucu sepsise yatkınlığı arttırmaktadır. Özellikle de *H. influenza* ve *S. pnömonia* gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır. Orak hücre anemili çocuklarda normal çocuklara göre *pnömokok* sepsisi riski 400 kat, *haemophilus influenza* sepsisi riski ise 2- 4 kat artmıştır. OHA hastalarında en önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjitir. Çocuklarda sepsis ve menenjitin en sık sebebi ise *S. pnömonia*'dır. Bu enfeksiyonla beraber aplastik kriz, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilir ve % 20-50 oranında ölüm görülebilir (60).

H. influenza tip b, *S. pnömonia*'ya göre daha hafif seyreder fakat ağır olgularda mortaliteye neden olabiliyor. Bakteriyemi ve sepsisin 2. sık nedeni olup daha ileri yaştaki çocukları etkiler. İleri yaşlardaki hastalarda *E. coli* ve diğer gr (-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi daha çok meydana gelir. *Mycoplasma pnömonia* ise OHH'da sık görülen enfeksiyon olan pnömonilerin en sık nedenidir. *Plasmodium falcifarum* ile karşılaşan OHA hastalarında oraklaşma daha siktir, parazit ya oraklaşma sonucu eritrosit içinde öldürülür veya dalakta sekestre edilerek uzaklaştırılır. Bu nedenden dolayı, otosplenektomili hastalarda *malarya*'nın gidişatı çok ağır ve öldürücüdür. Osteomyelit ve septik artritlerin en sık nedenleri *Salmonella typhimurium* ve *S. pnömonia*'dır (60).

2.3.7. Tanı

2.3.7. 1. Öykü

Hastanın öyküsünde ırk, yaşadığı bölge, aile öyküsü, hastanede yatış öyküsü, anne ve babasında akrabalık olup olmadığı, yakınmaların başlangıcı, şikayetlerini tetikleyen etkenler sorgulanmalıdır.

2.3.7. 2. Fizik muayene

Hastanın fizik muayenesinde; vital bulgular, yaşına göre boy ve kilo persentilleri, ikter, solukluk, solunum sistemi bulguları, splenomegali, iskelet sistemi deformiteleri ve ekstremitelerde hassasiyet değerlendirilir.

2.3.7.3. Laboratuvar bulguları

Orak hücre hastalığında anemi, normokrom ve normositerdir. Hafif veya ağır formlarda karşımıza çıkabilir. Laboratuvar bulgularında, Eritrosit sedimentasyon hızı azalmıştır. Retikülositoz, nötrofili, hafif trombositoz görülebilir. Periferik yaymada orak hücreler, artmış polikromazi, normoblastlar, hiposplenizm varsa Howell-Jolly cisimcikleri vardır. Tanı hemoglobin elektroforezi ile konur (53).

OHA'deki hemolitik anemi; hematokrit, Hb ve eritrosit düzeylerinde düşmeye yol açar. Bazal Hb düzeyi 6-9 gr/dl iken retikülositlerin oranı % 3-15 arasında olup, bunlar hızlanmış eritropoez bulgularıdır. Haptoglobin plazmada yüksekken (~1g/L) ve hemolizle açığa çıkan hemoglobine bağlanır ve fagosite edilir böylece haptoglobulin düzeyleri düşer. Eritrosit ömrü kısalır (yaklaşık on gün), eritrosit üretimi 4-5 kat artar. Lökositoz (12000-20000/mm³), trombositoz, görülebilir, sedimentasyon hızı ide düşüktür. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kronik hemoliz nedeniyle LDH düzeyleri hafif oranda artış, bilirubin yüksekliği ve hipergamaglobinemi görülebilir. Eritropoezin artmasıyla retikülositoz görülür, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış görülebilir (77).

OHA' nın periferik kan yaymasında; orak hücrelerin yanı sıra polikromazi, mikrositoz, normokrom eritrositler, hedef hücreler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly Cisimcikleri görülebilir. Orak hücre taşıyıcılarında anemi ve mikrositoz yok, ISCs hücreleri görülmez. Periferik yaymada 3. ayın sonunda GDO hücreleri görülmeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde

hemoglobin elektroforezi, çözünürlük testi ve periferik yayma tanıda yardımcı olabilir. OHA'li yenidoğanlar genellikle anemik değildirler ve semptom vermezler. Ancak yenidoğan döneminde hastalığın tanınması mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğinden önemlidir ve bu nedenle yenidoğanların taranması önerilir. Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe orak hücre hastalığının bulguları ortaya çıkmaya başlar. Oraklaşma testi (diğer adıyla metabisülfid çözünürlük testi veya quick testi) ile HbS gösterilebilir fakat bu test ile HbSS, HbAS, HbS- β talasemi ve HbSC ayırt edilemez. Bunun ayrımı için hb elektroforezi gereklidir. Sellüloz asetat elektroforezi veya agaroz jel elektroforezi, izoelektrik fokus (IEF) veya yüksek basınçlı likid kromatografisi (HPLC) ile hemoglobin S miktarı ölçülebilir. Alkali ortam olan selüloz asetatta Hb S; D ve G ile aynı yerde, HbC ise, E ve O-Arab aynı yerde hareket eder, ayırıcı tanısı için asidik ortam olan agaroz jel elektroforez kullanılmalıdır. IEF ve HPLC ile de kesin tanı konabilir fakat bu olanaklar yok ise HbS tespiti için, oraklaşma testi (sodyum metabisülfid kullanarak) veya solubulite (konsantre fosfat tampon, hemolizat ajan ve sodyum ditiyonate kullanarak) testi kullanılabilir. HbC Harlem, HbC Ziquinchor, HbS memphis, HbS Travis, Hb Alexandra, HbPorto-Alegra gibi anormal hemoglobinlerde de solubulite testi pozitif sonuç verir.

Moleküler Tanı: Her zaman tek tip nokta mutasyonunun neden olduğu HbS'in DNA analizi DdeI restriksiyon enzimi ile yapılır. Bunun için β -globin geninin 5' ucunda, 1. eksonu kapsayan bir bölgeye özgün primer çifti ile çoğaltılır; elde edilen PCR ürünü DdeI restriksiyon enzimi ile kesilir. %1,5 agaroz jelinde üç değişik migrasyon şeması elde edilir. Sağlıklı birey, taşıyıcı birey ve orak hücreli anemili yani HbS'i her iki geninde taşıyan birey olarak tanı konur (60). Orak hücre hastalığı için tedavi yöntemlerinin yetersiz olduğundan prenatal tanı önem kazanmıştır. Fetal dönem birinci trimesterde yapılan koryon villus biyopsisi veya ikinci trimesterde yapılan amniyosentez ile fetal DNA elde edilir ve orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile prenatal tanı yapılabilir. Hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın her ikisi de OHH ise çocuklarda homozigot SS olma olasılığı % 25'tir. Fetusun homozigot SS olduğu tespit edilirse, ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir.

2.3.8. Tedavi

Orak hücre anemili hastalara *Pnömonokok*, *Haemophilus influenza*, *Hepatit B meningokok* ve yıllık *influenza* aşıları yapılmalıdır. Beş yaşın altındaki çocuklara penisilin profilaksisi verilmelidir. Folik asit yetmezliğinin önlenmesi için günlük 1 mg folik asit verilmesi önerilmektedir. Çinko eksikliği oraklaşmayı arttırdığından ve büyüme geriliğine neden olabileceğinden, hastalara düzenli olarak çinko desteği sağlanmalıdır. Serbest oksijen radikallerinin oraklaşmayı tetiklemesinden dolayı oksijen radikallerinin inhibisyonu için NO yanında, demir şelatörü Deferiprone, glutation metabolizmasını etkileyen glutamine ve n-asetil sistein gibi antioksidan ilaçlar kullanılmaktadır

Tedavide temel prensipler; HbS solubilitelerini veya oksijen affinitelerini değiştirmek, HbF yapımını artırmak, orak hücrelerin mikrovasküler bölgede birikmesini azaltmak ve orak hücre genini değiştirmektir (3,7). HbF miktarı artırılarak HbS polimerizasyonu dolayısıyla eritrositlerin oraklaşması azaltılır. HbF sentezini artırarak etki gösteren tek ilaç olan Hidroksiüre; eritrosit kök hücrelerin farklılaşmalarına etki eder ve eritrosit yaşam süresini etkileyerek oraklaşmayı azaltır. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. Üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile en yüksek doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Tedaviden 1-3 ay sonra HbF düzeyinde %5-15 ve Hb düzeyinde 1 g/dl artış beklenir (78).

Akut ağrılı krizlerin tedavisi; hidrasyon, enfeksiyon gibi altta yatan nedenlerin tedavisi ve ayaktan ve/veya ağrı pompası ile kuvvetli narkotik analjeziklerin verilmesidir. Morfin (her 3-4 saatte bir 0,1-0,15 mg/kg) veya Meperidin (her 2-4 saatte 0,75-1,5 mg/kg) şiddetli ağrıyı kontrol edecektir. Kemik ağrıları Ketorolac (30-60 mg başlangıç dozu, sonra her 6-8 saatte 15-30 mg) tedavisine çok iyi yanıt verir. Arteriyel oksijen doygunluğunu korumak için burundan oksijen verilmelidir. Krizler genellikle 1-7 günde düzelir. Dirençli krizlerde kan değişimi (exchange) veya eritrosit aferezi yapılmalıdır.

Orak hücre artropatisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar sıklıkla etkilidir.

Hematopetik kök hücre nakli günümüzde tek kesin tedavi yöntemidir. Fakat yalnızca çocuklarda etkili ve güvenlidir. Hematopoetik kök hücre nakil endikasyonu kararı verilmesinde çok dikkatli olunmalı ve kabul gören ölçütlere göre karar verilmelidir.

Orak hücrelerin küçük damarlarda tutulmasını ve endotele yapışmasını azaltmak amacıyla von Willebrandt karşıtı faktör, eritrositlerin endotele yapışmasını engelleyen antikorlar, integrin karşıtı moleküller ve ayrıca sulfasalazin, flocor gibi endotel aktivasyon engelleyicilerinin tedavide etkinliği araştırılmaktadır.

Günümüzde tek kesin tedavi yöntemi, hematopetik kök hücre naklidir. Fakat yalnızca çocuklarda etkili ve güvenli olup, kök hücre nakil endikasyonu kararı verilmesinde çok dikkatli olunmalı ve kabul gören ölçütlere göre karar verilmelidir.

İnme riski bulunan çocuklar, Doppler ultrasonografi teknikleriyle tanınabilirler. Bu çocuklara aylık düzenli olarak koruyucu amaçlı kan değişimleri yapılmalıdır. Böylece inme riskinde belirgin azalma sağlanır. Serebrovasküler olay geçiren çocuklar en az 3-5 yıl yoğun kan değişimi programına alınmalıdırlar çünkü bu hastalarda ikinci bir inme geçirme riski oldukça yüksektir (79).

Orak hücre anemisinde gen tedavisi yöntemleri halen deneysel ve araştırma safhasındadır. Bununla birlikte günümüzde hiçbir güvenli tedavi yolu yoktur. Eritrosit hidrasyonunu veya vasküler adezyonu engelleyen clotrimazole gibi blokan ajanlar, hidroksiüre tedavisine ek olarak verilebilir, bu konuda çalışmalar sürmektedir. Orak hücreli anemili hastalar hayat boyu devamlı bakım gerektirirler. Düzenli olarak retinopati gelişimi yönünden oftalmoskopik göz dibi muayenesi, dental veya diğer girişimsel işlemler sırasında splenoektomili hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi, *Pnömonokoklara* ve *Hemofilus İnfluenza* gibi kapsüllü bakterilere karşı aşılama gibi ilave koruyucu önlemler yaşam kalitesini artırır (80).

2.4. SCUBE 1

SCUBE [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF(epidermal growth factor)-like domain-containing protein] yeni tanımlanmış, erken embriyogenez süresince belirlenen ve salgılanabilen hücre yüzey proteindir. SCUBE1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein; N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, sisteinden zengin 3 adet tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. Etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler oldukça azdır. Bu güne kadar memelilerde 3 farklı izoformu klonlanmış ve keşif sırasına göre SCUBE 1, SCUBE 2 ve SCUBE 3 olarak isimlendirilmiştir. SCUBE genlerin, dermomyotom, gonadlar, merkezi sinir sistemi ve fare embriyogenezisi sırasında extremite tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan salgılandığı gösterilmiştir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE1'in endotel ve plateletlerde eksprese olduğu gösterilmiştir.

Plazma SCUBE1, trombosit ve endotel etkileşimleri ile bağlantılı bir protein olup, akut iskemik olaylar sırasında ortaya çıkan, trombosit aktivasyonunun göstergesi olabilir. Bu etkileşimi akut iskeminin nonspesifik göstergesi olarak bir potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotel hücreleri, anjiyogenez, enflamasyon, kanser metastazı ve damar hastalıkları gibi patofizyolojik süreçleri, çeşitli önemli bir rol oynar.

SCUBE 1 molekülleri, aktif olmayan plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktiflenen plateletlerin yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanıp trombüsa katılırlar. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1'in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur. Literatürde SCUBE 1 ile çok çalışma yapılmadığı ve DAO-FU DAİ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCUBE1 proteinin iskemik semptomların

başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği bu yüzden sensitiv olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir marker olacağı belirtilmiştir. (81). Ayrıca SCUBE1 proteini nekroz olmadan da artabilmesi nedeniyle Akut İskemik İnme hastalarında tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi kliniğinde takip edilen orak hücre anemili hastalardan krizli 32 hasta, krizsiz 31 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundan yazılı onam belgesi alındı. Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. OHA'li hastalarda SCUBE-1 proteininin tanısal değerini araştırmayı amaçlayan bu çalışma; prospektif, tek merkezli klinik bir çalışmadır.

3.1. Çalışma gruplarının seçimi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi kliniğine başvuran OHA'li HbSS olguları hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Orak hücre anemisi tanısı klinik, ailesel ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konuldu. Hatay'da tespit edilen orak hücre anemili (HbSS) hastalardan 32 olgudan kriz dönemindeyken ve 31 olgudan krizsiz dönemdeyken 2 kan örnekleri alındı. Hasta grubunun seçiminde, son dönem böbrek yetmezliği, ileri karaciğer yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, bilinen veya şüpheli kronik inflamatuvar veya neoplastik hastalık, son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma ve çalışmaya katılma için rıza göstermeyen hastalar bu çalışmadan dışlandı.

Kontrol grubu olarak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvuran ve hemoglobin elektroferesi ile herhangi bir hemoglobinopatisi bulunmadığı tespit edilen, kronik hastalığı ve anemisi bulunmayan, ilaç kullanmayan, normal mental- motor gelişime sahip sağlıklı çocuklar arasından 31 olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu 31 olgu sağlıklı çocuk incelendi, düzeylerini saptamak için kan örneği alındı.

Bütün vakalara hemogram, retikülosit, biyokimya (AKŞ, BUN, CR, T.BİL. D.BİL. LDH ve ürik asit), CRP, PT, PTT, fibrinojen, hemoglobin elektroforezi ve SCUBE1, CD40L bakıldı. Çalışmada demografik veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendi.

3.2. Laboratuvar İncelemesi

Poliklinik ya da acil serviste yapılan ilk değerlendirmenin ardından hastalardan alınan kan örnekleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Çalışma kanları jelli biyokimya tüplerine alınmıştır ve +4°C'de 15 dakika bekletilip santrifüjde çevrildikten sonra ependorf tüplerde -80°C de derin dondurucuda saklandı.

Gönderilen kan örneklerinden rutinde çalışılan değişkenler ve uygulama yöntemleri aşağıda sıralandığı gibiydi.

3.2.1. Tam kan sayımı

Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere alınan hasta kanları ve sağlık bireylerin kanları +4°C'de 15 dakika bekletilip soğutmalı santrifüjde (+4°C) 3500 devirde 10 dakika çevrildi. Nunumunelerden Beckmann Counter CellDyne-3700 Hemogram Otoanalizör cihazıyla Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), Eritrosit (RBC), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin ölçümleri yapıldı ve sonuçları kaydedildi.

3.2.2. Biyokimyasal Değişkenlerin Analizi

Glikoz: Heksokinaz yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 105 mg/dl idi.

Total Bilirubin (TB): Diazo yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi <1 mg/dl idi.

Direkt Bilirubin (DB): Diazo yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0-0,2 mg/dl idi.

Aspartat transaminaz (AST veya SGOT): Enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0-40 U/L idi.

Alanin transaminaz (ALT veya SGPT): Enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi <41 U/L idi.

Kan üre nitrojeni (BUN): Üreaz kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 8-25 mg/dl idi.

Kreatinin (Cr): Kinetik Jaffe kolorimetrik yöntem ile çalışıldı, normal serum düzeyi 0,8-1,2 mg/dl idi.

Sodyum (Na): İndirekt iyon selektif elektrot (ISE) yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 135-145 mmol/L idi.

Potasyum (K): ISE yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 3,5-5,1 mmol/L idi.

3.2.3. SCUBE 1 Düzeyinin Belirlenmesi

SCUBE-1 ölçümü: Çalışma gruplarından başvuru sırasında onam alındıktan sonra, 2 cc kan alındı. Dakikada 4000 devir yapan santrifüj cihazında (+4) derecede 15 dakika santrifüj edildi. Serumundan 1 cc alınarak ependorf tüpüne koyuldu ve tüpler çalışma gününe kadar saklanmak üzere (-80) derecede saklandı. SCUBE1 çalışılmaya başlanmadan 24 saat önce (-80) dereceden çıkarılan ependorf tüpleri (+4) dereceye alındı. Yavaşça çözünen serumlar oda sıcaklığına çıkarılarak SCUBE1 düzey ölçümü yapıldı.

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda Serum SCUBE 1 düzeyleri ölçüldü (YH-BIOSEARCH SCUBE 1 elisa katalog no: YHB2700Hu, kit üretim

tarihi: 18.05.2015 P.R.China). Örnek ve reaktifler oda sıcaklığına getirildikten sonra örnekler seyreltme tamponuyla 1/10 kat seyreltildi. Çalışma pleytinde belirlenen kuyucuklara 100 µL standart örnekleri ve seyreltilmiş serum örnekleri ayrı ayrı eklenerek oda sıcaklığında 2 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda kuyucukların içindeki sıvılar uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 µL Biotin-antibody eklendi ve 1 saat 37 °C’de tekrar inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda kuyucuklar yıkama tamponuyla dört kez yıkandıktan sonra kuyucuklara 100 µL HRP-avidin çözeltisi ilave edildi ve 1 saat 37 °C’de yeniden inkübasyona bırakıldı. Tekrar yıkanan kuyucuklara 90 µL TMB substrat çözeltisi ilave edildi ve karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop solüsyonu eklendi ve absorbanslar 450 nm’de VERSA (Molecular Devices, California, USA) mikroyok okuyucu ile ölçüldü.

Serum örneklerine ait serum SCUBE 1 konsantrasyonları standart grafik yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. (Elisa Yıkayıcı Cihaz marka – model: Combi Wash Human, cihaz menşei: Almanya, Elisa Okuyucu Cihaz marka – model: Chromate 4300, cihaz Menşei: Hollanda).

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programına yüklenerek yaş, cinsiyet, risk faktörleri, eşlik eden semptomlar gibi klinik ve demografik özellikler, tanımlayıcı istatistikler yapılarak sunuldu. Gruplar arası cinsiyet dağılımı Ki Kare testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler median, yüzdeler, çeyrek değerler şeklinde hesaplandı. Veriler değerlendirilirken non parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası ortalamalar karşılaştırılmasında ve ortaya çıkan farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için Oneway Anova testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Anlamlı olan değerler için r değerine bakıldı, buna göre r değeri 0,25 in altındaysa zayıf, 0,25-0,50 arasındaysa orta korelasyon 0,50-0,75

arasında ise güçlü ve 0,75 in üzerindeyse çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal ölçümler normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnow testi ile değerlendirildi. Niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Samples T Test (Bağımsız Örneklem t testi) kullanıldı. Bir değişkenin değeri değişirken diğer değişkenin nasıl etkilendiğini görmek için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya farklı şikayetlerle başvuran ve değerlendirmelerde orak hücre anemi krizi tespit edilen 16 erkek (% 50), 16 kadın (%50) toplam 32 orak hücre hastası grup 1 (G₁) olarak alındı. Hastaların yapılan Hb elektroferozlerinde HbSS dışındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların orak hücre hastalığına eşlik eden kronik bir hastalık varlığı tespit edilen hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 2-17 yaş arasında değişen, yaş ortalaması ve standart sapması 10,5±3,8 idi (Tablo 3). Hastaların 14'ünde (%43,7) çalışmaya dahil edildikleri sırada damar tıkaçıcı kriz, 8'inde(%25) akut göğüs sendromu, 5(%15.6) hastada splenik sekestrasyon,4(%12,5) hastada strok, 1(%3,1) hastada hepatik sekestrasyon krizi mevcuttu. Bunların 14(%40)' ü demir şelasyon tedavisi almaktaydı. Hidroxiüre ilacını kullanan hasta sayısı ise 21(%60) idi. Orak hücre anemili kriz nedeni ile başvuran hastaların en sık şikayetleri ağrı (%59,6) ağrı dışında olan şikayetleri incelendiğinde; en sık ateş (%25) ve öksürük balgam çıkarma (%14,7) bulunmaktaydı.

Tablo 2: Grupların cinsiyet verilerine ait değerler

Cinsiyet				
Gruplar	Kız	Erkek	Toplam	*P değeri
Hasta (G ₁)	16(%50)	16(%50)	32(%100)	P=0,791
Hasta kontrol (G ₂)	16(%51,6)	15(%48,4)	31(%100)	
Sağlıklı kontrol (G ₃)	13(%43,3)	17(%56,7)	30(%100)	

*Ki Kare testi

Orak hücre anemili (HbSS) hastalarından, krizsiz döneminde olmadığı tespit edilen 31 hasta ilk kontrol grubu, Grup 2 (G₂) olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olan bu hastaların 16 (%51,6)'sı erkek, 15(%48,4)'i kız, G₁ ve G₂ arasında p=0,791 olup iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 2). Bu hastaların yaşları 2-17 yaş arasında olup yaş ortalaması 10,1±4,1 olarak saptandı. Yaşları ve tartıları karşılaştırıldığında G₁ ve G₂ arasında ki p değeri sırayla 0,926 ve 0,765 olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların yaş verilerine ait değerler

Gruplar	Yaş(yıl) Ortalama±SD	*P değeri
Hasta (G ₁)	10,5±3,8	P ₁ :0,926 P ₂ :0,666 P ₃ :0,881
Hasta kontrol(G ₂)	10,1±4,1	
Sağlıklı kontrol (G ₃)	9,6±4,6	

* P₁: Hasta ile hasta kontrol arasında p değeri
P₂: Hasta ile sağlıklı kontrol arasında p değeri
P₃: Hasta kontrol ile sağlıklı kontrol arasındaki p değeri

Tablo 4: Grupların tartı verilerine ait değerler

Gruplar	Tartı (kg) Ortalama±SD	*P değeri
Hasta (G ₁)	32,7±14,5	P ₁ :0,765 P ₂ :0,964 P ₃ :0,881
Hasta kontrol(G ₂)	30,9±14,5	
Sağlıklı kontrol (G ₃)	29,1±13,8	

* P₁: Hasta ile hasta kontrol arasında p değeri
P₂: Hasta ile sağlıklı kontrol arasında p değeri
P₃: Hasta kontrol ile sağlıklı kontrol arasındaki p değeri

Hastaların geçmişte ameliyat geçirme öyküleri sorgulandığında; hasta grubunda (G₁), 9 (%25,7) hastada splenektomi ve 7(%20) hastada kolesistektomi ameliyatı olduğu saptandı (Tablo 5). Grup 2 de ise (%21,9) hastada splenektomi ve 6(%18,8) hastada kolesistektomi öyküsü mevcuttu. Hastalar yaş, cinsiyet, tartı, OHA tipi, hidroksiüre ve şelasyon tedavisi alımı, splenektomi, kolesistektomi öyküleri yönünden karşılaştırıldığında G₁ ve G₂ arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2, 3, 4, 5).

Tablo 5: SCUBE 1, şelasyon, hidroksiüre, splenektomi ve kolesistektomi verilerine ait değerlerin karşılaştırılması

	Şelasyon kullanan	Hidroksiüre kullanan	Splenektomi	Kolesistektomi
Hasta N(%)	14(%40)	21(%60)	9(%25,7)	7(%20)
Hasta kontrol N(%)	13(%40,6)	19(59,4)	7(%21,9)	6(%18,8)
SCUBE 1 (ng/ml)	150,5±107,4	152,3±106,9	200,9±110,4	192±110,1
SCUBE 1 (p değeri)	P: 0,165	P: 0,003	P: 0,006	P: 0,012

MKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 31 çocuk, sağlıklı kontrol grubu (ortalama: 9,6±4,6 yıl; 13 kız, 17 erkek) olarak çalışmaya alındı. Grup 3 (G₃) olarak isimlendirildi. Bu grupta, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, Hb elektroferezi normal olan, anemi veya başka aktif bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar incelendi. G₁, G₂ ve G₃ aralarında yaş, cinsiyet ve tartı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2, 3, 4).

Hastalar lökosit sayısı yönünden karşılaştırıldığında; lökosit sayısı, G₁'de, G₂ ve G₃'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırayla p=0,01 ve p=0,001), G₂ ile G₃ arasındaysa anlamlı fark yoktu (p=0,636). Ortalama±SD lökosit sayıları G₁, G₂ ve G₃ 'te sırayla 15676±8850, 11190±4120, 9785±3572 olarak saptandı (Tablo 6).

Serum CRP değerleri karşılaştırıldığında; G₁'in, G₂ ve G₃'e göre serum CRP düzeyi anlamlı derecede yüksekti (p<0,001), G₂ ile G₃ arasında da anlamlı fark mevcuttu (p=0,020). Ortalama±SD CRP değerleri G₁ 'de 48,0±44,0 G₂'de 8,4±6,35 idi (Tablo 7).

Serum CD40L değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; G₁'in, G₂ ve G₃'e göre serum CD40L düzeyi anlamlı derecede yüksekti (P₁:0,002, P₂:0,001, P₃:0,022) . G₂ ile G₃ arasında da anlamlı fark mevcut olup Ortalama±SD CD40L değerleri G₁ 'de 5,42±2,88 G₂'de 3,5±2,23 G₃ te ise 2,05±0,77 ng/ml (Tablo 6).

Hemogramda, Rbc, Hb, Hct değerleri karşılaştırıldığında; G₁'de, G₂ ve G₃'e göre anlamlı derecede düşüklük saptandı. Benzer Şekilde G₂'de de G₃'e göre anlamlı düşük değerler vardı. Mch, mchc, rdw ve mpv karşılaştırıldığında; G₁ ve G₂'nin, G₃'e göre değerler anlamlı derecede düşüktü fakat G₁ ile G₂ arasında anlamlı fark yoktu. Platelet değerleri için her  grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama±SD Hb değerleri G₁'de 7,6±1,3, G₂'de 8,7±1,2, G₃'de 11,4±1,1 olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplar arasında Hemogram ve CD40L değerlerine ait veriler

Gruplar	Hasta (G ₁) (Ortalama±SD)	Hasta kontrol(G ₂) (Ortalama±SD)	Sağlıklı kontrol (G ₃) (Ortalama±SD)	*P değeri
Wbc (1/ μ L)	15676±8850	11190±4120	9785±3572	P ₁ :0,010 P ₂ :0,001 P ₃ :0,636
Rbc (10 ⁶ / μ L)	2,6±0,56	3,0±0,65	4,5±0,59	P ₁ :0,024 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Hb (g/dl)	7,6±1,3	8,7±1,2	11,4±1,1	P ₁ :0,003 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Hct (%)	22,7±3,7	25,6±3,6	36,7±4,0	P ₁ :0,007 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Mcv (fL)	87,1±11,8	83,5±8,8	80,6±6,7	P ₁ :0,267 P ₂ :0,017 P ₃ :0,444
Mch (pg)	28,9±4,3	27,8±3,8	25,4±1,80	P ₁ :0,461 P ₂ :0,001 P ₃ :0,026
Mchc (g/dl)	32,9±1,6	33,3±1,6	31,4±1,17	P ₁ :0,460 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Rdw (%)	20,7±4,9	19,8±4,0	13,2±1,70	P ₁ :0,483 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Mpv (fL)	8,6±4,3	8,9±0,93	7,3±1,20	P ₁ :0,518 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
Plt (10 ³ / μ L)	358±185	347±181	318±118	P ₁ :0,961 P ₂ :0,606 P ₃ :0,769
CD40L(ng/ml)	5,42± 2,8	3,54 ±2,23	0,05 ±0,77	P ₁ :0,002 P ₂ :0,001 P ₃ :0,022

* P₁: Hasta ile hasta kontrol arasında p değeri

P₂: Hasta ile sağlıklı kontrol arasında p değeri

P₃: Hasta kontrol ile sağlıklı kontrol arasındaki p değeri

Tablo 7: Gruplar arasında HbS, HbF, HbA₂, CRP, Ferritin ve SCUBE 1 karşılaştırılması

Gruplar		Hasta (G ₁)	Hasta kontrol (G ₂)	Sağlıklı kontrol (G ₃)	*P değeri
HbS (%)	Minimum	44,0	15,3	0	P ₁ :0,140 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
	Maksimum	90,0	87,0	0	
	Ortalama±SD	70,4±12,9	60,2±15,4	0	
HbF (%)	Minimum	1,8	0,5	0,10	P ₁ :0,260 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
	Maksimum	26,0	29,0	2,10	
	Ortalama±SD	10,7±6,4	12,7±7,51	1,1± 0,5	
HbA ₂ (%)	Minimum	1,7	2,3	1,20	P ₁ :0,889 P ₂ :0,001 P ₃ :0,001
	Maksimum	5,6	5,6	3,60	
	Ortalama±SD	3,7±0,84	3,6±0,85	2,5± 0,5	
CRP (mg/L)	Minimum	1,0	2	1	P ₁ :0,001 P ₂ :0,001 P ₃ :0,020
	Maksimum	158,0	26,4	1	
	Ortalama±SD	48,0±44,0	8,4±6,35	1	
SCUBE 1 (ng/ml)	Minimum	43,1	27,4	7,9	P ₁ :0,001 P ₂ :0,001 P ₃ :0,130
	Maksimum	330,7	311,9	144,7	
	Ortalama±SD	164,8±101,71	92,7±75,9	54,9±31,5	

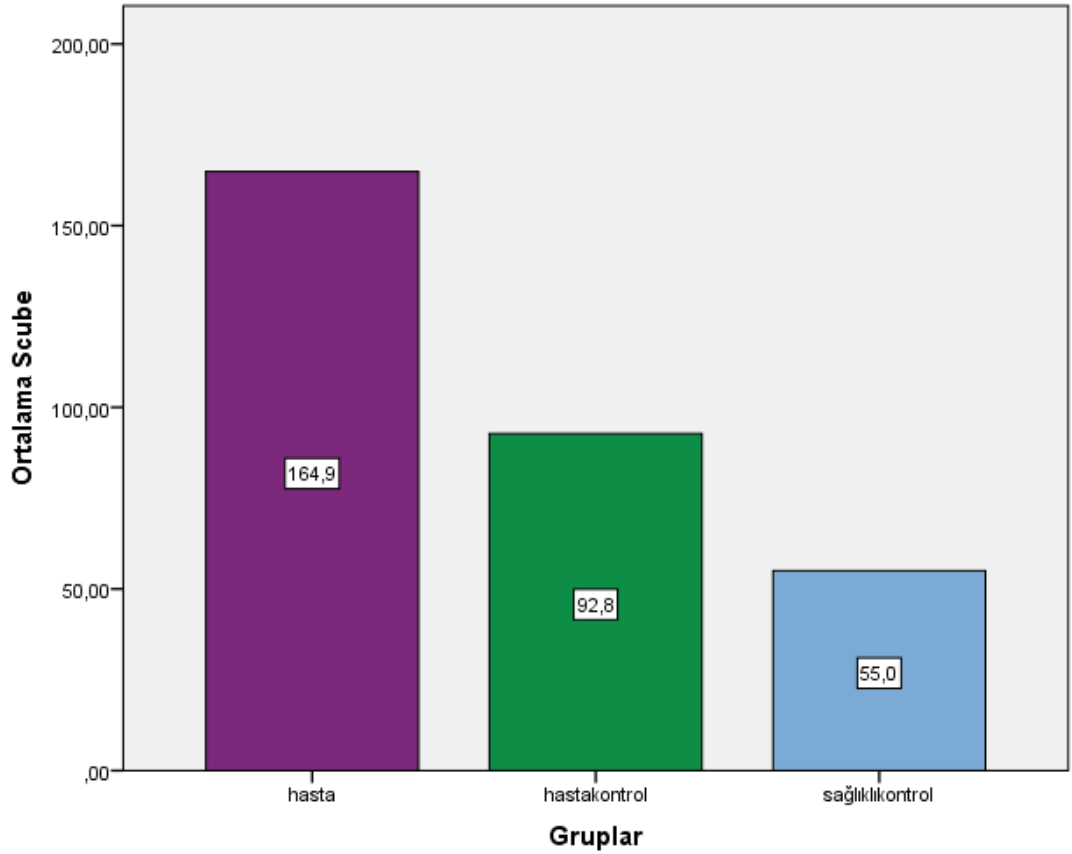
* P₁: Hasta ile hasta kontrol arasında p değeri

P₂: Hasta ile sağlıklı kontrol arasında p değeri

P₃: Hasta kontrol ile sağlıklı kontrol arasındaki p değeri

Her üç gruba da hemoglobin elektroferesi yapılarak Hb oranları belirlendi. Buna göre kriz dönemindeki orak hücre anemili hastalarda HbS oranları %44-90 arasında olup ortalama % 70,4±12,9 olarak ölçüldü. Bu gruptaki(G₁) hastaların HbS, HbA₂ ve HbF oranları G₂' ye göre anlamlı fark olmayıp, G₃'e göre anlamlı bir yükseklik vardı (P₁=0,001). Benzer şekilde krizsiz dönemdeki orak hücre anemili hastalarda da (G₂), G₃' e göre HbS, HbA₂ ve HbF oranları anlamlı derecede yüksekti (p değerleri her üç p değeri aynı olup < 0,001). G₁ ile G₂ arasında yapılan karşılaştırmada, HbS, HbA₂ ve HbF oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Her üç grupta da SCUBE 1 değerleri karşılaştırıldı. Buna göre OHA krizi döneminde (G₁) hastaların ortalama SCUBE 1±SD değeri 164,8±101,71 ng/ml (43,1 ile 330,7 arasında) olup, krizde olmayan OHA hastalarına (G₂) ve sağlıklı kontrol grubuna (G₃) göre (p< 0,001) anlamlı olarak yüksekti. Krizde olmayan OHA hastalarında (G₂), sağlıklı kontrol grubuna (G₃) göre SCUBE 1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,130). G₂' de ortalama SCUBE 1±SD değeri 92,7±75,9 ng/ml (27,4 ile 311,9 arasında), G₃' te ortalama SCUBE 1±SD değeri 54,9±31,5 ng/ml (7,9 ile 144,7 arasında) olarak ölçüldü (Tablo 7).



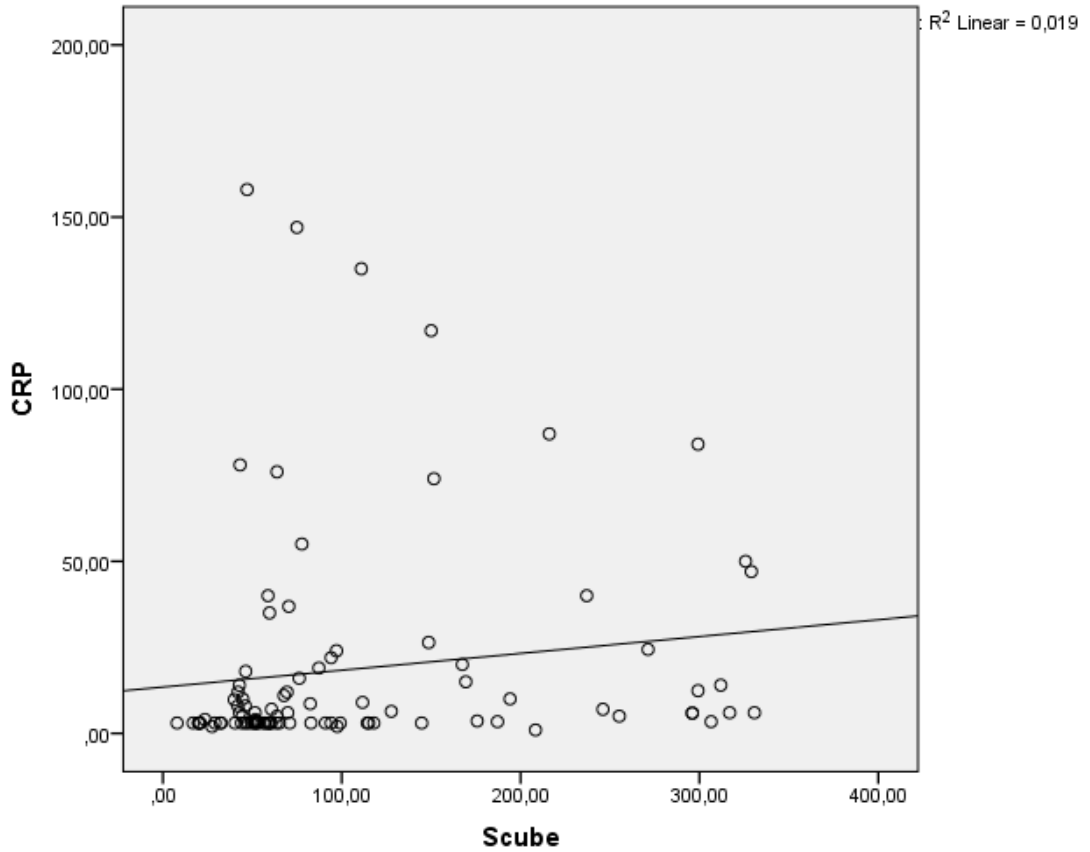
Şekil 4: Çalışma gruplarının ortalama SCUBE 1 değerleri

OHA'li hastaların 27'si şelasyon tedavisi almakta ve bu hastaların ortalama serum SCUBE 1±SD değerleri 150,5±107,4 olarak bulundu. Şelasyon tedavisi alan hastaların, tedavi almayanlara göre serum SCUBE 1 değerleri arasında anlamlı bir

fark saptanmadı ($p=0,165$). Hidroksiüre kullanan 40 hastanın ortalama serum SCUBE 1 \pm SD değerleri $152,3\pm 106,9$ olarak ölçüldü ve ilaç kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$). Benzer şekilde splenektomi ve kolesistektomi operasyonu olan OHA hastaların serum SCUBE 1 değerleri, opere olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p sırayla 0,06 ve 0,012) (tablo 5).

SCUBE 1 değerleriyle Wbc, Mpv, Ldh, ferritin, fibrinojen, değerleri arasında yapılan Pearson korelasyon analizine göre arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi (p sırayla 0,736- 0,190- 0,621- 0,597- 0,460).

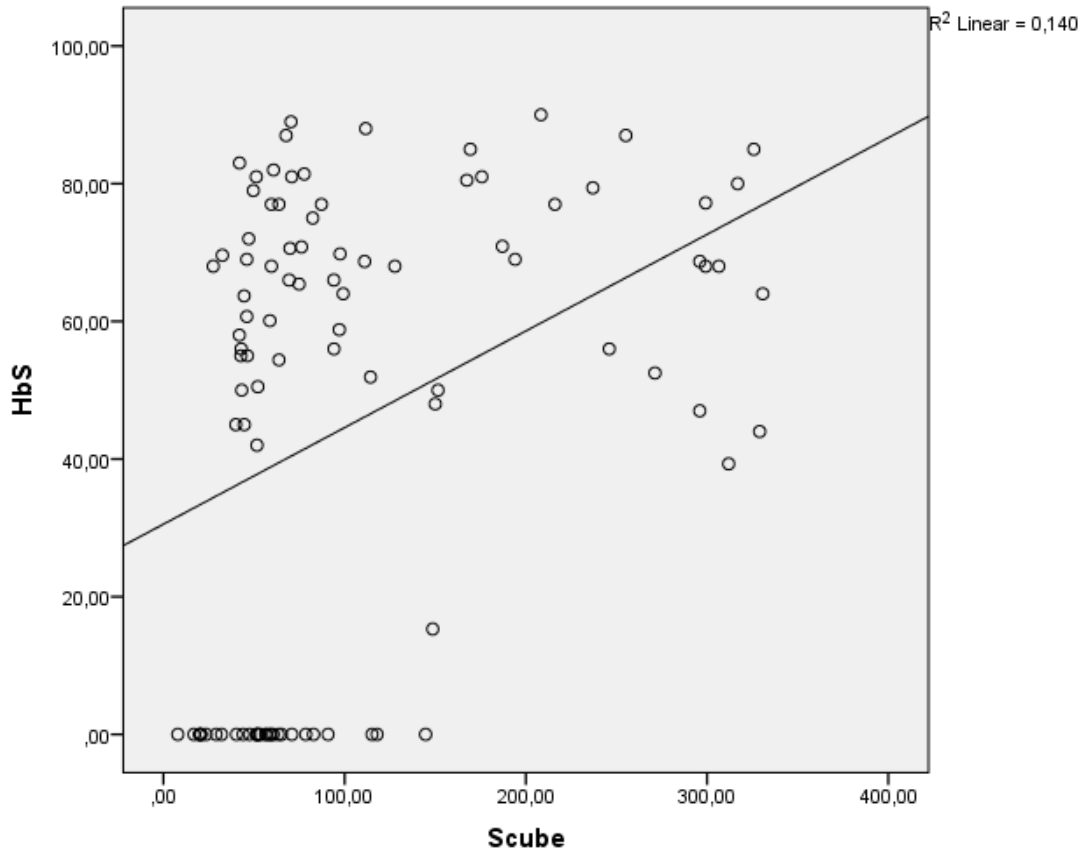
Serum CRP düzeyi ile SCUBE 1 arasında yapılan korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,181$) (şekil 5).



Şekil 5: SCUBE 1 değerleriyle CRP arasındaki ilişki

Serum platelet düzeyi ile SCUBE 1 arasında yapılan korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi ($p=0,126$).

SCUBE 1 ile HbS arasında yapılan korelasyon analizine göre pozitif yönde anlamlı, orta derecede korelasyon mevcuttu ($r=0,372$, $p<0,001$) (şekil 6).



Şekil 6: SCUBE 1 ile HbS arasındaki ilişki

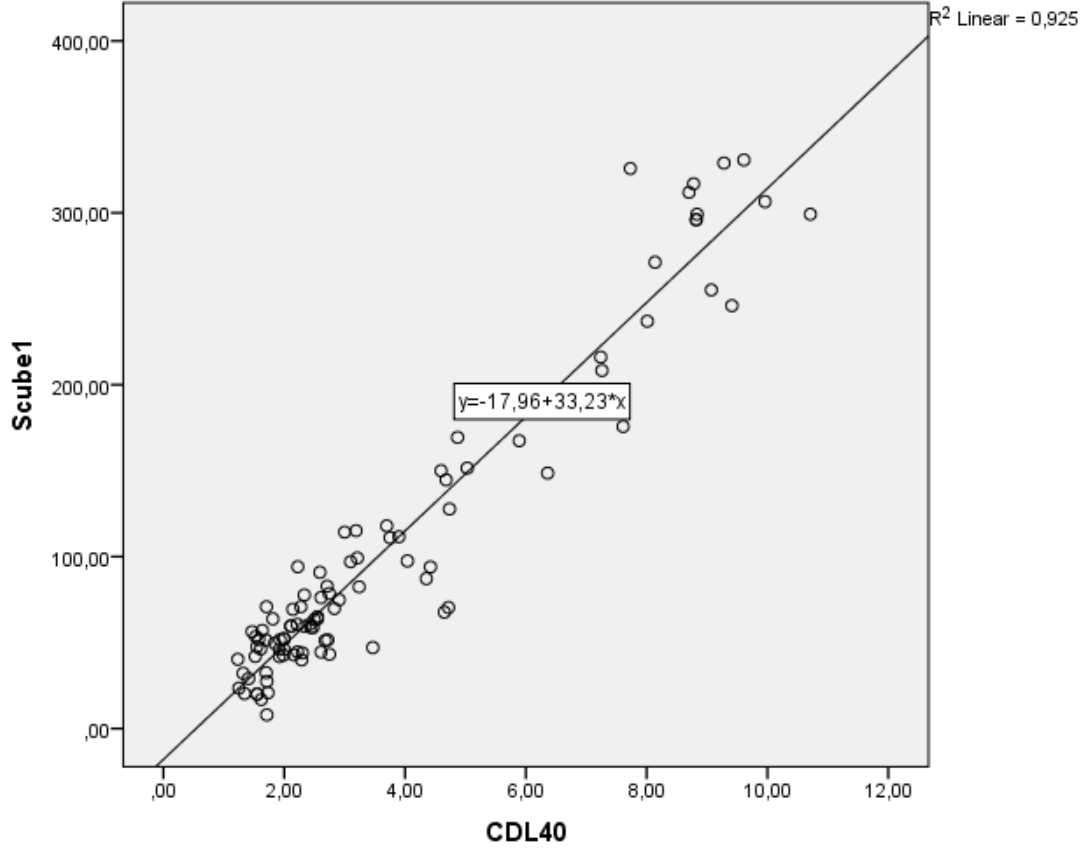
SCUBE 1 ile HbF arasında yapılan korelasyon analizine göre istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı, orta dereceli korelasyon saptandı ($r= 0,270$, $p=0,007$).

SCUBE 1'in Rbc, Hb, Htc, Mcv, Mch, Rdw, ile arasında pearson korelasyon testine göre anlamlı, negatif orta derecede korelasyon tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8: SCUBE 1 değerinin diğer parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

SCUBE 1 seviyesi	*r değeri	**P değeri
Yaş	0,071	0,490
CD40L	0,962	0,001
Wbc	0,34	0,736
Rbc	-0,412	0,001
Hb	-0,310	0,002
Hct	-0,313	0,002
Mcv	0,363	0,001
Mch	0,367	0,001
Mchc	0,76	0,456
Rdw	0,247	0,014
Mpv	0,136	0,190
Plt	0,156	0,126
Nötrofil	-0,19	0,853
Lenfosit	0,193	0,061
Monosit	-0,42	0,684
Eoznofil	-0,67	0,520
Ferritin	0,090	0,597
CRP	0,138	0,181
Fibrinojen	-0,92	0,460
Ldh	-0,77	0,621
HbS	0,372	0,001
HbA₂	0,124	0,225
HbF	0,270	0,007

* Pearson korelasyon testi



Şekil 7: SCUBE 1 ile CD40L arasındaki ilişki

Gruplar arasında yapılan değerlendirmede, SCUBE 1 ile CD40L arasında çok güçlü, anlamlı pozitif bir korelasyon vardı ($r=0,962$ $p=0,001$) (şekil 7, tablo 8).

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi olan orak hücre hastalığı, en yaygın görülen kalıtsal hemoglobinopatidir. Ülkemizde özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde sıklık %3-44 arasında saptanmış, Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati konseyinin verilerine göre ülkemizde yaklaşık 1200 civarında orak hücre hastası olduğu ve taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10,0, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (82).

Hemoglobinde, fizyolojik Ph'da negatif yüklü glutamik asidin yerine, fizyolojik ph'da nötr bir aminoasit olan valinin geçişiyle üç boyutlu yapı bozulur. Bu yapının bozulmasına eritrositlerin içinde normal erişkin HbA'nın yerine HbS olur ve eritrositler normal işlevlerini yerine getiremezler. Bu durum hastalığa ait bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. OHH kalıtsal bir hemolitik anemi olmakla birlikte, vasküler seviyede kronik inflamasyona sebebiyet veren mikrovasküler hipoksik ve reperfüzyon süreci ile karakterize olduğu belirtilmiştir. OHA'da süregelen inflamasyon bulgularının olduğu ve hasta krize girdiğinde inflamasyon bulgularının alevlendiği bilinmektedir (52). OHA, vaskülopati zemininde deoksi Hb'nin birbiri ile yapışarak fibriler ağ meydana getirirler ve nihayetinde kapiller damarlarda vazookluziv krizler oluşturmaktadır. Birçok çalışmada OHA' li hastalarda okluziv olaylar sonrası gelişen reperfüzyon hasarı, kronik inflamasyon ve oksidatif stresin arttığı biyobelirteçler ve artan oksidatif stresin devamlı endotel aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (83).

OHA'nin klinik sonuçları bozuk şekilli eritrositlerin damar tıkanıklığına neden olması sonucu gelişir. Aslında OHH patofizyolojisi çok daha karmaşıktır. Vasküler endotele eritrositlerin adezyonunun yanı sıra lökosit, kan pıhtılaşma proteinleri ve trombositler rol oynar. OHH'da inflamatuvar yanıt, büyük ve küçük damarların tıkanıklığı sonucu gelişen doku hasarına bağlı olarak başlamaktadır. İnflamatuvar yanıt; eritrositler, endotel ve lökositler arasındaki, adezyon molekülleri

ve T hücrelerinden salgılanan sitokinler tarafından düzenlenen etkileşimler sonucu gelişir. Dolayısıyla damar tıkaçıcı krizin başlaması, gelişmesi ve bağışıklık yanıtı oluşumunda sitokinler rol oynamaktadır (2).

Çalışmamıza OHA hasta grubuna homozigot (OHA-SS) hastaları alındı, bunların 32'si kriz döneminde 31 hasta ise krizsiz dönemdedi. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. OHA hasta grubunda kriz dönemindekilerin yaş ortalaması 10,5 yıl, krizsiz dönemdekilerin 10,1 kontrol grubunun ise yaş ortalaması 9,6 yıl olarak bulunmuştur. OHA hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda, inflamasyona bağlı olarak; lökosit değerlerinin OHA krizli grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Enfeksiyon bulgusu olmadan lökosit değerlerinin bu şekilde artmış olması OHA'nin inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

OHA grubunda beyaz küre sayısı ($15,67 \pm 8,85$ bin/mm³) ve trombosit sayısı ($358,0 \pm 185,2$ bin/mm³) belirgin yüksek saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda da OHA'li hastalarda bazal beyaz küre ve trombosit değerlerinin yüksek olduğu, koagülasyon aktivitesinin arttığı, lökositozun akut göğüs sendromu ve sessiz serebral enfarkt riskini arttırdığı gösterilmiştir (84). Literatürde granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) uygulaması sonrası fatal seyreden ve multiorgan yetmezliği gelişen olgular bildirilmiştir (85).

Prospektif çalışmalarda lökosit sayımının yüksek olması OHA'li hastalarda olumsuz bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Lökositler, iltihaplı endotele karşı salınan sitokinler ve reaktif oksijen radikalleriyle, orak hücrelerin vereceği zararı çoğaltırlar. OHA'li hastalarda hidroksiüre tedavisiyle lökosit sayısının azaltılmasının faydalı olup olmadığı açık değildir. En son bildirilen "orak hücreli anemide hidroksiüre" adlı çok merkezli bir çalışmada lökosit sayımında, lökositozun azalmasıyla sonuç arasında hiçbir korelasyon yoktu, daha önce gözlenen yararı sadece büyük hidroksiüre dozlarında yararlı olabileceğini düşündüren sonuçlar bulunmuştur. OHA vazo-oklüzif krizlerinin oluşum ve devamlılığında, p-selectin

gibi artan trombosit aktivasyon belirteçlerinin, platelet faktörlerinin, tromboglobulin ve artan trombosit mikropartiküllerinin rolü olduğu gösterilmiştir (86). Bu olayların sonucunda, aktive edilmiş endotel hücreleri ve doku faktörü açığa çıkmaktadır. Böylece, orak hücreli anemi hastalarında kronik hiperkoagülabilité görülür. Platelet aktivasyonunun mekanizmasını anlamak, bu aktivasyonun belirteçlerini saptamak OHA ile ilişkili trombotik komplikasyonların erken tespitine ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Yapılan çalışmalarda; OHA'de kriz sırasında, serum lökosit sayısının, CRP düzeyinin, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ve sitokin (IL-6, TNF- α) salınımının artmış olduğu belirtilmektedir (87). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, CRP değerlerinin durağan OHA'de (G₂) kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak arttığı ve bu artışın herhangi bir OHA krizi olan hastalarda (G₁) daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). CRP düzeyindeki bu artış, OHA'nin inflamatuvar bir hastalık olduğunun ayrı bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının HPLC yöntemiyle Hb varyantları ve oranlarına bakıldı. OHA krizli grubunda HbS oranı 70,4 \pm 12,9, OHA'li durağan grupta 60,2 \pm 15,4 olup, anlamlı HbA saptanamamıştır. Sağlıklı kontrol grubunun Hb elektroferozinde HbS yoktu. OHA kriz grubunda HbF 10,7 \pm 6,4 ve HbA₂ 3,7 \pm 0,84 oranları sağlıklı gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca OHA'li durağan grupta HbF 12,7 \pm 7,51 ve HbA₂ 3,6 \pm 0,85 oranları da sağlıklı gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır (p<0,001). Fakat kriz durumundaki OHA'li hastaların durağan hastalara göre HbS, HbF ve HbA₂ oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. OHA'de yüksek HbF seviyesinin >%20 hastalığın şiddetini ve komplikasyon gelişme riskini azalttığı bilinmektedir ve HbF'i artıran ajanlar arasında en yaygın olarak kullanılan ajan hidroksiüredir. Bizim de hastalarımızın 40'ı (%65) hidroksiüre tedavisi almaktaydı. Daha önceki çalışmalarda HbA₂ düzeyinin de OHA'de yüksek olduğu ve bu durumun HbS'in polimerizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (88).

HbSS'li çocuklar doğumda anemik değildir. Postnatal HbF'nin düşmesine paralel olarak hemolitik anemi gelişir bu durum 4. ayda belirginleşir. Orak hücre

anemili hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi 6-9 g/dL arasındadır (53). Bizim çalışmamızda OHA'li hastaların ortalama Hb değerleri krizli grupta $7,6\pm 1,3$ g/dL durağan grupta $8,7\pm 1,2$ g/dL olup sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşüktü. OHA'li hastalarda düşük hemoglobin düzeyi gayet iyi tolere edilmektedir. Çünkü oksijen disosiyasyon eğrisindeki kaymaya bağlı olarak eritrositler içindeki HbS'in oksijene affinitesi azalmıştır. Bu durum hastaların düşük hemoglobin düzeylerine rağmen niçin klasik anemi belirtilerini göstermediğini açıklamaktadır.

Orak Hücre hastalığı (OHH), aralıklı damar tıkaçıcı olaylar ve kronik hemolitik anemi ile karakterizedir. Damar tıkaçıcı olaylar sonucunda doku iskemisi, akut veya kronik ağrı, kemik, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, göz gibi herhangi bir organı etkileyebilir (89). Orak hücre anemili hastalarda en sık rastlanan komplikasyon, vazo-oklüzif kriz olup, hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni olan ve ölümlerle en sık sonuçlanan ise pulmoner komplikasyonlardır. Akut göğüs sendromu ve orak hücre aneminin sebep olduğu kronik akciğer hastalığı, ölüme neden olan pulmoner komplikasyonlardır.

Orak hücre anemili hastalarda major organ tutulumu akciğerlerdir. Tüm OHA hastalarının yaklaşık %20'si pulmoner komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle OHA krizinin erken dönemde tanısının konmasıyla hastalar kronik, mortal tabloya girmeden tespit edilebilir (14). AGS, göğüs radyografisinde infiltrasyonun eşlik ettiği, öksürük, takipne, ateş ve göğüs ağrısı gibi belirtilerin kombine olduğu klinik bir durumdur. Hastaneye en sık 2.yatış nedenidir ve ölümlerin % 25'den sorumludur. Tüm OHA'li hastaların % 15-43'ünde görülür (90). Bizim OHA'li krizli hastalarda en sık VOK tespit edildi (15 hasta %46). İkinci sıklıkla ise AGS (hastaların 7'sinde %21), 4 (%12,5) hastada hemolitik kriz, 4(%12,5) hastada splenik sekestrasyon, 1 (%3) hastada inme ve 1 (%3) hastada hepatik sekestrasyon krizi vardı. Hastanede yatarak tedavi alma süreleri karşılaştırıldığında, hepatik sekestrasyon gelişen hasta 17 gün ile en uzun süre yatarken, bunu ortalama 11 gün ile AGS'li hastalar takip etti. Hastaların takiplerinde mortalite gözlenmedi.

İnme, orak hücreli anemi hastalarında sık görülen, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnmeler veya serebrovasküler olaylar (SVO), büyük ve küçük

damar hastalığı, değişen serebral otheregölasyon kronik inflamasyon, hemoliz ve anemi sonucunda gelişir. Homozigot (OHA-SS) orak hücreli anemili hastalarda SVO prevalansı ile ilgili yapılan bir araştırmada 20 yaşın altında %11 bulunmuştur. Çocuklarda en yüksek insidans, 2-5 yaş arası OHA-SS hastalarında bulunmuştur (yılda her 100 kişide 1,02) (9). İnmeler; iskemik, hemorajik ve geçici iskemik ataklar (GİA) olarak sınıflandırılır. İskemik inmeler çocukluk çağında en sık görülür. Nörolojik semptomu olmadan MRG de artan bir T2 sinyal anormallik olarak tanımlanan sessiz infarktlar, OHA-SS'li 6 ve 19 yaş arasındaki çocuklarda % 21,8 olarak tespit edilmiştir. Bizim 1 hastamızda iskemik inme tespit edilmiştir.

Çocuklarda arteriyel iskemik inme tanısını koymak genelde zaman almakta ve semptomlar çıktıktan sonraki 24 saatten sonra ancak tanı konabilmektedir. Çocuk stabil hale geldikten sonra görüntüleme yapılır. Kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ile kanamalı inme ve akut hidrosefali tesbit edilirken, iskemik inmenin akut döneminde BBT ile hiçbir şey görülmeyebilir. BBT'de iskeminin görülebilmesi için olayın üstünden 2-3 gün geçmesi gerekebilir. İskemik inmenin erken tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG), BBT'den daha üstündür ve tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Difüzyon magnetik rezonans anjiyografi (MRA) infarktın yaşını saptar ve infarktı konvansi-yonel MRG'den daha erken görüntüler (91). İnmeli hastalarda daha önce tanısı yok ise orak hücreli anemi yönünden de inceleme yapılmalıdır. Hastalarda eğer orak hücreli anemi saptandı ise tedavide kan değişimi yapılarak Hb düzeyi 10-12 g/dl ve hemogloblin S seviyesi %30'un altında tutulmaya çalışılır. İleri çalışmalarda ortalama 14 yaşındaki OHA hastalarında %37 gibi yüksek sessiz infarkt insidansı gösterilmiştir. Sessiz infarktların artan prevalansı, MRG tekniklerinin sessiz infarktı tanımındaki gelişmelere bağlı olabilir. Şu anda, pediatrik hastalarda sessiz infarktın en yaygın kabul gören tanımı T2 ağırlıklı MR dizilerinin en az iki düzlemde görülen en az 3 mm'lik bir anormallik gerektirir. Erken yaşta yapılan Taramada MR 13,7 ay ortalama yaşta OHA-SS ile bebeklerde ve küçük çocuklarda % 13 sessiz infarkt prevalansı göstermiştir. Diğer çalışmalar OHA-SS yaş az 6 yıl olan çocukların % 27,7 sessiz infarkt göstermiştir (61).

İnme hastalarında yapılan bir çalışmada, MPV ile geç dönem mortalite ve morbidite karşılaştırılmış, inme sonrası bir yıllık süreçte tekrar hastaneye başvuru ve mortalite düzeyleri ile ilgili olarak, Mpv düzeylerinin prognoz göstergesi olabileceği tespit edilmiştir. (61). Arıkanoğlu ve arkadaşlarının inme hastalarında MPV ve CRP düzeylerinin prognoz ile ilişkisini inceledikleri çalışmada inme sonrası ölen hastaların yaşayan hastalara göre her iki değerinde de istatistiksel derecede anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada MPV ve CRP düzeyleri arasında anlamlı ama zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda OHA'li hastalarda sağlıklı gruba göre MPV değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Fakat kriz dönemindeki hastaların, durağan OHA'li hastalara göre MPV değerlerinde anlamlı bir yükselme olmadığı görüldü ($p = 0,518$). MPV ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmazken Mpv'nin HbS ve HbF ile aralarında orta derecede korelasyon tespit ettik. Yaptığımız Pearson korelasyon testine göre, SCUBE 1 ile MPV arasında da korelasyon yoktu ($r = 0,136$ $p = 0,190$).

OHH kronik inflamatuvar bir hastalıktır, patogenezinde inflamasyonun rolünü aydınlatmak amacıyla pek çok çalışma yürütülmüş ve yapılan bu çalışmalarda OHH patogenezinde sitokin ve kemokinlerin rol oynadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmaların yanı sıra, yeni inflamatuvar mediatörler kullanılarak OHH patogenezi aydınlatılmaya ve OHH krizlerini erken tanıyarak tedavi etmeye çalışılmaktadır. Araştırılmaya açık mediatörlerden biri de SCUBE 1'dir. Daha önce yapılan pek çok çalışmada, inflamatuvar hastalıklarda SCUBE 1 düzeyinin artmış olarak tespit edilmesi; inflamatuvar bir hastalık olan OHH'da da SCUBE 1 seviyesinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, OHH'da gelişen inflamasyonda SCUBE 1 önemini vurgulayan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

SCUBE 1, embriyolojik gelişim sırasında hızlı çoğalan dokularda ifade edildiği ve son yıllarda endotel ve plateletlerden de sekrete edildiği gösterilmiştir. SCUBE1'in trombositlerin α granüllerinde depolandığı trombin tarafından aktivasyonu sonrasında hücre yüzeyine harekete geçer ve küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime

aracılık eder. SCUBE1'in yeni platelet endotelial adezyon molekülü olabileceği ve kardiyovasküler ve serebrovasküler hadiselerde rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan serumunda SCUBE 1'in ölçülebilen en düşük değeri 0,16 ng/ml'dir. Dai ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, akut iskemik inme hastalarında plazma SCUBE 1 seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (93). Dai ve arkadaşlarının çalışmasında plazma SCUBE 1 seviyesi semptomların başlamasından 6 saat sonra yükselmeye başladığını ve 3-4 gün saptanabilir olduğu belirtilmiştir. Dai ve arkadaşları çözümlü plazma SCUBE1'in proteolitik bölünme yoluyla uyarılmış plateletlerden elde edildiği, platelet adezyonu/aglutinasyonu ve daha sonra trombus oluşumunu kolaylaştırarak patolojik roller oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Bu açıdan çalışmamızdaki hastaların platelet düzeylerine baktığımızda ortalama platelet düzeyi, krizli orak hücreli anemi hastalarında 358028 ± 185210 tespit edilmiş olup SCUBE 1 ile korelasyonu yoktu. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kullanılan belirteçlerden bir kısmının erken dönemde yükselmemesi, bir kısmının ise laboratuvar verilerinin elde edilmesinde yaşanan güçlükler nedeniyle bu belirteçlerin tanı amacıyla kullanılması çok sınırlı olabilmektedir (93). İskemik inme tanısıyla tedavi edilen hastanın serum SCUBE 1 değeri 271,26 ng/ml olarak ölçüldü. Bu hastamıza exchange transfüzyon uygulanarak Hb değeri yükseltip HbS oranı düşürülmeye çalışıldı.

Lee ve ark orak hücre anemisi olan hastalarda plazma çözümlü CD40 ligand (sCD40L), sağlıklı ve anemisi olmayan hastalara ile karşılaştırıldığında, orak hücre hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde artmış olduğunu rapor ettiler. Ayrıca, sCD40L miktarı orak hücre krizi sırasında istatistiksel olarak önemli ölçüde artmış. CD40L (CD154) transmembran protein, tümör nekroz faktör 'e (TNF) homolog olan bir reseptördür ve CD40 a bağlanır, B lenfositlerin izotiplerine ayrılmasına neden olmaktadır, bu endotel hücrelerin enflamatuvar fenotiplerini ve doku faktörünün monositlerce salınımını indükler. CD40L trombosit içinde mevcut olan ve bu nedenle lökositlerin ve endotelial hücreleri üzerinde CD40 ile etkileşim için uygun olan agonistleri tarafından trombosit stimülasyonu sonrasında trombosit yüzeyi üzerinde hızlı bir şekilde görülür. Lee ve ark, OHA olan hastalarda, trombosit CD40L içeriğinin sağlıklı gruptaki CD40L düzeyinin yarısından az olduğunu ve bu anlamlı bir fark oluşması için yeterli olduğunu raporladı (94).

Biz çalışmamızda, OHA krizli hastaları sağlıklı gruptakilerle karşılaştırıldığımızda, CD40L düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. OHA krizleri sırasında CD40L değerlerinin OHA durağan hastalara göre de yükseldiğini saptadık. Bununla birlikte OHA'li durağan grubun CD40L düzeyleri de sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında CD40L değerleriyle SCUBE 1 serum düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulduk. Daha önce yapılan çalışmalarda OHA krizlerinde CD40L değerlerinin yüksek tespit edilmesi ve CD40L'nin bizim çalışmamızda da SCUBE 1 değerleriyle korele olması OHA hastalarında SCUBE 1 düzeylerinin prognoz açısından kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda OHA krizleri döneminde hastaların ortalama SCUBE 1±SD değeri 164,8±101,71 ng/ml olup, krizde olmayan OHA hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna (G₃) göre (p< 0,001) anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte, durağan OHA hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre SCUBE 1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,130). Biz, korelasyon analizinde orak hücre anemili hastalarda SCUBE 1'in HbS ve HbF ile arasında pozitif yönde anlamlı, orta derecede korelasyon olduğunu tespit ettik. Orak hücre anemili hastalarda beklenildiği üzere Hb, Htc ve Rbc değerleri sağlıklı gruba göre düşük olduğunu tespit ettik ve bu değerlerin kriz döneminde anlamlı bir şekilde durağan dönemden daha düşük olduğunu bulduk. SCUBE 1, Rbc, Hb, Htc, Mcv, Mch, Rdw ile aralarında anlamlı, negatif orta derecede korelasyon saptandı.

İnflamatuvar hastalıklarda güçlü bir belirteç olan CRP'yi, orak hücre anemili hastaların serumlarında yüksek tespit ettik. Özellikle kriz durumunda daha da yüksek olduğu görüldü, fakat SCUBE 1 ile CRP arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde beyaz küre sayısı ile SCUBE 1 arasında da korelasyon yoktu.

Türkmen ve arkadaşlarının deneysel mezenter iskemi modeli oluşturarak yapmış oldukları çalışmada SCUBE1 seviyelerinin mezenter iskeminin 6. saatinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada SCUBE1 seviyelerinin yüksek olarak bulunması da SCUBE1 seviyelerinin iskemik hadiselerde artış gösterdiğinin göstergesidir (95).

Orak hücre anemi krizleri, koagülasyon sisteminde aktivasyona yol açan platelet ve endotelial mikropartikül düzeyinde artış ile ilişkilidir. Yeni bir platelet aktivasyon belirteci olan SCUBE1 düzeyinin orak hücreli anemi krizlerinde hastaların serumlarında yüksek olduğunu gösterdik. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda, SCUBE1 proteinin nekroz olmadan da iskemi sırasında artabildiği saptanmıştır, bu durum SCUBE1'in OHA krizlerinin erken tanısında kullanılabileceğini desteklemektedir.

Trombolitikler gibi yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile iskemi taklit eden durumları dışlamak ve erken dönemde teşhisi koyabilmek için, organ hasarını gösteren biyokimyasal belirteçlerle ilgili daha fazla çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Orak hücre anemisinde daha önce bakılmamış bir parametre olan SCUBE 1 ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Yeni bir platelet aktivasyon belirteci olan SCUBE1'in fonksiyonu ve düzeyini etkileyen parametreleri gösterir çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamız, SCUBE1'in, iskemi ve inflamasyon ile ilişkisini gösteren orak hücre anemi krizlerinin tanısına ışık tutacak orijinal bir çalışmadır. SCUBE 1'in iskemiyile yakın ilişkisini, orak hücre anemili hastalarda kronik inflamatuvar sürecin varlığını ve çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde, SCUBE 1, vasküler patolojideki prognozun seyrine yön verici etkisinin OHA hastalarında da söz konusu olduğu sonucuna vardık. Platelet aktivasyonunun mekanizmasını anlamak ve bu aktivasyonun belirteçlerini saptamak, OHA ile ilişkili trombotik komplikasyonların erken tespiti, tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilecek yeni antiplatelet ajanların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Bizim sonuçlarımıza göre, yüksek SCUBE1 seviyeleri, OHA'nde iskemi için bir belirteç olarak gözükmemektedir. Sonuç olarak SCUBE1 seviyeleri OHA hastalarında hastalığın şiddetini tahmin etmek, seyrini öngörmek ve tedavi süresince klinisyene rehberlik etmek için yeni bir biyolojik belirteç olabilir. SCUBE1 seviyelerinin, hastalığın prognozunu belirlemede kullanılabilmesi için, hastalığın farklı dönemlerinde alınan SCUBE1 ölçümleri ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalar; Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı katılan hastaların ve kontrollerin nispeten az sayıda olmasıdır. Ancak, SCUBE1 yeni bir prognostik biyomarkerdir yeni bir bulgu açısından, bizim çalışma alanında öncü bir çalışma olarak kabul edilebilir ve daha kapsamlı çalışmalara hizmet edebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Embury SH. Sick cell anemia and associate hemoglobinopathies. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition Philadelphia: WB Saunders Company. 2000;. 893–905.
2. Ballas SK. Sick cell disease: clinical management. Baillieres Clin Haematol. 1998. ;11(1):185-214.
3. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red corpuscles in a case of severe anemia. 1910. s. 6:517.
4. Platt OS, Dover GJ. Sick cell disease. In: Nathan DG, Oski FA Eds. Hematology of . 1993. s. 732-787.
5. Stapcynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. Current Emergency&Treatment. 5th Ed, USA, McGraw Hill Companies Inc, 2004 : s.n. 788-823.
6. Dover G, Platt O. Sick cell disease. In: Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). 2003. 790- 841.
7. Kocak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the . 1995. 11(2):181-4.
8. 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.
9. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. Expert Rev Hematol. . 2013. 201.16.
10. Liesner R1, Mackie I, Cookson J, McDonald S, Chitolie A, Donohoe S, Evans J, Hann I, Machin S. Prothrombotic changes in children with sickle cell disease: relationships to cerebrovascular disease and transfusion. Br J Haematol. 1998 Dec; 103(4):1037-44.
11. Brittain JE, Parise LV. Cytokines and plasma factors in sickle cell disease. Curr Opin Hematol. 2007; 14(5):438-43.
12. Chang Milbauer L, Wei P, Enenstein J, Jiang A, Hillery CA, Scott JP, et al. Genetic endothelial systems biology of sickle stroke risk. Blood. . 2008; 111(7):3872-9.
13. Taylor SC, Shacks SJ, Mitchell RA, Banks A. Serum interleukin-6 levels in the steady state of sickle cell disease. J Interferon Cytokine Res. 1995. 15(12):1061-4.
14. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. JAMA. 2012;. 307(12):1254-6.

15. Wun T, Cordoba M, Rangaswami A, Cheung AW, Paglieroni T. Activated monocytes and platelet-monocyte aggregates in patients with sickle cell disease. *ClinLab Haematol.* 2002. 24(2):81-8.
16. Wun T. The Role of Inflammation and Leukocytes in the Pathogenesis of Sickle Cell Disease; Haemoglobinopathy. *Hematology.* 2001. 5(5):403-12.
17. Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, Karahan SC, Cansiz M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2013. 26(6):748-53.
18. Lee SP, Ataga KI, Orringer EP, Phillips DR, Parise LV. . Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell anemia: potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 ;26(7):1626-31.
19. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB. and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein SCUBE1. *J Biol Chem .* 2008. 283:12478–12488.
20. Bourner G, Dhaliwal J, and Sumner J. Performance evaluation of the latest fully automated hematology analyzers in a large,commercial laboratory setting. 2005 : s.n. 11(4): p. 285-97.
21. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, and Foerster RJ. The mature erythrocyte: eds GA Jamieson, TJ Greenwalt:Philadelphia:JB Lipponcott,. 1981. 123-144 .
22. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *AnnuRev Physiol* 49: 1987. 177-192.
23. Heath BP, Mohandas N, Wyatt JL, and Shoheit SB. Deformability of isolated red blood cell membranes. *Biochim Biophys Acta .* 1982. 691: 211-219.
24. Chasis JA. Mohandas N and. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal properties, and shape. *Semin Hematol.* 1993 : s.n. 20: 225-242.
25. Hardeman MR, Goedhart PT, and Shin S. "Methods in hemorheology": In: *Handbook Hemorheology and Hemodynamics*, Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW and Meiselman HJ, Eds. IOS Press, Amsterdam, . 2007. 242-266 .
26. Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. 2nd ed. *Haemoglobinopathy Diagnosis*, ed. BJ Bain ; Blackwell Publishing Ltd.:. 2006. 1-25.
27. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human Haemoglobin. In, *The Thalassemia Syndromes*, Eds ve Gibbons R, Higgs DR, Old JM, Oliveri NF, Thein SL, Wood WG, 4th Ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2001, 65-120.
28. Thomas CE, Aust SD. Free radicals and environmental toxins. *Ann Emerg Med.* . 1986. 15(9):1075-83. Epub 1986/09/01.
29. Champe PC, Harvey RA,. Ferrier DR. Lippincott Biyokimya. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2007. s. 25-41 .

30. Huisman THJ. Human Hemoglobin In: Blood Disease of Infancy and Childhood. 7th ed, St Louis, Mosby, Inc, St Louis. 1995.
31. Bertles J.F. ve P.F. Milner. (1968). Irreversibly sickled erythrocytes: a consequence of the heterogeneous distribution of hemoglobin types in sickle-cell anemia. *J Clin Invest*, 47(8), 1731-1741.
32. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: *Clin Chem*. 2000. 46(8B): 1284-1290.
33. HILLMAN R.S., KENNETH, A., AULT, K.A., RINDER, H.M. Hematology in clinical practice. (2011). 5th Ed. Chapter: 6.
34. Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin In; Molecular, Genetic and Clinical Aspects. WB Saunders Com, Philadelphia. 1986.
35. Akar E, Akar N. A review of abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Hematol*, . 2007,. 24:143-145 .
36. KILINÇ Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler*,. 2007. s: 255-262.
37. McMahon C. Sickle cell disease. 3rd ed. *Pediatric Hematology*, ed. I.M.H. Robert J. Arceci, Owen P Smith ; UK: Blackwell Publishing Ltd.:. 2006. 213-30.
38. Samir K. Ballas. Pathophysiology and principles of management of the many faces of the acute vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell disease 2014.
39. Konotey-Ahulu F.I. (1974). The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the "sickle crisis". *Arch Intern Med*, . 133(4), 611-619. .
40. HARMENING DM. Hemoglobinopathies. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. 3rd Ed, p: 1997. 173-192.
41. Herrick JB. . Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. 6;517.
42. Sherman I. The sickling phenomenon, with special reference to the differentiation of sickle cell anemia from the sickle cell trait. *Bull John Hopkins Hosp* 1946;. 67:309-324.
43. Pauling L, Itano HA. . Sickle cell anemia a molecular disease. *Science* ; 1949. 110(2865): 543-8.
44. Ingram V.M. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*, 1957. 180(4581), 326-328.
45. Muirhead H. ve M.F. Perutz. Structure of Haemoglobin. a Three-Dimensional Fourier Synthesis of Reduced Human Haemoglobin at 5-5 Å Resolution. *Nature*, (1963) 199, 633-638.
46. Sankaran VG. Hemoglobin disorders in the developing world: a perspective from Sri Lanka. *Am J Hematol*. 2010; 85(9):732.
47. Organisation, World Health. WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases. WHO. Geneva 1996; 94,1.

48. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature* 1957; 180(4581): 326-8.
49. Diallo D, Tcherna G. Sickle cell disease in Africa. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(2): 111-6.
50. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 839-45.
51. Diggs LW, Ahmann CF, Bibb J. The incidence and significance of sickle cell trait. *Annals of internal medicine* 1933, 7: 769- 78.
52. Redding-Lallinger R. ve C. Knoll. (2006). Sickle cell disease--pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 36(10), 346-376.
53. APAK H. Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 149-162 .
54. BRUGNARA C. Sickle cell anemia: patophysiology. 2. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi, adana : s.n, 2002. s: 40-51.
55. NIENHUIS A.W. NATHAN, D.G. (2012). Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2: a011726.
56. Wang WC. Sickle Cell Anemia and Other Sickling Syndromes. 12th ed. Wintrobe's .
57. David C. Rees and John S. Gibson. Biomarkers i n sickle cell disease. 2011 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 156, 433–445.
58. Richard RE. The management of sickle cell pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009, 13(4):295-7. Epub 2009/07/10.
59. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st Edition, Philadelphia, WB Saunders Company 2000, s. 893-905.
60. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet SonrasEğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, 2003, 93-99.
61. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, et al. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 March 5 ve 3047–3051, 99(5).
62. Matthay MA. Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properti-es. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):759-62.
63. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, et al. Enhanced adherence of beta-thalassemic erythrocytes to endothelial cells. *Br J Haematol* 1999; 106:178-181.
64. Jennifer Webb and Janet L Kwiatkowski. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev. Hematol*. 6 (3), 301–316 (2013).
65. Noguchi, C.T. ve A.N. Schechter. (1981). The intracellular polymerization of sickle hemoglobin and its relevance to sickle cell disease. *Blood*, 58(6), 1057.

66. David C Rees, Thomas N Williams, Mark T Gladwin. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018–31.
67. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11): 762-9.
68. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc 2000; 1382–1387.
69. Ballas SK, Luchtman-Jones L, Benjamin L. Secretory phospholipase A2 levels in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Hemoglobin* 2006; 30(2): 165-70.
70. Vichinsky EP. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1855-65.
71. Adams RJ, Hsu L. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. 1998; 339: 5-11. *N Engl J Med*.
72. Rezende PV, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85(2): 163-9.
73. Smith-Whitley K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(2): 422-7.
74. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012; 9(1): 88-103.
75. 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.
76. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ*, 2003 ve 327:1151-1155.
77. Bain BJ. Laboratory techniques for the identification of abnormalities of globin chain synthesis. 2nd ed. *Haemoglobinopathy Diagnosis*, ed. BJ Bain 2006 ve Ltd., Blackwell Publishing.
78. ÜNAL S. , ÖZDEMİR Ö. Orak hücre hastalığında kemokin ailesinin bir üyesi olan fraktalkinin serum düzeyi ve gen ifadesinin araştırılması. Mersin üniv. Çocuk sağlığı ve hast. uzmanlık tezi 2012,
79. Kılınç Y, Şaşmaz İ., Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş. Stroke in sickle cell anemia. In: Plasmar RL (ed). *Focus on Sickle Cell Research*. New York: New Biomedical Books, Nova Publishers, 2004: 59-68.
80. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. In: *Hematology Basic Principles and Practise*. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier 2009: 565-602.
81. Tu CF, Su YH. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res*. 2006; 71:486-495.
82. 19. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı*, 2. baskı. Antalya-Türkiye, 2003: 11-19.

83. Aslan M, Canatan D. Modulation of redox pathways in neutrophils from sickle cell disease patients. *Exp Hematol*. 2008, 36(11):1535-44. Epub 2008/09/24 .
84. Mohan JS, Bareford D, Blann AD. Platelet P-selectin and platelet mass, volume and component in sickle cell disease: relationship to genotype. *Thromb Res* 2006 ve 623-9, 117(6).
85. Adler BK, Carabasi MH, Vaughan WP, Reddy VV, Prchal JT. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood* 2001 ve 3313-4, 97(10).
86. Joel S. Bennett *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006, 26:1415-1416.
87. Singhal A, Doherty IF, Raynes IG, et al. Is there an acute-phase response in steady-state sickle cell disease? *Lancet* 1993 341:651–653.
88. Shokrani M, Turner EA, Aguinaga MD. Chromatographic measurements of hemoglobin A2 in blood samples that contain sickle hemoglobin. *Ann Clin Lab Sci* 2000 ve 191-4, 30(2).
89. Bender MA, Hobbs W. Sickle Cell Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ve 1993-2013.
90. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639– 44.
91. Carlin TM, Chanmugam A. Stroke in children. *Emerg Med Clin North Am* 2002 ve 3:671–85.
92. *J Epidemiol*. 1994, Kiely DK. Wolf PA. Cupples LA. Beiser AS. Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* ve 140:608-20.
93. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al: Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
94. Bennett, Joel S. Vasoocclusion in Sickle Cell Anemia *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1415-1416
95. Türkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer A.U, Saglam K., Yuluğ E, et al, "The Value Of Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1 And Oxidative Stress Parameters In The Diagnosis Of Acute Mesenteric Ischemia", vol. 20, pp.257-264, 2013.

8. ÖZGEÇMİŞ

Hatay'da 1984 yılında dünyaya geldi. İlkokulu, Gümüşgöze ilköğretim okulunda, ortaokulu, Gümüşgöze ilköğretim okulu ve Antakya Fatih Sultan Mehmet ilköğretim okulunda okudu. Lise eğitimini, 1998-2001 yılları arasında Harbiye Lisesinde tamamladı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2003 yılında tıp eğitimine başladı. Tıp fakültesinden Temmuz 2009'da mezun oldu ve Eylül 2009'da Şanlıurfa Bozova Şanlıavşar Sağlık Ocağında 14 ay süre ile mecburi hizmet görevini yerine getirdi. Aralık 2010'da Şanlıurfa Bozova Yaylak ASM'de Aile Hekimi olarak göreve başladı. Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları uzmanlığını kazanınca, Eylül 2011 yılında uzmanlık eğitimine başladı. Halen Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.