



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

**ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SEREBRAL HİPOKSİ  
TESPİTİNDE NEAR INFRARED SPEKTROSKOPİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Güliz ALDIÇ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. İbrahim ŞİLFELER**

**HATAY – 2015**

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

**ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SEREBRAL HİPOKSİ  
TESPİTİNDE NEAR INFRARED SPEKTROSKOPİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Güliz ALDIÇ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç.Dr. İbrahim ŞİLFELER**

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

**Tez Adı: Orak Hücreli Anemide Serebral Hipoksi Tespitinde  
Near Infrared Spektroskopi**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Güliz Aldıç**

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.İbrahimŞİLFELER  
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....  
Doç.Dr. İbrahimŞİLFELER  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Doç. Dr. İbrahim Şilfeler
2. Yrd. Doç. Dr. Can Acıpayam
3. Yrd. Doç. Dr. Nuh Yılmaz
4. Yrd. Doç. Dr. Selda Arslan
5. Yrd. Doç. Dr. Çapan Konca

# I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ .....	V
III. ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
IV. RESİM LİSTESİ.....	VII
V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	VIII
VI. TEŞEKKÜR.....	IX
VII. ÖZET .....	X
VIII. ABSTRACT .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hemoglobinin Yapısı Ve Görevi .....	3
2.2. Hemoglobinopati .....	5
2.3. Orak Hücreli Anemi.....	6
2.3.1. Tanım.....	6
2.3.2. Tarihçe .....	7
2.3.3. Prevelans ve Coğrafi Dağılımı.....	8
2.3.4. Genetik.....	10
2.3.5. Patofizyoloji.....	10
2.3.6. Tanısal Yaklaşım.....	12
2.3.7. Klinik.....	14
2.3.7.1. Hastalığın Klinik Bulgularını Oluşturan Krizler.....	14
2.3.7.2. Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarı.....	16
2.3.7.3. Enfeksiyonlar.....	17
2.3.8. Tedavi.....	17
2.3.8.1. Kriz ve Komplikasyonların Tedavisi.....	18
2.3.8.2. Transfüzyon Tedavileri.....	18
2.3.8.3. Hemoglobin F Yapımını Arttıran Ajanlar.....	19
2.3.8.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu.....	20
2.3.9. Orak Hücre Aneminin Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları.....	20
2.3.9.1. Patoloji ve Patofizyoloji.....	21

2.3.9.2. İnme.....	22
2.3.9.3. Sessiz Serebral Infark.....	23
2.3.9.4. Santral Sinir Sisteminin Diğer Problemleri.....	24
2.3.9.5. Tedavi Girişimleri.....	26
2.4. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi.....	28
2.5. Serebral Oksimetre.....	30
2.5.1. Serebral Oksimetreye Giriş.....	30
2.5.2. Serebral Oksimetrede Fiziksel Prensipler.....	31
2.5.3. Near-Infrared Spektroskopinin Çalışma Sistemi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi.....	35
3.2. Araç Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri.....	36
3.3. Transkraniyal Dopplerin Yapılması.....	36
3.4. Near Infrared Spektroskopi Uygulaması.....	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZGEÇMİŞ.....	72

## II. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hemoglobin bozukluğu olan yıllık doğum sayısı.....	8
<b>Tablo 2.</b> Orak hücre sendromlarının ayırıcı tanısı.....	13
<b>Tablo 3.</b> Orak hücre anemili hastalarda transfüzyon endikasyonları.....	19
<b>Tablo 4.</b> İki yaş üzerindeki HbSS ve HbSβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen durumlar.....	19
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet karşılaştırması.....	39
<b>Tablo 6.</b> Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve tartı karşılaştırması.....	39
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik parametrelerinin karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol gruplarının serebral oksimetre değerlerinin karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol gruplarının TKD ile bakılan akım hızı ölçümlerinin karşılaştırması.....	47
<b>Tablo 10.</b> Hasta grubunda SO değerlerinin cinsiyet ile karşılaştırması.....	48
<b>Tablo 11.</b> Hasta grubunda sağ SO değerinin diğer parametreler ile karşılaştırması....	48
<b>Tablo 12.</b> Hasta grubunda sol SO değerinin diğer parametreler ile karşılaştırması....	50
<b>Tablo 13.</b> Hasta grubunda SO değerlerinin cinsiyet ile arasındaki ilişki.....	51
<b>Tablo 14.</b> Kontrol grubunda sağ SO değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki.....	51
<b>Tablo 15.</b> Kontrol grubunda sol SO değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki.....	52

### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hemoglobinin üç boyutlu yapısı.....	3
Şekil 2. Globin zincir sentezinin evreleri.....	4
Şekil 3. Serebral oksimetre sensörünün genel görünüşü.....	33
Şekil 4. Serebral oksimetre sensörünün derin ve yüzeyel fotodedektörleri.....	34
Şekil 5. Serebral oksimetre sensörünün derin ve yüzeyel fotodedektörleri.....	34
Şekil 6. Hasta ve sağlıklı grupların RBC karşılaştırması.....	42
Şekil 7. Hasta ve sağlıklı grupların Hb karşılaştırması.....	43
Şekil 8. Hasta ve sağlıklı grupların Wbc karşılaştırması.....	43
Şekil 9. Hasta ve sağlıklı grupların Plt karşılaştırması.....	44
Şekil 10. Hasta ve sağlıklı grupların RDW karşılaştırması.....	44
Şekil 11. Hasta ve sağlıklı grupların Lenfosit karşılaştırması.....	45
Şekil 12. Hasta ve sağlıklı grupların Monosit karşılaştırması.....	45
Şekil 13. Hasta ve sağlıklı grupların LrO <sub>2</sub> karşılaştırması.....	46
Şekil 14. Hasta ve sağlıklı grupların RrO <sub>2</sub> karşılaştırması.....	47
Şekil 15. Hasta grubunda RrO <sub>2</sub> ve LrO <sub>2</sub> arasındaki ilişki.....	49
Şekil 16. Hasta grubunda RrO <sub>2</sub> ve Htc arasındaki ilişki.....	49
Şekil 17. Hasta grubunda RrO <sub>2</sub> ve RDW arasındaki ilişki.....	50

## IV. RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> OHA hastasına ait periferik yayma örneği.....	6
<b>Resim 2.</b> Sık hemoglobinopatilerin coğrafi kökeninin şematik gösterilmesi.....	9
<b>Resim 3.</b> Serebral oksimetre cihazının genel görünüşü.....	31
<b>Resim 4.</b> Serebral oksimetre sensörünün alına yerleştirilmesi.....	32
<b>Resim 5.</b> Çalışmamızda kullanılan serebral oksimetre cihazı.....	37



## V. KISALTMALAR ve SEMBOLLER LİSTESİ

AGS	:Akut Göğüs Sendromu
GIA	:Geçici İskemik Atak
Hb	:Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
HPLC	:Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi
NIRS	:Near Infrared Spektroskopi (Serebral Oksimetre)
OHA	:Orak Hücre Anemi
OHH	:Orak Hücre Hastalığı
OHHKÇ	:Orak Hücre Hastalığı Kooperatif Çalışması
OR	:Otozomal Resesif
PLT	:Platelet (Trombosit)
RBC	:Eritrosit
RDW	:Eritrosit Dağılım Hacmi
SSS	:Santral Sinir Sistemi
SO	:Serebral Oksimetre
SSI	:Sessiz Serebral Infarkt
SVO	:Serebrovasküler Olay
TKD	:Transkraniyal Doppler
WBC	:Beyaz Küre

## VI. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Tezimi hazırlarken her türlü desteğini ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Şilfeler'e

Tezimin yapımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Can Acıpayam'a ve sevgili arkadaşım Dr. Ela Mansuroğlu'na

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma,

Her zaman desteğini, sevgisini esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## VII. ÖZET

### **Orak Hücre Anemili Hastalarda Serebral Hipoksi Tespitinde Near Infrared Spektroskopisi**

**Amaç:** Bu çalışmada orak hücre anemisinde santral sinir sistemi komplikasyonlarının önlenmesinde Near Infrared Spektroskopisi (NIRS) etkinliğinin, transkraniyal doppler ile karşılaştırılması ve Near Infrared Spektroskopinin orak hücre anemili hastaların takibinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmanın 2014 Nisan - Temmuz döneminde Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi pediatri polikliniklerine gelen orak hücre anemi hastaları ve sağlıklı kontroller ile yapılması planlandı. Çalışma öncesi 10 orak hücre anemi hastası ve 10 sağlıklı kontrol alınarak pilot çalışma yapıldı ve örneklem büyüklüğü belirlendi. Tüm olguların NIRS ölçümleri ve transkraniyal doppler ölçümleri yapıldıktan sonra hematolojik parameterlerin analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 21,0 paket programı kullanıldı. Tüm istatistiksel analizde  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma 24 hasta (HbSS) ve 23 sağlıklı çocukta yapıldı. İki grup arasında hematolojik veriler karşılaştırıldı. Hasta grupta eritrosit, hemoglobin ve hematokrit daha düşük; hemoglobin S, eritrosit dağılım hacmi, beyaz küre, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri daha yüksekti. Serebral oksijen saturasyonu hastalarda, kontrol grubuna göre ileri düzeyde düşüktü. Her iki grupta transkraniyal doppler sonuçları benzerdi. Serebral oksijen saturasyonu ve beyin kan akım hızı ölçüm değerleri her iki grupta demografik veriler ve hematolojik parametreler ile karşılaştırıldığında sadece hasta grupta sağ serebral oksimetre değerlerinin hemoglobin, hematokrit ile doğru orantılı; eritrosit dağılım hacmi ile ters orantılı bir ilişkisi saptandı.

**Sonuçlar:** Serebral hemoglobin desaturasyonu orak hücreli anemi hastalarında yaygındır ve iskemik yaralanma riskinin fizyolojik bir belirteçidir. NIRS, orak hücreli anemi hastalarında desature Hb'nin tespitinde iyi bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Orak Hücreli Anemi, Serebral Hipoksi, NIRS, Serebral Oksimetre

## VIII. ABSTRACT

### **Near Infrared Spectroscopy in cerebral hypoxia detection of patients with Sickle Cell Anemia**

**Aim:** The aim of this study is to compare NIRS efficacy with transcranial doppler in preventing central nervous complications of sickle cell disease and to investigate the availability of NIRS during follow-ups of sickle cell disease patients.

**Methods:** This study was planned to be carried out on sickle cell disease patients and healthy children who referred to the pediatry clinics of Mustafa Kemal University hospital between april and july 2014. Before the actual study a pilot study was performed with done with 10 sickle cell disease patients and 10 healty children and sample size was determined. After NIRS and transcranial doppler measures of all cases were performed hematologic parameters were analysed. For statistical analysis SPSS 21 was used. In all statistical analysis p value <0,05 was considered as significant.

**Results:** We studied 24 patients (HbSS) and 23 healthy children. Hematolojik data were compared between the two groups. Erythrocyte, hemoglobin and hematocrit values were lower; hemoglobis S, red cell volume distribution, white blood cell, lymphocytes, monocytes, platelets values were higher in the patient group. Cerebral oxygen saturation was significantly lower in the patient group. transcranial doppler results were similar in both groups. Cerebral oxygen saturation and cerebral blood flow velocity measures were compared with demographic data and hematologic parameters in both groups, only in the patient group right cerebral oximetry measures were directly correlated with hemoglobin, hematocrit and inversly correlated with red cell volume distribution.

**Conclusions:** Cerebral hemoglobin desaturation is common in sickle cell disease patients and it may be a physiologic marker of the risk of ischemic injury. NIRS is a good method for detection of desaturated hemoglobin in patients with sickle cell disease.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia, Cerebral Hypoxia, NIRS, Cerebral Oximetry

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre aneminin (OHA) moleküler temeli hemoglobinin (Hb) 6. pozisyonuna valin gelmesi şeklinde rapor edilmiş, tek aminoasit değişiminin hipoksik koşullarda hemoglobin S'in (HbS) polimerizasyonuna; uzamış orak şekilli eritrosit oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Bu hücreler flexibiliteden (dolaşım için gerekli olan esneklik) yoksundur ve bu hücrelerin vasküler endotele yapışma eğilimi artmıştır ki bu durum küçük damarlarda, özellikle postkapiller venüllerde vazooklüzyona yol açar. Orak hücre hastalığındaki (OHH) temel patofizyolojiden, mortalite ve morbiditeden; dokuya O<sub>2</sub> taşınmasının bozulmasına, doku hipoksisine, iskemisine ve infarktına yol açan mikrodolaşımda obstrüksiyonla karakterize vasooklüzyon krizleri sorumludur (1). OHA hemoglobinopatiler arasında en sık görülen hastalık olup içinde bulunduğumuz bölgeyi kapsayan Güney Anadolu'da % 0,5 ile % 37 arasında değişen oranlarda görülen ve otozomal resesif (OR) iletilen kalıtsal bir hastalıktır (2).

OHA'li çocukların ölüm nedenleri arasında serebrovasküler olaylar (SVO) % 12 sıklıkla dördüncü sıradadır. Yaşamın ilk 20 yılında insidans %0,7 dir, en yüksek hızlara 5-10 yaşlar arasında ulaşır. Çukurova Bölgesi'nde OHA'lı hastalarda stroke sıklığı 25 yıllık izlemde 320 hastada %5 olarak bulunmuştur (1).

Santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları; aşikar inme, geçici iskemik atak, sessiz serebral infarkt, nöropsikolojik test performansında azalma şeklinde gelişebilir. Bu komplikasyonların etkileri ile azalmış okul başarısı beklenir. SSS komplikasyonlarının önlenmesi ise 1990 ve 1992'de Adams ve arkadaşlarının çalışmaları sonucu Transkraniyal Doppler (TKD) kullanımı ile mümkün olmuştur (3). TKD mükemmel bir yöntem değildir ve inmenin riskini belirlemek için ek tarama araçlarına hala ihtiyaç vardır (4).

OHA'de bazı faktörlerin kombinasyonu sonucu Hb desaturasyonu gelişir. Hb desaturasyonu arterial oksijen içeriğini azaltarak ve beyne sunulan total oksijen miktarını sınırlayarak inmeye predispozisyon oluşturabilmektedir.

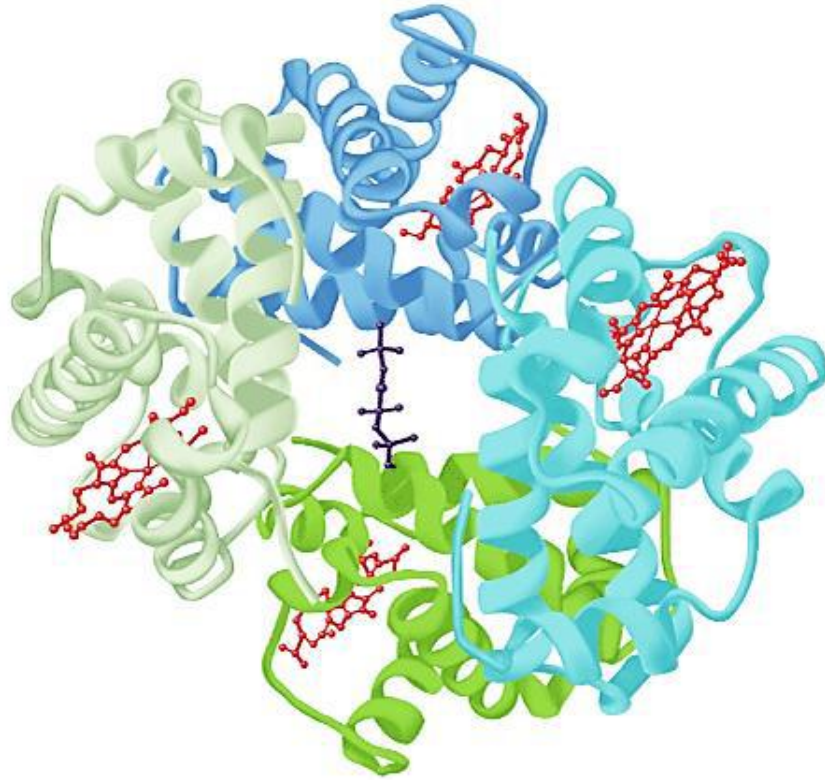
Near Infrared Spektroskopi (NIRS) kızıl ötesi ışığı kullanan, teknik olarak puls oksimetreye benzeyen, beyin dokusu oksijenasyonunun devamlı ve non-invaziv görüntülenmesine izin veren bir optik tekniktir. Noninvaziv transkraniyal oksimetre ile ölçülebilen serebral dokudaki desature hemoglobin, iskemik yaralanmaların hassas bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (5).

Bu çalışmamızda orak hücre anemili hastaların serebral doku oksijen saturasyonunu NIRS kullanarak ölçmek, bu ölçüm değerlerini hem hastaların demografik ve hematolojik bulguları ile kıyaslamak, hem de sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıp aradaki farkı saptamak amaçlanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun TKD ölçümlerini de yapıp elde edilen verilerin NIRS ölçümleri ile korelasyonuna bakılması ve her iki yöntemin SSS komplikasyon riskini önlemedeki etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

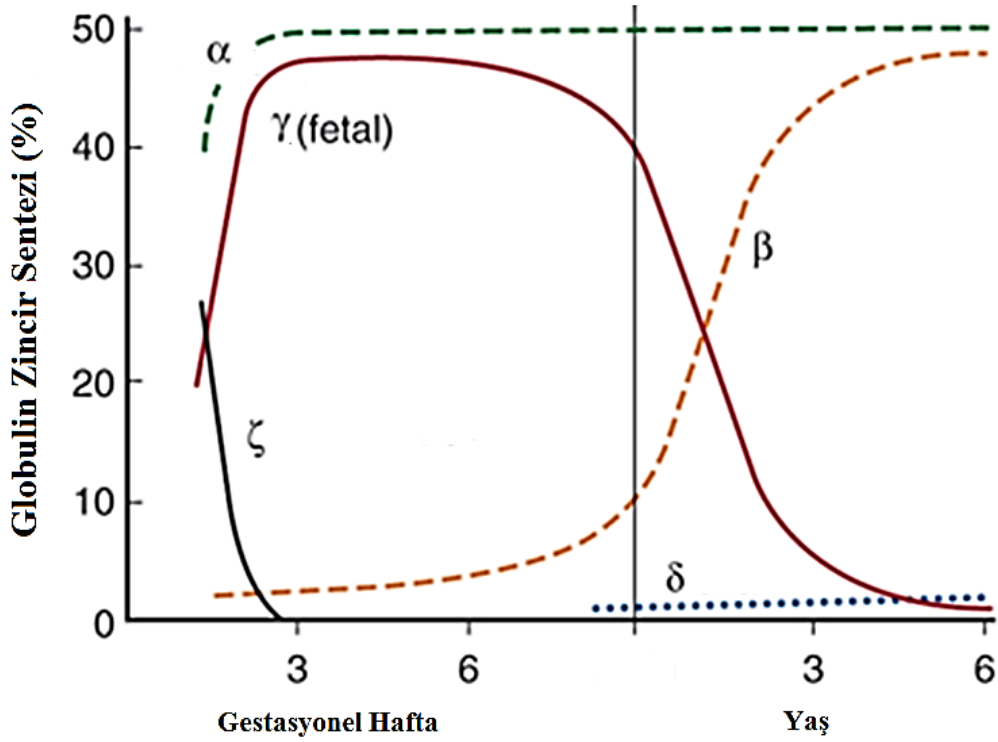
### 2.1. Hemoglobinin Yapısı ve Görevi

Hb, en çok eritrositlerde bulunan, 6450Da moleküler ağırlığında, kabaca küresel yapıda yaklaşık 5,5 nm çapında tetramer yapıda bir proteindir. Peptid zincirleri arasındaki etkileşimler ile bir arada tutulan; iki çift özdeş olmayan polipeptid zinciri ve dört molekül Hem'den oluşmaktadır (6) (Şekil 1). Akciğerlerden alınan oksijenin çevre dokulara ulaştırılması dokularda üretilen CO<sub>2</sub>'nin dışarı atılmasını sağlamakla görevlidir.



Şekil 1. Hemoglobinin üç boyutlu yapısı (7).

İnsanlarda alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) olmak üzere iki gen kümesi, gelişim sırasında hemoglobinlerin sentezini yönetir. Yetişkin hemoglobininin yaklaşık %96'sını oluşturan HbA, iki  $\alpha$  ve iki  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ) olmak üzere 4 globin zincirinden oluşur. Minör erişkin hemoglobini olan HbA<sub>2</sub>, iki  $\alpha$  ve iki delta ( $\delta$ ) ( $\alpha_2\delta_2$ ) zincirinden, fetal hemoglobin olan HbF ise iki  $\alpha$  ve iki gama( $\gamma$ ) ( $\alpha_2\gamma_2$ ) zincirinden oluşur. Normal erişkin hemoglobinlerindeki  $\alpha$  zinciri 141 aminoasit;  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  zincirleri ise 146 aminoasit içermektedir. Embriyonik gelişim sırasında tanımlanan Hb'ler ise HbGower I ( $\delta_2\varepsilon_2$ ), HbGower II ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) ve HbPortland'dır ( $\delta_2\gamma_2$ ). Eritropoezin karaciğerde başlamasıyla fetal eritrositler oluşur (Şekil 2) (8).



Şekil 2. Globin zincir sentezinin evreleri (9).

Eritrosit içindeki Hb'nin kompozisyonu, gebeliğin devrelerine bağlı olarak değişiklik gösterir (8). Hb kompozisyonundaki bu değişiklik  $\alpha$  ve  $\beta$  gen kümelerindeki bir dizi aktivasyon ve inaktivasyona bağlı olarak oluşur. Gebeliğin erken evrelerinde



HbPortland ( $\delta 2\gamma 2$ ), HbGower I ( $\delta 2\epsilon 2$ ) ve HbGower II ( $\alpha 2\epsilon 2$ ) baskın olarak tespit edilen embriyonik hemoglobinlerdir. Ancak çok az miktarda HbF ve HbA da vardır (10). Gebeliğin 10-11. haftalarında eritropoezin karaciğer ve dalakta başlaması ile embriyonik hemoglobinler azalarak kaybolur ve HbF ( $\alpha 2\gamma 2$ ) yapımı başlar. HbF, gama zincirinin 136. pozisyonunda alanin içeren A $\gamma$  veya Glisin içeren G $\gamma$  olmak üzere iki farklı gama zincirine sahiptir. G $\gamma$ /A $\gamma$  oranı doğumda 3/1 iken beş aylıkken 2/3'e iner (11).

## 2.2. Hemoglobinopati

Hemoglobinopatiler, Hb molekülündeki globin zincirlerinde anormal bir yapıya neden olan genetik bozukluklardır.

Dünyada en sık görülen OR geçişli hematolojik hastalıklardan olup Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre taşıyıcı sıklığı dünyada yaklaşık %7 civarında ve her yıl 300.000 -500.000 arasında hemoglobinopati çocuk doğmaktadır (2).

Hemoglobin hastalıkları başlıca iki büyük grupta toplanır:

A. Talasemiler: Hb'in globin zincirlerinde yapım azlığı veya hiç yapılamaması sonucu ortaya çıkan hematolojik hastalıklardır. Erişkinde major Hb HbA olması nedeniyle klinikde önemli olan ve en sık görülen talasemiler HbA'yı oluşturan  $\alpha$  ve  $\beta$  globin genleri ile ilgili alfa ve beta talasemilerdir. Alfa talasemiler daha çok Uzak Doğu ülkelerinde beta talasemiler ise Akdeniz ülkelerinde sık görülmektedir.  $\alpha$  ve  $\beta$  globin genlerinin kontrolü 16 numaralı kromozom üzerinde yer alan Alfa gen kümesi ile 11 numaralı kromozom üzerinde yer alan Beta gen kümesi olmak üzere iki farklı gen grubu tarafından kontrol edilmektedir.

B. Anormal hemoglobinler: Hb molekülündeki yapısal hasarlar sonucu oluşan Hb'lerdir.  $\alpha$  ve  $\beta$  denilen Hb'in iki alt zincirinde oluşan mutasyonlar ile bir aminoasitteki değişiklik Hb molekülünün davranışını bozar ve bir hastalık durumu oluşturur. Bugün yaklaşık 700 anormal Hb tanımlanmıştır. Bunların 335'i  $\beta$  zinciri varyantıdır. Anormal Hb'ler genellikle bölge ve etnik gruba özgündürler. Türkiye'de

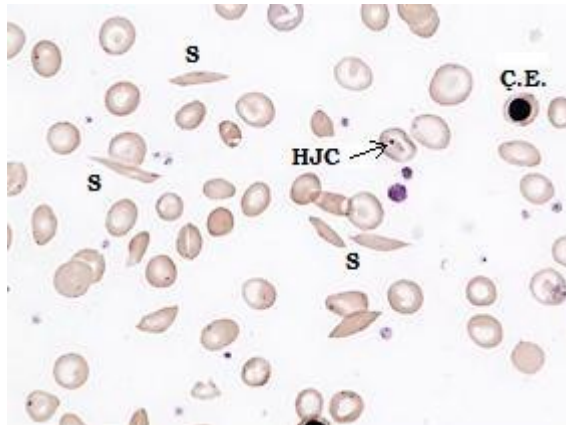
ve dünyada en sıklıkla görülen anormal Hb orak hücreli anemiye neden olan HbS'dir. Beta globin geninin 6. amino asiti glutamik asit yerine valin geçmesi sonucunda anormal Hb olan HbS oluşmaktadır (12).

## 2.3. Orak Hücreli Anemi

### 2.3.1. Tanım

OHA, OR kalıtımla geçiş gösteren, hemoliz, hayatı tehdit edebilen akut komplikasyonlar ve çeşitli organlarda kronik hasarlar ile sonuçlanabilen kronik ve hemolitik tipte bir anemidir (13).

İlk olarak 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında ağrıları ve kansızlığı olan bir hastanın kan yaymasının incelemesi sırasında oraklaşmış hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır (Resim 1). OHA'nin patolojik temeli ve Hb molekülü ile ilgisi ise 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlandı (14). Ardından bu hastalığın nedeninin  $\beta$  globin zincirini kodlayan gende meydana gelen mutasyondan kaynaklandığı anlaşılmıştır (15).



**Resim 1.** OHA hastasına ait periferik yayma örneği: (S) Oraklaşmış eritrosit; (Ç.E) Çekirdekli eritrosit; (HJC) Grunwald-Giemsa ile boyalı Howell-Jolly Cismi (16).

Onbirinci kromozomdaki  $\beta$  globin geninin 6. kodonundaki tek nokta mutasyonu sonucu (GAG nükleotid dizisinde Adenin yerine Timin gelir),  $\beta$  globin zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamik asit, valin ile yer değiştirir ve HbS ( $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu-Val}}$ ) oluşur. OHH, Hb S'i homozigot veya bileşik heterozigot taşıyan bireylerde görülen, değişken klinik tablolar oluşturabilen bir grup hastalıktır. OHA ise Hb S'i genetik olarak homozigot durumda taşıyan hastalar için kullanılan terimdir ve orak hücre hastalıklarının prototipidir. HbS ile bileşik heterozigot olarak bulunan hemoglobin varyantları klinik tablonun şiddetini belirler. Orak hücreli anemi (Hb S/S) ve Hb S/ $\beta^0$  ağır klinik tablo oluştururken Hb SC, Hb S $\beta^+$  daha hafif klinik tablo oluşturur. Orak hücre taşıyıcıları (Hb AS) ise klinik belirti oluşturmadığı için orak hücre hastalığı grubunda sayılmaz ve tesadüfen saptanırlar (17).

### 2.3.2. Tarihçe

Afrikalı Horton 1874 yılında (18) özellikle yağışlı mevsimlerde sıklığı artan; kan anormallikleriyle, ateşli, ağrılı krizlerle seyreden, kalıtsal bir hastalıktan söz etmiştir. OHH'nın tıbbi olarak ilk tanımlanması ise 1910 yılında Herrick tarafından yapılmıştır (14). Pauling ve Itano tarafından (19), 1949'da orak hücre anemisinin beta globin genindeki bir mutasyondan kaynaklandığını keşfetmesiyle OHH moleküler düzeyde tanımlanan ilk hastalık olmuştur. Ayrıca hastalarda elektroforez yöntemi ile Hb S'i saptayarak taşıyıcılarda da Hb S ve Hb A'nın birlikte bulunduğunu göstermişlerdir. Bundan 9 yıl sonra Ingram (20), Hb S'te glutamik asit yerine valinin geldiğini göstermiştir. 20.yüzyılın sonlarına doğru Mohandas, Hebbel ve Kaul tarafından yapılan ve OHA'da kan damarlarının disfonksiyonunu destekleyen yayınlarla orak hastası bireylerdeki organ disfonksiyonun sebebinin rijit yapıya sahip olan eritrositlerin neden olduğu vazookluzif krizlerinden kaynaklandığı görüşü hakim oldu.

Ülkemizde ilk OHA hasta 1946 yılında Egeli ve Ergun tarafından tanımlanmış, hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Aksoy tarafından başlatılmıştır. Arcasoy'un girişimleri ile talasemi ve anormal hemoglobinleri önlemek için, Türkiye Büyük Millet Meclisi'nde 30.12.1993

tarhinde, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu yayınlanmıştır. (21). Ulusal Hemoglobinopati Konseyi (UHK) kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı ve UHK tarafından hazırlanan Kalıtsal Kan Hastalığı Yönetmeliği 24.10.2002 tarihinde yayınlanmıştır. 08.05.2003 tarihinde, 33 ilde Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır (22).

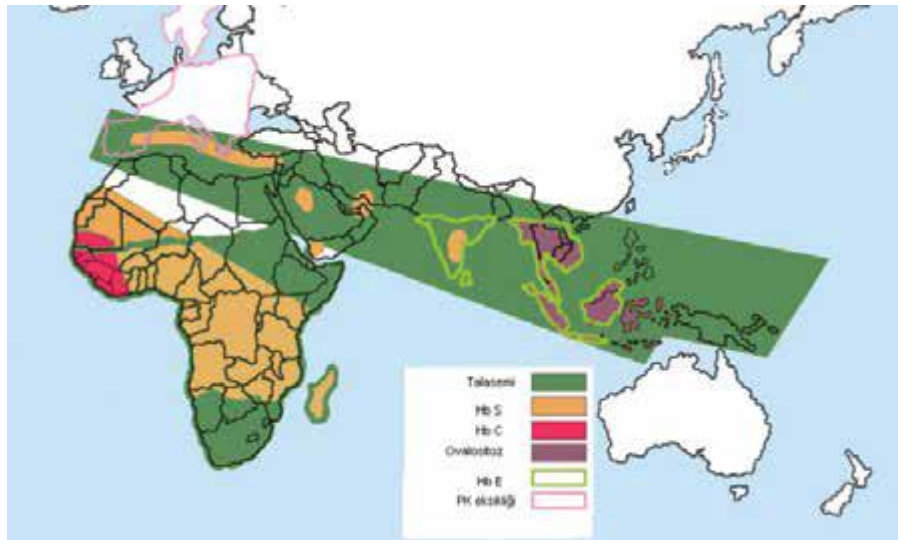
### 2.3.3. Prevelans ve Coğrafi Dağılımı

Hb bozuklukları günümüzde 229 ülkenin %71'inde endemik olup, doğumların %89'unu etkilediği için, tüm dünyada hastalığın önlenmesine yönelik yerel stratejiler geliştirilmektedir (23). Her yıl yaklaşık 300.000- 400.000 hemoglobinopatili bebek doğmakta, bunların %70'ini OHH'ı oluşturmaktadır (Tablo 1). Yılda 400.000'lere ulaşan doğumların 275.000'i OHH'na sahip olup, erken tanı ve profilaksiye ihtiyaç duyar. Hastaların %90'ından fazlası düşük ya da orta gelir düzeyi olan ülkelerde doğan çocuklardır (24).

**Tablo 1.** Hemoglobin bozukluğu olan yıllık doğum sayısı (24).

Hemoglobinopati	Yıllık doğum sayısı
$\beta$ talasemi majör	22.989
HbE $\beta$ talasemi	19.128
HbH hastalığı	9.568
Hb Barts hidrops ( $\alpha 0/\alpha 0$ )	5.183
SS hastalığı	217.331
S $\beta$ -talasemi	11.074
S C hastalığı	54.736

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 (25). Afrikalı çocuklarda HbSS oranı % 0,14, taşıyıcılık oranı ise; % 10,6'dır. OHA'si İtalya'nın güney, Yunanistan'ın kuzey ve Türkiye'nin güney bölgelerini kapsayan Akdeniz çevresindeki ülkelerde, Sicilya, Orta Doğu ve Hindistan'da da yaygın olarak görülmektedir (Resim 2). Dünyada 270 milyon kişiden fazla orak hücre taşıyıcısı bulunmakla birlikte bu sayıya her yıl yaklaşık 200-300 bin yeni doğan birey eklenmektedir (23). Çukurova bölgesi ülkemizde OHA' nin en sık bulunduğu yöredir. HbS ülkemizde özellikle Arapça konuşan ve Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta yüksek olarak bulunmaktadır (26). Türkiye genelinde sıklık %0,37-0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde sıklık %3-44 arasında saptanmıştır Ayrıca Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 olup, ülkemizdeki toplam OHA'li hasta sayısı 1200 civarındadır (27).



**Resim 2.** Sık görülen hemoglobinopatilerin coğrafi kökeninin şematik gösterilmesi  
(*What is Thalassaemia Trait - IronHealthAlliance.com, [www.ironhealthalliance.com](http://www.ironhealthalliance.com)*)

#### 2.3.4. Genetik

OHA'si OR kalıtım ile aktarılan monogenik bir hastalıktır. İlk kez Emmel tarafından 1917 yılında bir orak hücre hastasının babasında orak hücrelerin gösterilmesi ile hastalığın genetik bir temeli olduğu düşünülmüştür. OHA'li hastaların anne ve babalarında oraklaşma saptanması, hastalığın homozigot kalıtıldığını düşündürmüş, ardından hastalığın taşıyıcılığının (trait) yaygın olduğu tüm toplumlarda görülebileceği ve sıklığın taşıyıcılık prevelansı ile belirlendiği tezi ortaya atılmıştır (28). Yüksek voltajlı elektroforez ve kromatografiyle birlikte gelişmiş finger printing yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile HbA ve HbS arasındaki fark tespit edilmiş, böylece OHA'li hastalar, OHA taşıyıcıları ve normal bireylerin Hb'leri arasındaki elektroforetik ve kimyasal farklılıklar gösterilmiştir. HbS ile normal Hb karşılaştığında hem grupları arasında bir fark olmadığı, iki Hb tipi arasındaki farkın globulinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Globinde 6. pozisyondaki hidrofilik aminoasit (aa) glutamik asit, hidrofobik aa olan valine değişmiştir. Ortaya çıkan Hb, HbS adını alır ve elektroforezde farklı hareket eder. Bu aa değişikliği 11. kromozomun kısa kolunda bulunan GAG (guanin, adenin, guanin) kodunun GTG (guanin, timin, guanin)'e dönüşmesi sonucunda meydana gelmektedir. Eğer 11. kromozomun kısa kolunda  $\beta$  globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de OHA'ne özel GAG-GTG şeklinde mutasyona uğramışsa normal  $\beta$  zinciri dolayısıyla da HbA sentezlenemez ve eritrositler yüksek oranda HbS içerir. Sadece mutant zincir sentezleyebilen bu kişiler homozigotlardır (HbSS). Bir anormal gene sahip heterozigotlar (HbAS) ise taşıyıcıdırlar ve eritrositler % 20-40 oranında HbS içerir (29, 30).

#### 2.3.5. Patofizyoloji

Deoksijenize Hb S'in polimerizasyonu OHH'nın genetik patogenezinin birincil sorumlu olayıdır. HbS içeren eritrositlerin hücre içi deoksijenasyonu ile Hb S hızlı bir şekilde polimerize olur, eriyebilirliği ve akışkanlığı azalır. Eritrositlerin deformabilitesi kaybolur ve hücre morfolojisi değişir. Eritrositler taktoid adı verilen küçük, katı, mekik şeklinde cisimciklere dönüşür. 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, dolaşım akışkanlığını azaltır ve kan akımını yavaşlatırlar ve mikrovasküler oklüzyonlara neden olurlar. Böylece dokularda nekroz ve fibrozise kadar ilerleyen harabiyet oluşur ve OHA'nin klinik bulgularını oluşturan organ disfonksiyonu gelişir (31). Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde, hem de damar dışında yıkıma uğrar. Bu durum eritrositlerin kısa ömürlü olmalarının nedenidir ve aneminin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (32).

Orak hücre Hb'nin likid ve solid fazları arasındaki dengeyi tayin eden en önemli dört faktör oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve Hb S dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. Hb S düzeyi ise viral ve bakteriyel infeksiyonlar, alkol, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalması, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, gebelik, menstruasyon, ısı değişiklikleri, psikososyal stres gibi birçok tetikleyicilerden etkilenir (32). Oraklaşmayı etkileyen bir diğer faktör de hücrenin dehidratasyon derecesidir. Orak hücre hemoglobini eritrosit membranında oksidatif hasara yol açan faktördür. Membran zedelenmesi sonucu eritrositlerde hücre içi  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  artarken,  $\text{K}^+$  azalır (33). ATP pompası hücre içi elektrolit dengesini koruyabilmek için daha çok çalışır ve sonuçta hücre içi ATP azalır.  $\text{Ca}^{++}$  aktivasyonlu  $\text{K}^+$  kanalı (Gardos kanalı) ve K-Cl kotransport kanalı aktive olarak hücrenin  $\text{K}^+$  ve su kaybına neden olur. Hücrelerin dehidratasyonu sonucu yükselen hemoglobin konsantrasyonu oraklaşmanın artmasına katkıda bulunur (34). Oraklaşmış hücreler endotele yapışma eğilimindedir, bu da vazo-oklüzyonu kolaylaştırır. Bu fizyopatolojik olaylar sonucunda kronik kompensatuar hemolitik anemi, ilerleyici doku ve organ hasarı ve akut ağrılı vazo-oklüzif kriz gelişir. Deoksijenizasyon, hipotermi, asidoz ve dehidratasyon polimerizasyonu arttırırken; oksijenizasyon HbA, HbF ve HbC gibi diğer hemoglobinler polimerizasyonu inhibe ederler (35). Deoksijenasyon kararsız bir form oluşturur ve hücre otooksidasyona uğrayarak reaktif oksijen radikallerini oluşturur. Hb S'in otooksidasyonundan kaynaklanan subklinik kronik oksidatif stres eritrosit membranındaki lipidlerin peroksidasyonuna ve iskelet proteinlerinde yapısal

değişikliklere neden olur. Bu yapısal hasar oraklaşmayı geri dönüşümsüz kılar ve orak hücreler kapillerlerden geçerken hemolize uğrar (36).

Orak hücre hastalığında hemoliz değişmez bir bulgudur. Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde, hem de damar dışında yıkıma uğrar. Damar dışındaki hemoliz HbS'in stabil olmamasına ve hücre duvarındaki oksidatif hasarlanmaya bağlı olarak monosit ve makrofajların fagositozu ile çoğunlukla dalakta gerçekleşir. Eritrositlerin yaklaşık üçte biri intravasküler hemolize giderler. Bu muhtemelen oksijenasyon ve deoksijenasyon sırasında membran filamentlerinin kaybına ve fragmente eritrositlerin artmış kompleman duyarlılığına bağlıdır. OHA' de 120 gün olan normal eritrosit yaşam süresi 10-20 güne kadar azalmaktadır (31,37)

### **2.3.6. Tanısal Yaklaşım**

Erken tanı sepsis, akut splenik sekestrasyon gibi ortaya çıkabilecek ölümcül komplikasyonları engellemede anahtar noktadır. İntrauterin dönemde birinci trimesterde yapılan koryon villus biyopsisi veya ikinci trimesterde yapılan amniyosentez ile elde edilen fetal DNA kullanılarak orak hücre mutasyonunun moleküler analizi ile prenatal tanı yapılabilir.

Yenidoğan döneminde hastalar genellikle anemik değildirler ve belirti vermezler. ABD ve diğer bazı ülkelerde, ulusal yenidoğan hemoglobinopati tarama programları ile doğumdan hemen sonra OHA tanısı konulabilmektedir. Tanı yöntemleri olarak asit (agaroz jel elektroforezi (pH:6,0-6,5)) ve alkali elektroforez (sellüloz asetat elektroforezi (pH:8,4)), HPLC (High-performance liquid chromatography) ve izoelektrik odaklama (IEF) kullanılan yöntemlerdir. Bu sayede hastalığın tipini belirlemek ve taşıyıcıları saptamak mümkün olmaktadır. Günümüzde varyant hemoglobin tayininde HPLC ilk basamak olarak yerini almıştır. HPLC ile varyant hemoglobin saptanması durumunda IEF doğrulayıcı tetkik olarak uygulanmaktadır. Doğumdan 6 ay sonra HbF yerini yavaş yavaş Hb S'e bırakmaya başladığında hastalığın bulguları ortaya çıkmaya başlar (38).

Daha büyük yaş gruplarında hastanın öyküsünde ırk, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Fizik muayenede solukluk, sarılık değerlendirilir. Tam kan sayımında normokrom



normositer tipte anemi yanında lökositoz ve trombositoz olabilir, retikülosit sayımı %5-20'dir (39). Periferik yayma bulguları çeşitlidir. Tipik orak hücrelerinin yanında hedef hücreler, sferositler, bikonkav diskler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howel- Jolly cisimcikleri, normoblastlar, eritrositlerde bazofilik noktalanma, mikrositoz ve poikilositoz görülebilir. Hemolitik anemi bulguları ortaya çıkar; serum indirekt bilürubin, aspartat transaminaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri artmış, haptoglobulin düzeyleri azalmıştır. Bununla birlikte OHA'yı doğrulamak için hemoglobin tiplerinin gösterilmesi gereklidir (40).

Orak hücre geninin  $\beta$  talasemi geni veya HbC gibi diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması farklı orak hücre anemisi tiplerinin görülmesine neden olmaktadır. Orak hücre mutasyonu ve  $\beta$  talasemi mutasyonun beraber görüldüğü olgular fenotipik olarak iki ana gruba ayrılır. Birinci grubu % 20-30 HbA bulunan orak hücre –  $\beta^+$  talasemi olguları oluştururken, ikinci grubu hiç HbA bulunmayan ve orak hücre –  $\beta^0$  talasemi olguları oluşmaktadır. Orak hücre hastalıklarının ayırıcı tanısı Tablo 2'de özetlenen şekilde yapılabilir (41)

**Tablo 2.** Orak hücre sendromlarının ayırıcı tanısı (38)

Sendrom	Klinik şiddeti	Spleno megali	Ortalama Hb (gr/dl)	Ortalama Hct (%)	MCV (fl)	Retikülosit (%)	Eritrosit morfolojisi	Elektroforez
AS	Asemptomatik	(-)	Normal	Normal	Normal	Normal	Nadir hedef hücre	%35-45 S %55-60A;F
SS	Şiddetli	Erken çocuklukta(+)	7,5	22	85	5-30	Bol hedef hücre,ISCs(4+) ve NRBCs	%80-96 S %2-20 F
SC	Hafif/orta	(+)	11	33	80	2-6	bol hedef hücre,nadir ISCs	%50-55 S %45-50 C;F
S $\beta^0$	Orta/şiddetli	(+)	8,5	28	65	3-20	Belirgin hipokromi ve mikrositoz,bol hedef hücre,ISCs(3+),NRBCs	%50-85 S %2-30 F >%3,5 A <sub>2</sub>
S $\beta^+$	Hafif/orta	(+)	10	32	72	2-6	Hafif hipokromi ve mikrositoz, bol hedef hücre,nadir ISCs	%50-80 S %10-30 A %0-20 F <%3,5 A <sub>2</sub>

Bütün sendromlarda periferik yaymada orak hücre görülür  
ISC:Irreversible sickle cell NRBC:Nükleated red blood cell

### 2.3.7. Klinik

OHA'lı her hastada vücudun fizyolojik açıdan adapte olduğu bir kronik hemolitik anemi mevcuttur. Bu kronik anemili fakat göreceli olarak iyi olma haline 'kararlılık hali' denilmektedir. Bu 'kararlılık hali' aralıklı akut vazookluziv krizler ya da nöbetler ile bozulmaktadır. Tekrarlayan vazookluziv krizler ve beraberindeki kronik anemi durumu kronik organ hasarına yol açmaktadır. OHA'nin klinik bulguları; hastalığın klinik bulgularını oluşturan krizler, kronik organ hasarları ve enfeksiyonlar başlıkları altında incelenecektir (40). OHA'nin santral sinir sistemine olan etkileri ayrı bir başlık altında anlatılacaktır.

#### 2.3.7.1. Hastalığın Klinik Bulgularını Oluşturan Krizler

##### A. Damar Tıkayıcı Krizler

En sık karşılaşılan komplikasyondur. Damar içi oraklaşma mikrovasküler dolaşımında tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz; yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları oluşturur.

**1) Vaso-oklüzif krizler (VOK):** Oraklaşan eritrositlerin damarları tıkanması sonucu oluşan doku infarktına bağlı gelişen akut ve ağrılı ataklardır. Soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, enfeksiyon, stres, menstruasyon veya alkol alımı gibi faktörlerin VOK krizi tetiklediği bilinmektedir. Sıklıkla uzun kemikleri içeren ekstremitelerin derin ağrısı şeklinde görülür. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir (42). Daktilitis genellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda görülen el ve ayak sırtındaki ağrılı ataklardır. Tipik olarak el ve ayak parmaklarında ani başlangıçlı, ağrılı, eritemsiz şişlik görülür. 3 yaşından sonra hematopoez periferel kemiklerden daha merkeze doğru kayar ve daha çok kollar, bacaklar, kostalar ve sternum gibi alanlar tutulur (43). VOK'de ağrı ile birlikte ateş, halsizlik ve lökositoz görülebilir. Kriz birkaç saat ya da birkaç gün sürebilir (44).

**2) Akut Göğüs Sendromu (AGS):** VOK'den sonra hastaneye yatışların en sık sebebi ve OHH'da ölüme neden olan en yaygın ikinci komplikasyondur. AGS orak hücre hastalarının yaklaşık % 24'ünde gelişir ve hastalığa bağlı ölümlerin %

15'inden sorumludur (45). En sık 2-4 yaş arasında görülür. Ateş, göğüs ağrısı, takipne, öksürük, hipoksemi, lökositoz, hışıltı gibi bulgulara ek olarak akciğerde yeni gelişen infiltrasyon ile karakterizedir. AGS'nun %50'sinin nedeni enfeksiyonlardır. Ağır olgularda, klinik bulgular hızla ilerleyerek ciddi hipoksi ve solunum yetmezliğine neden olur. AGS tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir. (46).

**3) Priapizm:** Penisin ağrılı ve sürekli ereksiyonu olarak tanımlanan priapizm görülme sıklığı OHA'de %6-42 arasında değişmektedir. Priapizmde corpus cavernosum oraklaşan hücrelerle tıkanmıştır, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur (47).

**4) Akut Santral Sinir Sistemi Olayları:** İnternal karotik, orta, ya da ön serebral arterdeki akut gelişen tıkanıklık ya da daralmanın sorumlu tutulduğu, özellikle homozigot OHA'lı çocuk ve genç erişkinlerde belirtilen ciddi bir yan etkidir. OHA'nin SSS üzerine olan etkileri başlığı altında ayrıntılı bahsedilecektir.

**5) Splenik Sekestrasyon Krizi:** OHA hastalarında önde gelen ölüm nedenlerindedir. Otosplenektomi gelişmemiş OHA hastalarında, dalağın ani, hızlı olarak ileri derecede büyümesi ve eritrositlerin büyük bir kısmının dalakta tutulmasıdır. Ani başlayan halsizlik, solukluk, solunum sıkıntısı, karın şişliği, karının sol tarafında ağrı, kusma ve şok görülmesi; fizik muayenede ağır hipotansiyon, kalp yetmezliği ve splenomegali bulunmasıdır. Hb düzeyi hastanın normal değerlerinin yarısına kadar düşerken; retikülositoz ve trombositopeninin eşlik etmesi beklenir. OHA HbSS'de en yüksek prevelans 5-24 aylar arasındadır. İlk ataktan sonra hastaların %49'unda tekrar ettiği saptanmıştır. Klinik bulgular bazen hastanın hastaneye ulaştırılmadan kaybedilebileceği kadar hızlı ilerleyebilmektedir (48).

**6) Aplastik Kriz:** Eritropoezin geçici baskılanması halidir. Hb düzeyinde ve retikülosit sayısında ani düşme ve kemik iliğinde eritrosit öncü hücrelerinde azalma ile karakterizedir. En sık parvovirus B19'a bağlı geliştiği bildirilmektedir. Aplastik krizlerin büyük bir kısmı kısa ve hafif olduğundan tedavi gerektirmemektedir. Bazı hastalara eritrosit transfüzyonu yapılması gerekebilmektedir. İyileşme döneminde hastanın yeterli folik asit alması sağlanmalıdır (49).

### 2.3.7.2 Kronik Komplasyonlar ve Hedef Organ Hasarı

**A. Büyüme ve Gelişme:** Büyüme geriliği daha çok vücut ağırlığını etkiler ve sıklık olarak kız ve erkek arasında fark yoktur. Erişkin dönemde normal boya ulaşılırken, kilo normal seviyenin altında seyrederek (50).

**B. Kardiovasküler Sistem Etkileri:** Kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında ve boyutlarında büyümeye neden olur. Egzersiz ve kardiyak kapasite giderek azalır. %80 EKG’de anormallik saptanır. Spesifik EKG bulgusu yoktur, en sık görülen anormallikler; sol ventrikül hipertrofisi, 1. derece AV blok, anormal septal Q dalgalarıdır. Ekokardiyografik incelemede diyastolik işlev bozukluğu, her iki ventrikül genişlemesi, mitral ve triküspit yetersizliği, mitral kapak sarkması, duvar hareketlerinde bozulma, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, pulmoner hipertansiyon gibi bulgular görülebilir (51).

**C. Solunum Sistemi Etkileri:** En önemli iki klinik tutulum şekli AGS ve orak hücre kronik akciğer hastalığıdır (OHKAH). AGS, OHA’lı hastalarda gelişen akut patolojidir ve yukarıda anlatılmıştır. OHKAH ise ilerleyici restriktif akciğer hastalığıdır ve erişkin yaş grubunda önemli bir mortalite nedenidir (52).

**D. Karaciğer ve Dalak etkilenimi:** Yaklaşık 6. ayda çocuklarda splenomegali belirginleşir ve erken çocukluk döneminde devam edebilir. Dalakta hayatın ilk yıllarında sık tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler ve takip eden infarktlara bağlı olarak otosplenektomi olarak tanımlanan atrofi gelişmektedir (53). Orak hücre hastalarının en az % 30’da 18 yaşına kadar kronik hemolize bağlı pigmente safra kesesi taşları oluşur. Hastalarda hepatomegali ve karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır. Bunun sebepleri, oraklaşmış hücrelerin karaciğerde birikmesi ve sık kan verilmesine bağlı demirin fazla yüklenmesidir (54).

**E. Genitoüriner Sistem Etkileri:** Böbrekleri tutan vazo-oklüziv olaylar siktir fakat genellikle belirti vermezler. Çocukluk çağında en erken ve en sık belirti hipostenürüdür. Nefrotik sendrom, renal tübüler asidoz, üremi görülebilen diğer böbrek komplikasyonlarıdır (50).

**F. Kemikler Üzerine Etkileri:** OHA'lı hastalarda kemik iliğindeki genişleme ve tekrarlayan kemik infarktları iskelet değişikliklerine neden olur. Vertebralarda düzleşme ve aseptik nekrozlar görülebilir. Bulgular femur ve humerusta daha sıktır. Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrının olması femur başı nekrozunun bir belirtisi olabilir. Femur başı nekrozunun en yaygın nedeni OHA'dır (43).

**G. Cilt:** Adölesan evrede ve erken yetişkin hayatta kronik bacak ülserleri oluşabilir. 10 yaşından önce nadirdir. Genellikle travmaya bağlı oluşur. Malleolusun iç veya dış tarafında, sıklıkla da iki taraflı oluşur (55).

**H. Psikososyal komplikasyonlar:** Özgüvenin azalması, sosyal izolasyon ve içe kapanma hastalarda görülebilen psikososyal komplikasyonlar arasında yer almaktadır (56).

### **2.3.7.3. Enfeksiyonlar**

OHA'de, erken çocukluk döneminde enfeksiyonlar hastaneye ilk başvuru ve en sık yatış nedenidir. Enfeksiyonlara yatkınlığın artmasında en önemli olay otosplenektomidir. Otosplenektomi sonucunda kandaki antijenlere karşı beklenen cevap gelişmemekte, bu durum OHA'lı hastaları K. pneumoniae, H. influenzae ve S. pneumoniae gibi kapsüllü mikroorganizmalara karşı savunmasız hale getirmektedir (57). Penisilin profilaksisi ve kapsüllü bakterilerin aşısının yapılması bu enfeksiyonlarının görülme sıklığında düşmeye neden olmuştur (58).

### **2.3.8 . Tedavi**

Hastaların düzenli takip edilmesi, stabil dönemlerindeki Hb, retikülosit, beyaz küre, trombosit sayısı gibi laboratuvar bulguları ile fizik muayene bulgularının bilinmesi hastalık dönemlerinde tanının hızla konulup tedaviye erken başlanmasını sağlar. Hastaların ve ailelerinin özellikle ağrılı ataklar ve önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatma oranlarını azaltır. Gelecekte tekrar çocuk sahibi olmayı planlayan ailelere genetik danışma hizmetinin verilmesi hastalığın önlenmesi açısından çok önemlidir. Bütün hastalara pnömokok, Haemophilus influenza, Hepatit B, meningokok ve yıllık influenza aşılıarı

yapılmalıdır. 5 yaşın altındaki çocuklara penisilin profilaksisi verilmelidir. Dalağı olmayan hastalarda diş veya diğer invaziv girişim yapılacaksa uygun profilaktik antibiyotik tedavisi başlanması, dzenli aralıklarla akciğer ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, batın ve TKD taramaları önemlidir. Folik asit yetmezliğinin önlenmesi için gnlük 1 mg folik asit verilmesi önerilmektedir. Çinko eksikliğinin oraklaşmayı arttırdığı tesbit edildiğinden hastalara dzenli çinko desteği sağlanmalıdır. Hastalığın kesin tedavisinin gelecekte globulin genlerine direkt olarak mldahale edilmesine olanak sağlayacak gen tedavisi ile mmlkln olması beklenmektedir (59).

### **2.3.8.1. Kriz ve Komplikasyonların Tedavisi**

Ağrılı krizlerde tm hastalara yatak istirahatı önerilmeli, oral analjezikler ile kontrol altına alınabilen ve oral sıvı alımının yeterli olduğu komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Hastanın ağrıları parenteral tedavi gerektiriyorsa, ağızdan sıvı alamıyorsa, eşlik eden komplikasyon mevcutsa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Hastaların ağrı şiddetine gbre; non-narkotik, zayıf narkotik, kuvvetli narkotik önerilebilir. AGS'da tm hastalar hastanede yatırılarak izlenmeli (52). Splenik sekestrasyon krizinde acil olarak eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır (60). Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kusak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir (61).

### **2.3.8.2. Transfüzyon Tedavileri**

Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon (Tx), kronik basit Tx, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir. Hastalarda genellikle Hb düzeyi 7 gr/dl altına dışmedikçe Tx yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmaması önerilmektedir. Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmıs, filtrelenmiş ve en fazla 5 gnlük

olan ürünler kullanılmalıdır (62). Tablo 3’de OHA’lı hastalardaki Tx önerileri belirtilmiştir.

**Tablo 3.** OHA’lı hastalarda transfüzyon endikasyonları (63)

	Basit Tx	Kronik Basit Tx	Kan değişimi
Önerilen Durumlar	-Semptomatik anemi -Akut nörolojik bulgu -Akut göğüs sendromu -Akut çoklu organ yetmezliği -Cerrahi öncesi -Akut splenik yada hepatik sekestrasyon -Sepsis ve menenjit	-Tekrarlayan akut göğüs sendromu yada çoklu organ yetersizliğinin önlenmesi -İnmenin önlenmesi -Böbrek yetersizliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyenler -Pulmoner hipertansiyon yada kronik hipoksi -Kronik kalp yetersizliği	-Akut nörolojik bulgu -Ağır akut göğüs sendromu -Akut çoklu organ yetersizliği -Cerrahi öncesi -Hipervolemive hiperviskoziteden kaçınmak -Demir birikimini azaltmak
Tartışmalı Durumlar	-Kontrast madde kullanımından önce -Ciddi göz komplikasyonları	-Tekrarlayan ciddi ağrılı kriz atakları -İyilemeyen bacak ülserleri -Tekrarlayan priapizm	-Akut priapizm

### 2.3.8.3. Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar

HbF seviyesinin yüksek olması OHA’de koruyucu etkiye sahiptir. Günümüzde bu amaçla kullanılan tek ilaç Hidroksiüredir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. 2 yaş üzerindeki HbSS ve HbSβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 4’te özetlenmiştir (61).

**Tablo 4.** İki yaş üzerindeki HbSS ve HbSβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen durumlar (61).

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

#### **2.3.8.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu**

OHA'nin tek küratif tedavi şekli hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (HKHT). Henüz OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak şu komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir; İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu, anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu, tekrarlayan AGS, evre I veya II orak hücre akciğeri, tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm, orak hücre nefropatisi (Glomeruler filtrasyon hızı %30-50) (64).

#### **2.3.9. OHA'nin SSS Komplikasyonları**

OHA'li çocuklar arasında en sık ölüm nedenleri arasında serebrovasküler olaylar (SVO) % 12 sıklıkla dördüncü sıradadır. Kötü sonuçlanan akut beyin infarktı çocukluk yaş grubunda %7 hastada oluşur. Yaşamın ilk 20 yılında insidans %0,7 dir, en yüksek hızlara 5-10 yaşlar arasında ulaşır. Çukurova Bölgesi'nde OHA'lı hastalarda stroke sıklığı 25 yıllık izlemde 320 hastada %5 olarak bulunmuştur (65). SSS komplikasyonları; aşikar inme, geçici iskemik atak, sessiz serebral infarkt, nöropsikolojik test performansında azalma şeklinde gelişebilir. Bu komplikasyonların etkileri ile azalmış okul başarısı beklenir. İnme, serebral kan akımının kısıtlanması ile oluşan iskemi ve nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Geçici iskemik atak (GIA), serebral infarktın nörolojik ya da nöroradyolojik kanıtı olmaksızın, tipik nörolojik klinik semptomların bir saatten az sürdüğü, kısa süreli nörolojik disfonksiyona neden olan fokal beyin iskemisidir (66). Sessiz serebral infarkt (SSI), normal fizik muayene ve öyküde nörolojik semptomlar olmaksızın MRI'da beyin infarkt ile uyumlu olan şekilde T2 gradiyent eko sekansında artmış sinyaller olması olarak tanımlanır (67).

OHA'de inme 1923'te Sydenstricker tarafından tanımlandı. Önceleri; hemiparezi, fasial asimetri, afazi, bilinçte değişiklik gibi nörolojik semptomların olması ile tanı konulurdu. Geçtiğimiz 30 yılda OHA'lı hastaların SSS



değerlendirmesinde dramatik ilerlemeler kaydedilmiş, 1972'de Stockman inme geçiren bu hastaların serebral arteriogram çalışmalarında; internal karotik arter distali, serebral arterlerin proksimal orta ve anterior segmentlerinde stenoz/oklüzyon saptadı (68). 1990'da manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve MR anjiografinin yaygın kullanılmasıyla sadece inme ile ilişkili değil, SSI'larla da ilişkili lezyonun lokasyonunun ve ölçüsünün değerlendirilmesi mümkün kılındı (69). İnmenin önlenmesi ise 1990 ve 1992'de Adams ve arkadaşlarının çığır açan çalışmaları sonucu TKD kullanımı ile mümkün olmuştur (3).

### **2.3.9.1. Patoloji ve Patofizyoloji**

OHH'da SSS hastalığının patolojisi otopsi serilerinde çalışılmış ve internal karotid arterin distal bölümlerinde ve serebral arterlerin orta ve anterior dallarının proximal segmentlerinde tipik oklüzyon gösterilmiştir (70). OHH'da strokun doğal öyküsü iyi tanımlanmış olmasına rağmen patofizyolojisi henüz iyi anlaşılamamıştır. Artmış eritrosit adezyonu, damar duvarının oksidatif hasarı, inflamasyon ve koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi bu süreçte rol oynayabilir (71). Oraklaşmış eritrositler in vitro olarak endotelial hücrelere artmış adezyon gösterir, ki bu işlemde V-CAM-1, E-selektin ve P-selektin gibi çeşitli moleküllerin aracılık ettiği düşünülmektedir. OHH'daki hipoksi ve reoksijenizasyon döngüleri, lökosit sayısı ve adhezyonunda artışa, reaktif oksijen türleri üretiminde artışa neden olarak inflamatuvar yanıtı tetikler, beyinde iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturur (72).

Koagülasyon sistemi de SSS hastalığının patofizyolojisine dahil edilmektedir. Von Willebrand faktör, faktör 8, fibrinojen, trombin-antitrombin kompleksleri, fibrinopeptid A, protrombin fragmanı 1,2 fibrin ve D-dimer artışları rapor edilmiştir (71). Oksidatif ve inflamatuvar hasarla ilişkilendirilen anormal eritrosit etkileşimleri, intimal hiperplazi ve fibrin depozisyonu gibi damar duvarının patolojik değişimleriyle sonuçlanır. Hasarlanan SSS damarının duvarında platelet ve lökosit adhezyonu, trombin üretimi ve oraklaşmış eritrositlerin tuzaklanması (sıkışması) ile olan sekonder adheziv ve trombotik olaylar akut bir SVO zeminini hazırlar (71). OHH'daki anemi vücutta hiperemi ve vazodilatasyon ile sonuçlanır. Serebral kan

akımındaki kronik artış hipoksik stres karşısında beynin perfüzyonunu arttırmada yetersiz kalır, büyük serebral damarların stenozu/oklüzyonu daha küçük distal damarlardaki perfüzyon yetersizliğini artırır. Böylece, arteryel dolaşımın hem büyük hem de küçük damarlarının OHH'nın major SSS komplikasyonlarını oluşturduğu görülmektedir.

### 2.3.9.2. İnme

20 yıllık, prospektif ve çok merkezli bir OHH kooperatif çalışması (OHHKÇ), OHH'nın beyin üzerindeki etkilerini tanımlayan vakalar serisini oluşturmuştur (66). OHHKÇ'da HbSS'li bir çocuğun hayatının ilk iki dekadında stroke geçirme olasılığı %11 bulunmuştur. İlk strokun pik insidansı; 2-5 yaşlar ve 6-9 yaşlar arasında idi. HbSC li hastalar için çocukluk döneminde aşikar strok riski HbSS'li hastalara göre 1/5 den daha azdı. Geçici iskemik atak (GIA) pediatrik hastalarda seyrek idi ve tüm akut SSS olaylarının yaklaşık %10'u olarak sayılmaktaydı (73).

Fransa'da yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada, 5-15 yaş arası HbSS'li hastalarda SSS değerlendirmelerinin sonuçlarında beklenildiği gibi, strok öyküsü olan veya sessiz stroklar geçirdiği saptanan hastalarda bozulmuş kognitif fonksiyonlar gözlemlenmiştir (66). Çocuklarda akut nörolojik olayların büyük çoğunluğu iskemik ve infarktif olmasına rağmen çocuklukta strokların %38'i ve erişkin dönemdeki strokların %64'ü hemorajiyle ilişkiliydi (73). Kanama intraventriküler, intraserebral, subaraknoid veya extradural olabilir (74). Subaraknoid kanama sıklıkla rüptüre intrakranial bir anevrizmayla ilişkilidir bu durum erişkinlerde çocuklara kıyasla daha yaygın görülür (75). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da intrakraniyel hemorajide, iskemik serebral infarkta kıyasla mortalite artmıştır (73).

HbSS'li pediatrik ve erişkin hastalarda infarktif stroke için yapılan risk faktörleri analizinde; geçirilmiş TIA öyküsü, yeni geçirilmiş AGS öyküsü, sık AGS atağı öyküsü ve artmış sistolik kan kasıncı anlamlı bulunmuştur (73). Yapılan

araştırmalarda, HbSS'li hastalarda inme riskini arttıran bir başka sebebin uyku sırasında devamlı pulse oksimetri ile ölçölüp saptanan kandaki düşük oksijen düzeyinin olduğu saptandı.  $SaO_2 > 96\%$  olanlara kıyasla  $SaO_2 < 96\%$  olanlarda risk oranı 5,6 idi (76). Stroke için tanımlanan diğer risk faktörleri; astım, beyin MR'ında sessiz infarktların varlığı ve en önemlisi, TKD'de artmış kan akım hızının saptanmasıdır (3). HbSS'li hastalarda SSS hastalığının varyasyonu üzerinde genetik faktörlerin anlamlı bir etkisinin olduğuna dair kanıtlar vardır (77). Alfa talasemi varlığının stroke riskini azalttığı daha önceden saptanmıştır, Hb SS'li ve stroklu 44 hastanın %20,5'inde alfa talasemi varken, 256 HbSS'li strok geçirmemiş kontrol grubunun %38 inde alfa talasemi geni vardı, bu nedenle alfa talasemi, HbSS'de düşük strok riskiyle ilişkili bulunmuştur (78). OHHKÇ'nin görüntüleme verilerini ve HLA genotiplemeyi kullanan bir çalışmada, HLA alellerinin strok riskini pozitif veya negatif olarak etkileyebileceği bulunmuş, küçük ya da büyük damar inmelerine katkı sağladığı görölmüştür (79). Son zamanlarda, Hb SS'de strok patogenezinde rolü olduğu varsayılan bazı aday genler üzerinde single nükleotid polimorfizm (SNPs) analizi yapılmıştır. Sonuç, HbSS'li bireylerde inme patogenezinin karmaşık olduğu ve birçok genin etkileşimiyle belirlendiği ihtimalini göstermekteydi (80). Bir kez inme geçiren çocuklarda ve adölesanlarda eğer herhangi bir müdahale yapılmamışsa tekrar inme geçirme riski çok yüksektir. Bu gibi sekonder inmeler ilk inmeden sonraki 2 yıl içinde %60-80 oranında geçirilir, daha fazla motor fonksiyon ve kognitif yetenek kaybına neden olur. 1970'lerden beri, akut inme tedavisinde ilk yaklaşım exchange transfüzyon veya daha küçük hacimde standart transfüzyonlar serisidir. İnmenin etkin uzun dönem tedavisi hastayı kronik bir transfüzyon programına almaktır (66).

### **2.3.9.3. Sessiz Serebral İnfarkt**

SSI, SVO'nun klinik öyküsü ve anormal nörolojik muayenesi olmadığı hastalarda beyin tomografi (BT) (81), ve beyin MR (67) kullanılması ile 1980'lerin sonlarında kaydedilmiştir.

1990'larda, OHHK çalışmasının bir parçası olarak, 6-16 yaş arası 300'den fazla çocukta seri MR ve MR anjiyografi çalışmaları yapılmıştır (69). 6-12 yaş arası çocuklarda SSI prevalansı HbSS'li hastalarda %17 iken HbSC'li hastalarda %3 olarak bulunmuştur. Hem korteks hem de derin beyaz cevheri tuttuğu aşikar inmeli hastaların aksine, sessiz lezyonlar genellikle frontal, paryetal ve temporal lobların derin beyaz cevherlerini tutmaktadır. SVO öyküsü olan hastaların daha çok ve daha büyük iskemik lezyonları vardır. SSI'lar hastaların %61 inde 0,5-1,5 cm arasında, %11 inde 1,5 cm den büyük idi. SSI'm çocukların çoğunluğunu 6 yaşa kadar etkilediği görülmüş, 6 -12 yaş arasında SSI oranında belirgin artış görülmemiştir (69). Başka bir OHHKÇ raporunda, SSI risk faktörleri; ağırlı kriz sayısı, nöbet öyküsü ve yüksek lökosit sayısı olarak belirtilmiştir (82). OHHKÇ'dan önemli bir diğer rapor MR anormallikleri ve azalmış bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (83). Bu çalışmada, nöropsikolojik değerlendirmeler ile hem global entelektüel fonksiyonun hem de spesifik akademik ve nöropsikolojik performansın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. SVO öyküsü olan çocukların nöropsikolojik değerlendirmeleri, MR anormalliği olmayan veya SSI'ı olan çocuklardan belirgin olarak daha kötüydü (84). OHHKÇ'da SSI'lı hastalarının seri görüntüleme çalışmaları da incelenmiştir. Yaklaşık 5,2 yıllık ortalama takip süresi olan ve ilk MR'ı ortalama 8,3 yaşında çekilen 240 kişilik bir hasta grubunda SSI'lı 62 hastanın 5'i inme geçirirken, daha önce SSI geçirmeyen 186 hastanın sadece biri inme geçirmiştir. SSI'lı hastalarda inme insidansı 14 kat artmış olup bu durum SSI'ı inmenin en güçlü prediktörü yapmaktadır (85). Bu artmış risk, sessiz infarktlı çocukların korunma denemelerine temel oluşturur. Hem anormal TKD hızı, hem de SSI'ı olan çocuklar kronik transfüzyonla tedavi edildikleri takdirde yeni sessiz lezyonlar veya inme geçirme olasılıkları azalmaktadır (85) .

#### **2.3.9.4. Santral Sinir Sisteminin Diğer Problemleri**

**A. Nöbetler:** OHA'lı çocuklarda nöbet geçirme sıklığı normal populasyonun 40 katıdır. Küçük bir grupta yapılan bir çalışmada nöbet geçiren OHA'lı 6 çocuğun 4'ünde anormal TKD akımı bulunmuştur. Hepsinde nispeten azalmış serebral

perfüzyon, vaskülopatilere, fokal hipoperfüzyona işaret eden etiyolojik faktörler vardı (86, 87).

**B. Baş ağrısı:** OHA'lı çocuklarda baş ağrısı sık görülmesine rağmen altta yatan nedenin orak hücre durumu olup olmadığı belirsizdir. Bir çalışmaya göre hastaların %76' sında üç aydır devam eden baş ağrısı, %31' inde ise sık baş ağrısı tespit edilmiştir. Semptomu olan hastaların yarısında migren ile uyumlu, yarısında gerilim tipi baş ağrısı ile uyumlu ağrı görülmüştür. Migren tipi baş ağrısı olanlarda fonksiyonel gerilik daha fazladır (88).

**C. Reversible Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS):** RPLS Pavlakis tarafından OHA hastalarında raporlanmıştır. Baş ağrısı, mental fonksiyonlarda değişiklik, nöbetler ve/veya görme kaybı ile ilişkili bulunmuş, görüntüleme çalışmalarında posterior da lökoensefalopati ile uyum gösterilmiş reversible bir sendromdur (66). AGS bir risk faktörüdür. 538 çocuk ve erişkin AGS' lu hasta alınarak yapılan prospektif çalışmada AGS'nu takiben erişkinlerde %22, çocuklarda %8 oranında nörolojik komplikasyonlar (nöbetler, mental durum değişikliği, inme) geliştiği tespit edilmiştir (89). Otörler şiddetli AGS geçiren hastalarda beyin MR, nörolojik konsültasyon, nörolojik morbiditeyi belirleyecek bilişsel testler önermektedir.

**D. Nekrotizan Ensefalopati:** AGS ile bağlantılı olarak görülen bir diğer akut nörolojik bozukluk akut nekrotizan ensefalopatidir. Parvovirüs B19 ile birlikteliği gösterilmiştir. Destek tedavisi ile kür sağlanabilmektedir (90).

**E. Serebral Sinüs Trombozu:** OHA'li hastalardaki bu nadir komplikasyonda hastalar; bulantı, kusma, baş ağrısı, kranial sinir felci ve başka nörolojik semptomlar tarifler. Lezyonları göstermede MR venografi kullanılmaktadır (66).

**F. Okul Performansı:** Son dekatta yapılan, OHH'nın okul başarısı ve akademik kazanım üzerindeki olumsuz etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmaların kapsamı sınırlıdır. OHA hastalarının okul başarısı düşüklüğünün devamsızlığa bağlandığı çalışmaların aksine bazı çalışmalarda; hastaların okul

başarısı düşüklüğü, hafıza ve öğrenmede problem olmasına bağlanmıştır. Standardize edilmiş testler ile akademik başarı ölçülmüş. St. Louis and Atlanta'da OHA'lı 64 hasta üzerinde yapılan çalışmada sessiz infarktı olan hastaların hiç infarktı olmayan hastalara göre okulda 2 kat zorlandıkları tespit edilmiş. Sessiz infarktlar olanların % 79'unda en az bir kognitif problem olduğu (dil, görsel-uzaysal bellek, dikkat), infarkt olmayanlarda bu oranın %36 olduğu bulunmuştur (91). OHH'nın eğitim süreci üzerine etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır ve eğer bu hastalık dikkat eksikliği ve öğrenme nedeni ile akademik başarıya sıkça engel oluyor ise nedenlerin belirlenip düzeltilmesi gerekmektedir. MR ile kapsamlı SSS değerlendirme, TKD, nöropsikolojik ölçümler yapılmalı ve sonucunda hastaların erişkinler kadar üretken bir yaşam sürmek ve yeteneklerinin artırılması için gerekli müdahaleler uygulanmalıdır (66).

#### **2.3.9.5. Tedavi Girişimleri**

Hem ilk hem daha sonraki inmelerden korunmak için yöntemler geliştirilmiş olmasına rağmen OHA'lı çocuklarda SSS problemlerinin optimal yönetimini belirlemek için daha çok randomize prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Çok merkezli 'Orak hücre anemisinde inmenin önlenmesi' (Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP)) çalışmasında anormal TKD'i olan hastaların kronik transfüzyon programına alınması gerektiği gösterilmiştir (92).

Bir defa inme geçirmiş hasta, bir terapötik müdahale uygulanmaz ise %60-90 tekrarlayan inme riski taşır. Kronik transfüzyon kullanımını ikinci inmeyi önlemek için 1970'lerden beri yaygın kullanılmıştır ikinci inme geçirme riskini yaklaşık %15 oranında azaltmıştır (93). Kronik transfüzyon programının 1-2 yıl sonra, hatta 5-12 yıl sonra sonlandırılması inmenin tekrarlama riskini artırır, erişkin dönemde bu risk azalabilir (66). Ne yazık ki kronik transfüzyonun, alloimmünizasyon ve demir yüklenmesi de dahil olmak üzere önemli riskleri vardır. 1,5 – 2 yıl standart kronik transfüzyon ile tedavi edilen hastalarda anlamlı demir yüklenmesi kaçınılmazdır.

Aşırı demir yüklemesi eritrositaferez (otomatize ekschange transfüzyon) ya da demir şelasyon ilaçlarının kullanımı ile minimize edilebilir. Fakat eritrositaferez belirli hastalar için uygun olmayabilir, daha yüksek maliyetli olması, daha çok sayıda donör gereksinimi ve intravenöz kateter kullanımını gerektirmesi dezavantajlarıdır. Demir şelasyonu için günümüzde kullanılan üç demir şelatörü bulunmaktadır Desferrioxamin (DFO) (Desferal, Novartis) oral olarak absorbe edilmez bu nedenle parenteral olarak uygulanmalıdır. DFO 40 mg/kg/gün ve 8-12 saatlik cilt altı infüzyon ile haftada 5-7 gün uygulanmalıdır. Deferipron (DFP) (Ferriprox, ApoPharma) ise 75 mg/kg/gün 3 dozda verilir. Deferasirox (Exjade, Novartis) oral kullanılan demir şelatörüdür. Günde tek doz kullanılır 24 saat yeterli etkinlik sağlar. Önerilen günlük doz 20 mg/Kg/gündür (94). Yeni bir yaklaşımla inmenin önlenmesinde hidroksiürenin kronik transfüzyon yerine kullanılması gündeme gelmiştir. Bu yöntemin güvenilirliği ileriki yıllarda yapılacak hidroksiüre ve transfüzyon tedavilerini karşılaştıran randomize çalışmalarla değerlendirilecektir (95).

HLA uyumlu kardeş donör kullanılarak yapılan kemik iliği naklinin başarı oranı yaklaşık % 80-85 ama % 6 mortalite ve %10 graft reddi riski taşımaktadır (96). İlk inme sonrası nakil yapılan hastalarda uygun peritransplantasyon dönemi ile de nöbet geçirme, SSS kanaması, ikincil inme tehlikesi büyük ölçüde ortadan kaldırılmış görünüyor (66).

Sessiz serebral infarktın (SSI) yönetimi konusundaki en iyi yöntem bilinmemektedir. SSI'nin nörokognitif disfonksiyon ve eğitim performansında azalmaya neden olması; ikinci SSI, açık inme oluşumu için risk faktörü oluşturması nedeni ile bir müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır. Debaun ve ark. SSI geçiren hastalarda standart gözlem ve kronik transfüzyonun karşılaştırıldığı çok merkezli randomize bir çalışma sürdürmektedir (66). İnmenin anormal yüksek TKD'e dayalı riskinin önlenmesinde mevcut uygulama kronik tranfüzyondur. Ancak bu konuda cevap bekleyen sorular vardır. 1) Transfüzyonun kesilme endikasyonu nedir? 2) Ne sıklıkla TKD taraması gerekir? 3) Anormal TKD'li hastalarda inmenin önlenmesinde alternatif tedaviler nedir?

#### 2.4. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TKD)

Son 10 yılda, OHH'li çocukların inmeden korunmasında ki en anlamlı gelişme TKD kullanımı olmuştur. 1990'ların başlarında yapılan çalışmalarda, Adams ve arkadaşları, TKD'nin intraserebral arterlerde akım hızlarını ölçmek için kullanılabilceğini saptamıştır (3). OHH'li çocuklarda bu akım hızları, normal çocuklarınkine göre daha büyüktür ve stenotik damarların varlığında daha da artmaktadır. Nonduplex nonvisualizin portabl TKD ile uygun bir eğitimden sonra distal internal karotid arterin ön ve orta serebral arterlere ayrılan bifurkasyo bölgesi, anterior ve orta serebral arterlerin proximal bölümlerinin insonasyonu (ultrason ile bakılması) gerçekleştirilebilir. Kranyumun göreceli olarak daha ince kemik pencerelerinden istenilen derinliğe ulaşılır ve seçilen örnek damar parçasındaki kan akımı incelenebilir. Başlıca üç kemik pencere bulunur; orbital pencere üzerinden transorbital yaklaşımla iki taraflı oftalmik arter ve internal karotis arter sifonu incelenebilir, temporal kemik penceresi üzerinden transtemporal yaklaşımla iki taraflı anterior, orta ve posterior serebral arterler incelenebilir. Foramen magnum penceresi üzerinden transforaminal veya suboksipital yaklaşımla intrakraniyal vertebral arterler ve basiller arter incelenir (97). Uygulama için, 2 MHz'lik prob kullanılarak gönderilen ultrasonik dalgalar, damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından yansiyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. Bu şekilde kanın damar içindeki akım hızı (V; cm/sn cinsinden) ve akım yönü belirlenebilmektedir. Prob ile damar arasındaki açı, damarların kısa ve kıvrımlı olması nedeniyle uygulanan her kişide değişmektedir. Prob ile damar arasındaki açının 0 derecede olması halinde ölçülen değerler gerçek değerleri yansıtır. Ancak uygulamada böyle bir açının elde edilmesi oldukça zordur. Bundan dolayı, ölçülen kan akım hızı değerleri hemen daima gerçek değerlerden daha azdır. Spektral formda, en üst noktalar maksimum hızı (sistolik tepe noktası:  $V_{maks}$ ), en alt noktalar minimum hızı (diastol sonu:  $V_{min}$ ) göstermektedir. Maksimum hız genellikle damarın merkezindeki akım hızını, minimum hız ise damar duvarına yakın hızı yansıtmaktadır, intrakraniyal damarlardaki kan akımı laminar akım olduğundan hemen daima  $V_{maks}$  ile Vortalama arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TKD ölçümlerinde parametre olarak  $V_{maks}$  veya Vortalama değerleri kullanılmaktadır



(97). TKD kullanımının başlıca avantajları; non-invaziv olması, gerektiğinde tekrar uygulanabilmesidir. Dezavantajları ise; probun ayarlanması ve açının sabitlenmesindeki güçlükler, uygulayıcı bağımlı olması, hareket benzeri faktörler ile artefakt oluşturması, akut kan akım hızının kan basıncı ve sıcaklık gibi değişikliklerden etkilenmesi, sadece büyük damarların proksimal bölümlerinden kan akım hızlarını ölçebilmesi, distal damarlar hakkında indirekt bulguların elde edilebilmesidir.

Zaman-ortalama, ortalama ve maksimum (TAMM: time-averaged mean maximum) hızlar  $\geq 200$  cm/sn ise anormal ve 170-199 cm/sn arası borderline (ara değer) olarak tanımlanmıştır. HbSS'li çocuklarda teyit edilmiş bir anormal hız, takip eden 3 yıl içinde her yıl için yaklaşık %10 artmış inme riski ile ilişkilidir (98). Yapılan prospektif, randomize ve çok merkezli STOP (Stroke Prevention in SCA=OHH'da İnmeden Korunma) çalışmasında, anormal TKD hızları tespit edilmiş 2-16 yaşlarında 130 çocuk kronik transfüzyon programı ve standart gözlem programı için randomize (rastgele seçilmiştir) edilmiştir. 2 yıldan kısa süren bir takip sonunda çalışma 1997'de durdurulmuştur, çünkü iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür; standart gözlem kolunda 11 inme geçiren varken transfüzyon kolunda sadece 1 hasta inme geçirmiştir (99). Sonuç olarak, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) enstitüsü TKD'de anormal hızların bulunması durumunda 2 yaş ve üstü HbSS'li çocuklarda rutin TKD taramasının önerildiği bir "klinik alarm" programı yayınlamıştır. Sonrasında, ikinci bir randomize prospektif çalışma olan STOP-II çalışması bu tedavide anormal TKD'i normale dönen çocuklarda kronik transfüzyonu (en az 30 aydan sonra) durdurmanın güvenli olup olmadığı sorusunun üzerine gitmiştir. Bu çalışma transfüzyonlara devam edilmediği takdirde anormal TKD hızına dönme veya aşırı bir inme geçirme riskinde belirgin bir artış olacağını saptamıştır (100).

Pratikte, 2-16 yaş arasında OHA'lı hastalar en az 3 yıl süreyle yıllık olarak TKD ile taranmaktadır. Akım hızının 170 cm/sn altında olan hastalarda izleme yıllık, 170-200 cm/sn arasında olanlarda 6 ayda bir, 200 cm/sn üzerinde olanlarda ise 3 ayda bir devam edilmektedir (101).

## 2.5. SEREBRAL OKSİMETRE

### 2.5.1. Serebral Oksimetreye Giriş

Günümüzde SSS'nin görüntüleme teknikleri çok ileri teknolojilere ulaşmıştır, ancak bu görüntüleme teknikleri nörolojik anatomi ve yapısal bozukluklar konusunda ileriye gitmiştir. SSS'nin fonksiyonları konusunda istenilen seviyeye gelinememiştir. Serebral oksijenasyonun monitorizasyonu için, serebral oksimetre (SO) ve NIRS potansiyel kullanımı ilk defa 1977 yılında Jobsis tarafından ortaya atılmıştır (102). NIRS kızıl ötesi ışığı kullanan, teknik olarak puls oksimetreye benzeyen, canlı dokulara nüfuz eden ve beyin dokusu oksijenasyonunu pigment içeren doku tarafından absorbe edilen kızıl ötesi ışığı ölçerek hesaplayan, beyin oksijenasyonunun devamlı ve non-invazif görüntülenmesine izin veren bir optik tekniktir (103) (Resim 3). Görüntüleme için pulsatil akım gerekli değildir ve bu nedenle aygıt kardiyopulmoner arrest ve diğer pulsatil olmayan durumlarda da çalışmaktadır. NIRS oksi-hemoglobin ve deoksi-hemoglobin sinyallerini yorumlar, arteriyel ve venöz kanların bir karışımını içeren mikrovasküler beyin dokusu içinde kan  $SpO_2$ 'nu ve serebral oksijen ihtiyacı arasındaki dengeyi gösterir (104).  $rSO_2$ , oksihemoglobin / total hemoglobin oranıdır, hemoglobin sinyali %75-85 venöz ve %15-25 arteriyel ağırlıklıdır. Dolayısıyla normal  $rSO_2$  değerleri %60 civarındadır. Beynin her iki yarımküresindeki serebral oksijen saturasyon ( $rSO_2$ ) değerlerinin sağlıklı deneklerde ölçümü, bilateral sensör ölçümleri sonucunda benzer çıktığı gösterilmiştir (105). NIRS gibi optik tekniklerin çok sayıda avantajları vardır. Hem nöronal hem de hemodinamik aktiviteyi görüntüleyebilirler. Çok sayıda deneysel ve pratik durumlara adapte edilebilirler. Taşınabilir ve elektrofizyolojik, nöromagnetik ve MR görüntüleme metodları gibi diğer tekniklerle kombine edilebilirler. NIRS'nin kullanımı kolaydır, farklı sıcaklık, perfüzyon, saturasyon ve pH aralıklarında güvenilirdir.



**Resim 3.** Serebral oksimetre cihazının genel görünüşü

( <http://tr.medwow.com/used-cerebral-oximeter> )

### 2.5.2. Serebral Oksimetrede Fiziksel Prensipler

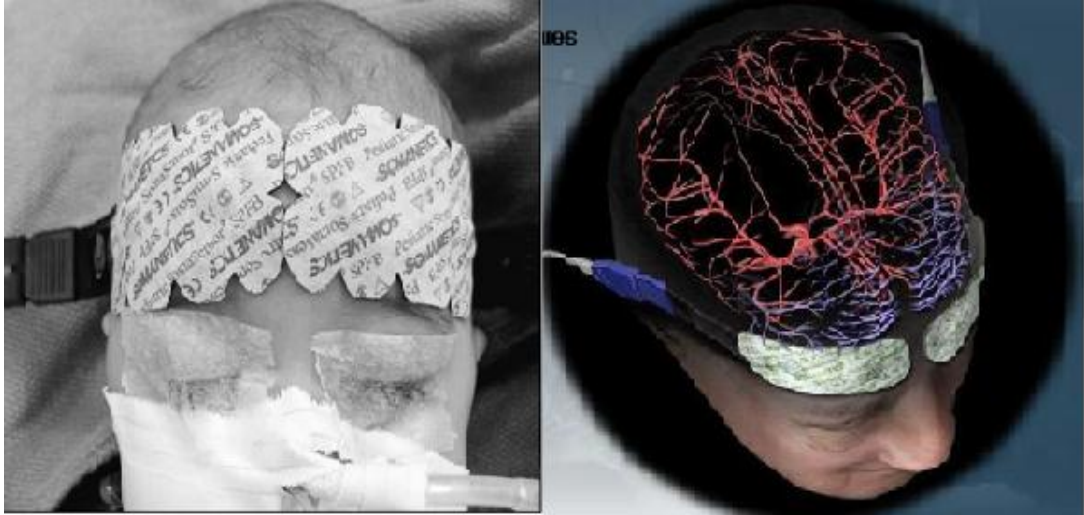
Renkli/kromofor bir bileşiğin çözeltisinden geçen ışık, bileşik tarafından absorbe olur, bundan dolayı çıkan ışığın yoğunluğu azalır. Bir kromoforun konsantrasyonu:  $c$ , yok olma katsayısı:  $\alpha$  (belirli bir dalgaboyunda bir bileşiğin optik özelliklerini tarif eder), çözeltinin kalınlığı:  $d$ , kabul edilirse ve olayın çıkan ışık yoğunluğuna oranı  $I_0/I$  Beer-Lambert denklemiyle verildiğinde:  $\log(I_0/I) = \alpha \cdot c \cdot d$  olarak formülendir (103). Görülebilir ışık (450-700 nm dalga boyu) yaklaşık 1 cm'den büyük bir kalınlıkta biyolojik dokuyu penetre etmez çünkü doku öğeleri tarafından güçlü absorpsiyon ve dağılma ile zayıflatılır. Bununla beraber, infrared bölgenin yakınında fotonların serebral korteks gibi daha derin yapıları illumine etmek için dokuları yeterince penetre edebilen 650 ve 900 nm arasında bir dalga boyu vardır (106).

Ortalama deoksihemoglobin konsantrasyonu, toplam hemoglobin konsantrasyonunun hesaplanmasıyla birleştirilerek; serebral oksijen iletiminin uygunluğu ve beyindeki ortalama kan saturasyonu sürekli olarak elde edilir

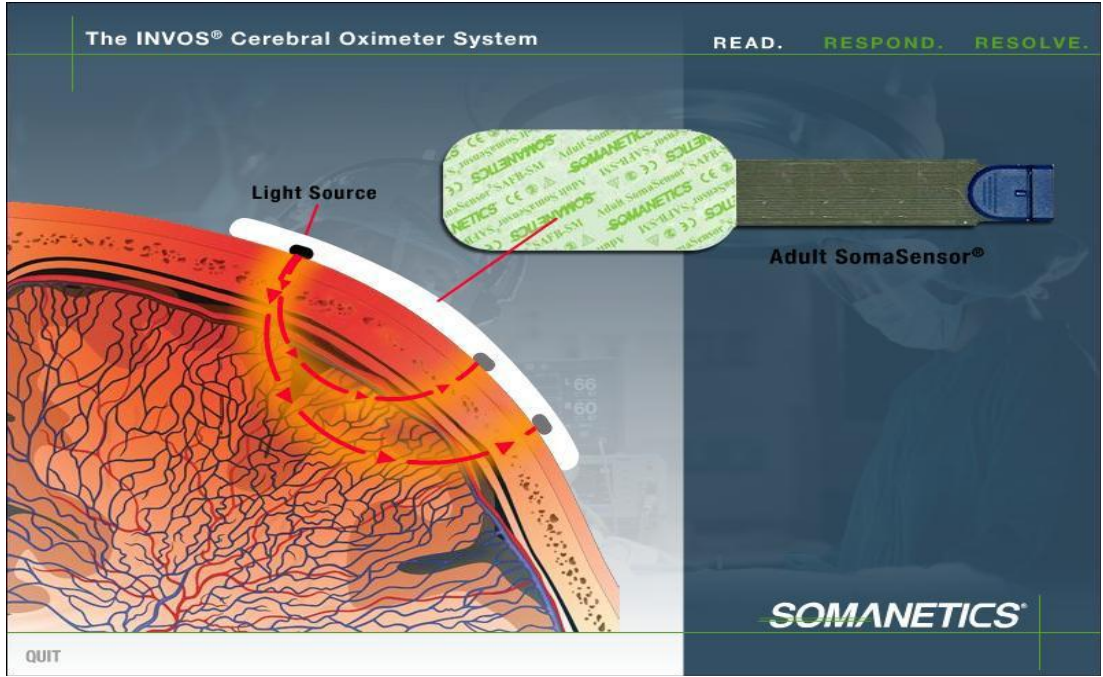
Kızılötesi dizide, oksihemoglobin, deoksihemoglobinin karakteristik absorpsiyon spektrumları vardır (107). Oksihemoglobin, deoksihemoglobinin konsantrasyonları serebral perfüzyon ve oksijenasyondaki değişiklikler sırasında hızlı değişme eğilimindedir. Bu değişimlerin gerçek zamanlı ölçümlerine izin veren doğru teknik serebral monitör olarak kullanılabilir. Bundan dolayı, bu teknik, yatak başında hem serebral oksijen saturasyonu hem de kan volümünün sürekli olarak ölçülmesini mümkün kılar. Serebral oksijenasyonun non-invaziv bir monitörü olarak NIRS'ın potansiyeli ilk olarak 1977'de şekillendirilmiş ve o zamandan beri yenidoğan, çocuk ve yetişkin tıbbında geniş uygulama imkanı bulmuştur.

### 2.5.3. Near-infrared Spektroskopinin Çalışma Sistemi

Sensörü alına yerleştirilir (Resim 4), soma sensör vasıtasıyla diyet, kızılötesine yakın ışık saçar. Zararsız kızılötesi ışık hastanın alından kafatasını ve saç derisini geçer (Şekil 3).



**Resim 4.** Serebral oksimetre sensörünün alına yerleştirilmesi (108).

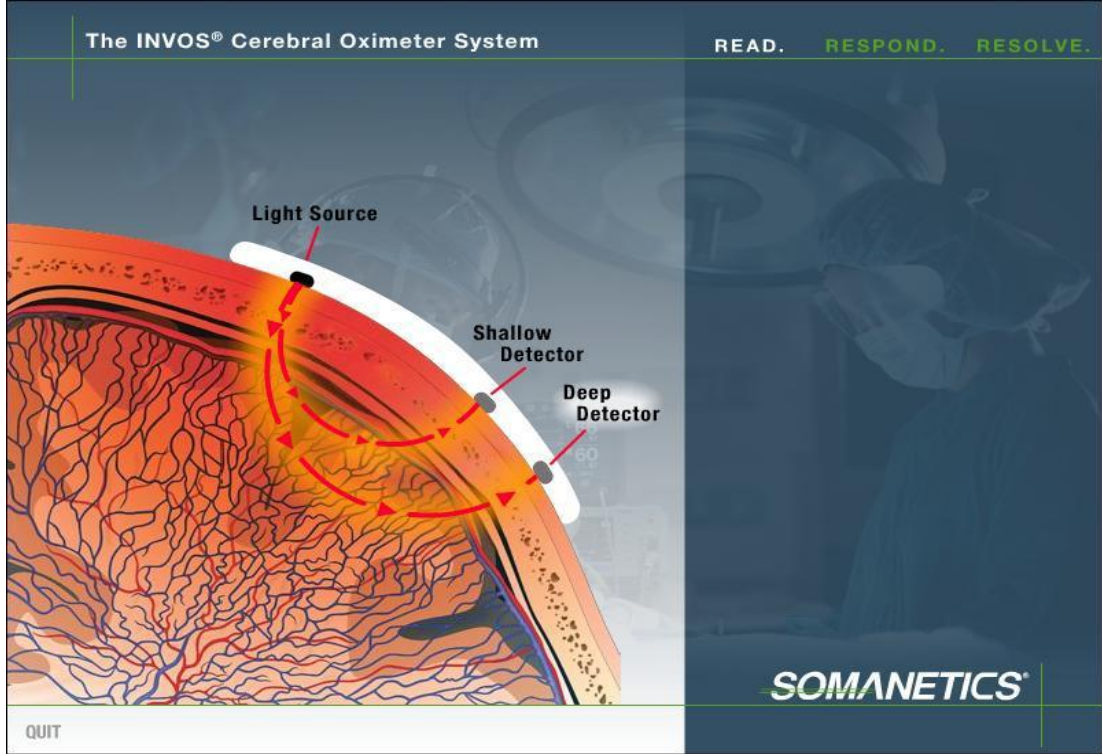


Şekil 3. Serebral oksimetre sensörünün genel görünüşü (109).

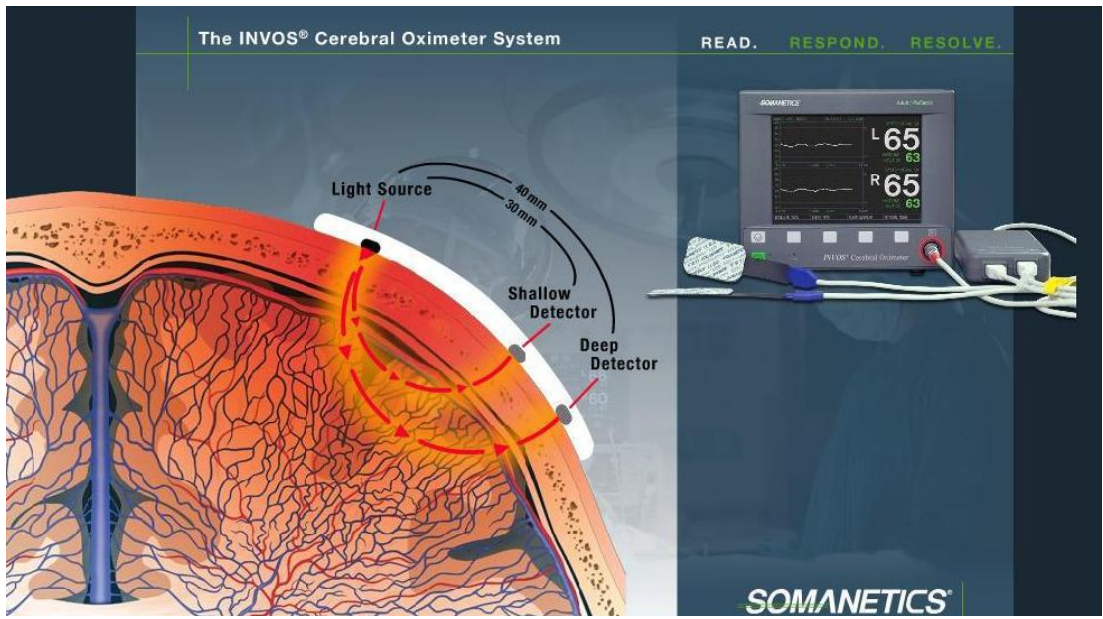
Biyolojik dokunun ışığın saçılmasına sebep olmasının bir sonucu olarak, az miktarda ışın sensör detektörüne ulaşmaktadır. Saçılan ışık 30 mm uzaklıkta bulunan yüzey fotodedektörü ve 40 mm uzaklıkta bulunan derin fotodedektörü olmak üzere iki tane fotodedektör tarafından algılanır (şekil 4). Işık kaynağından farklı mesafedeki iki dedektör ile iki penetrasyon derinliği ölçülür. 3 cm uzaklıktaki sensör ile ekstrakraniyel (cilt ve kemik) dokulardan; 4 cm uzaklıktaki sensör ile hem ekstrakraniyel hem de beyin dokusundan veri alınır. Ölçümler arasındaki farklılık hesaplanarak iki kaynak arasındaki ortak olan sinyaller ortadan kaldırılır ve böylece ekstrakraniyal dokulardaki değişiklikler minimize edilmiş olur. Sinyal dönüşleri, sensörlerin altındaki beyin korteksindeki kanın  $SpO_2$ 'sini tespit etmek için alınır ve bu, sayısal bilgi olarak cihazın ekranında görüntülenir (Şekil 5). Sensörden yayılan ışın, yaklaşık olarak %30 / %70 oranında olan arteriyel/venöz kan hacminin katkısıyla, mikro damar yapısına sahip (örneğin; arteriyoller, venüller ve kapiller) kanı incelemektedir (104). Bu yüzden, serebral doku kan oksijen satürasyonu değerleri genellikle arteriyel oksijen satürasyonu değerlerinden veya nabız oksimetre  $SpO_2$  değerlerinden düşük ve beyin venöz oksijen satürasyonu (Örneğin, sefal



kateter, internal jugular oksijen satürasyonu) değerlerinden yüksektir. "Normal" rSO<sub>2</sub> değeri beyinde %60 veya daha üstündedir (5).



Şekil 4. Serebral oksimetre sensörünün derin ve yüzeysel fotodedektörleri (109).



Şekil 5. Serebral oksimetre sensörünün derin ve yüzeysel fotodedektörleri (21)

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi (MKÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısını belirlemek amacı ile 2014 yılı mart ayında MKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bölümü tarafından OHA (HbSS) tanısı ile izlenen 10 hasta ve çeşitli nedenlerle Genel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, SSS'ni ilgilendiren herhangi bir yakınması olmayan, sistemik hastalığı ve anemisi bulunmayan, ilaç kullanmayan normal mental- motor gelişime sahip, HPLC ile herhangi bir hemoglobinopatisi olmadığı tespit edilmiş 10 sağlıklı çocuk pilot çalışmaya alındı. Ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı. Olguların NIRS ölçümleri, TKD sonuçları ve hematolojik verileri kaydedilerek pilot çalışma tamamlandı. Çalışmanın güvenilirliği en az %95 olacak şekilde örneklem sayısı 24 hasta olarak belirlendi.

Çalışma 1 Nisan – 31 Temmuz 2014 tarihleri arasında yapıldı. Hasta grubu olarak, OHA (HbSS) tanısı ile izlenen 24 hasta, kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu, 23 sağlıklı çocuk incelendi.

#### A. Hasta Grubu

MKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bölümü tarafından OHA (HbSS) tanısı ile izlenen hastaların rutin poliklinik kontrolleri sırasında yapılan transkraniyal dopplerlerine ek olarak hastalardan onam alınarak NIRS ile serebral oksijen ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların ayrıntılı fizik incelemeleri yapıldıktan sonra demografik verileri, son bir yıldaki transfüzyon ve ağrılı kriz öyküsü, inme, AGS, splenik sekestrasyon, splenektomi, kolesistektomi, exchange öyküsü, şelasyon tedavisi ve hidroksiüre tedavisi alma öyküsü

sorgulandı. Ağrılı veya hemolitik krizde olan, infeksiyonu olan ve son 3 ay içinde kan transfüzyonu yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. NIRS çalışma prensibi esas alındığında mental motor retardasyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. 24 çocuğun 16'sı erkek, 8'i kız olup, yaşları 5- 17 yıl arasında değişmekteydi.

## **B. Kontrol Grubu**

Kontrol grubu çeşitli nedenlerle Genel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, santral sinir sistemini ilgilendiren herhangi bir yakınması olmayan, sistemik hastalığı ve anemisi bulunmayan, ilaç kullanmayan normal mental- motor gelişime sahip, HPLC ile herhangi bir hemoglobinopatisi olmadığı tespit edilmiş sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Toplam 23 çocuğun 12'si erkek, 11'i kız olup, yaşları 1-16 yıl arasında değişmekteydi.

### **3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri**

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna fizik muayene yapıldı. Tüm hastalardan tam kan sayımı, Hb elektroforezi incelemeleri için tam kan ve serum örnekleri alındı. Radyoloji Anabilim Dalında TKD'leri yapıldı. TKD sonrasında olguların NIRS ölçümleri yapıldı. Tüm olguların ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı.

Tüm vakaların tam kan sayımı, hematoloji laboratuvarında Beckmann Counter CellDyne-3700 Hemogram Otoanalizör cihazıyla, hemoglobin elektroforezleri SEBIA HYDRASYS LC elektroforez cihazı ile Hydragel 7 Acid kullanılarak yapıldı.

### **3.3. Transkraniyal Dopplerin Yapılması**

Katılımcılar yatar pozisyonda TKD (Siemens Acuson Antares) ile incelendi. İşlemden önce 1,82 MHz frekansında PX4-1 prob kullanıldı. Transtemporal bakı ile 3-6 cm mesafe arasından orta serebral arter incelendi. Uygun açı verilerek (30-60 derece) spectral değerlendirme yapıldı. Hastaların her iki taraf orta ve ön serebral arter için



ortalama akım hız ölçümleri (TAMx) yapıldı. Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

### 3.4. NIRS Uygulaması

Katılımcıların alınlarına Somanetics 5100C (Invos oximeter serebral/somatic Troy, MI, USA) serebral oksimetre cihazının probları, sensörü orta kısma gelecek şekilde bilateral takıldı ve ölçülen sağ ( RrO<sub>2</sub> ) ve sol (LrO<sub>2</sub>) verileri kaydedildi. Cihaz ile katılımcıların birinci, beşinci, onuncu ve onbeşinci dakikaki ölçümleri kaydedilerek ortalaması alındı. Alt değer %60 olarak alındı. Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.



**Resim 5.** alışmamızda kullanılan serebral oksimetre cihazı

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 21,0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenler Ki-kare testi ile, gruplar arasında ortancaların farkı Mann-Whitney U testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testi ile incelendi. Tüm istatistiksel veriler için, %95'lik güven aralığında  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda 1 Nisan – 31 Temmuz 2014 tarihleri arasında 24 OHA'li hasta (HbSS) ve 23 sağlıklı çocuk incelendi. Çalışmaya alınan hasta grubunun; 8'i kız (%33,3), 16'sı erkek (%66,6) idi. Kontrol grubunun; 11'i kız (47,8), 12'si erkek (52,2) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından benzerlik vardı (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Karşılaştırması

Cins	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	p*
Kız	8 33,3	11 %47,8	19 %40,4	0,312
Erkek	16 66,7	12 %52,2	28 %59,6	

\*Ki-kare testi

Hasta grubunun yaş aralığı 5-17 yıl, yaş ortalaması 10,0 yıl idi. Kontrol grubunun yaş aralığı 3-16 yıl, yaş ortalaması 11,0 yıl idi. Kontrol ve hasta grubuna ait demografik veriler Tablo 6'da verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve tartı açısından benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Ağırlık Karşılaştırması

Gruplar	Yaş	Ağırlık	
<b>Hasta</b>	Ortanca	10,0	25,0
	En küçük	5,0	14,0
	En büyük	17,0	69,0
<b>Kontrol</b>	Ortanca	11,0	38,0
	En küçük	3,0	11,0
	En büyük	16,0	68,0
<b>p*</b>	0,923	0,11	

\*Mann-Whitney U testi

Hasta grubunun, 13'ü (%54,1) hidroksiüre, 9'u (37,5) şelasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların 8'inin (33,3) exchange transfüzyon, 3'ünün (%12,5) kolesistektomi, 4'ünün (%16,6) splenektomi öyküsü vardı. 3 hastada (%12,5) AGS, 2 hastada (%8,3) splenik sekestrasyon öyküsü mevcuttu. İnme geçirme öyküsü olan hasta yoktu (%0,0).

Kontrol ve hasta grubunun hematolojik verilerine ait değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. Eritrosit (RBC) (Şekil 6), Hemoglobin (Şekil 7), Hematokrit (Htc), beyaz küre (WBC) (Şekil 8), Trombosit (Platelet=PLT) (Şekil 9), Eritrosit Dağılım Hacmi (Red Cell Volume Distribution=RDW) (Şekil 10) ve HbS (Şekil 11) değerleri arasındaki fark anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasında, Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume=MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration=MCHC), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (Mean Corpuscular Hemoglobine=MCH) ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume=MPV) değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ). İki grup karşılaştırıldığında Beyaz küre (WBC) alt tiplerinden Nötrofil (Neu) ve Eozinofil (Eos) değerleri arasında anlamlı fark yokken, Lenfosit (Lenf) (Şekil 12) ve monosit (Mon) (Şekil 13) değerleri arasındaki fark anlamlı idi (Tablo 7).

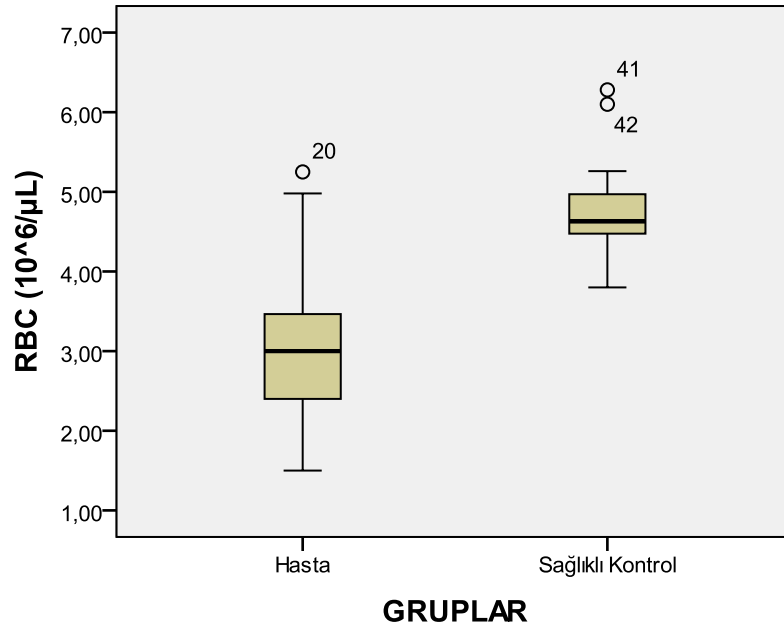
**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik verileri karşılaştırması

		<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p*</b>
<b>RBC</b>	Ortanca	3,0	4,6	<b>0,0001</b>
	En küçük	1,5	3,8	
	En büyük	3,43	6,2	
<b>Hb</b>	Ortanca	8	12,4	<b>0,0001</b>
	En küçük	4,7	11	
	En büyük	11,6	16,2	
<b>Hct</b>	Ortanca	24	37,3	<b>0,0001</b>
	En küçük	14,5	32,9	
	En büyük	33,6	52,3	
<b>MCV</b>	Ortanca	84,4	82,3	0,29
	En küçük	59,0	55,0	
	En büyük	101,0	89,8	
<b>MCH</b>	Ortanca	29	27,2	0,11
	En küçük	19	17	
	En büyük	37	29,1	
<b>MCHC</b>	Ortanca	33,0	33,0	0,33
	En küçük	31	30,5	
	En büyük	38	37,0	
<b>RDW</b>	Ortanca	20,0	13,9	<b>0,0001</b>
	En küçük	15	11,9	
	En büyük	26,3	17	
<b>HbS</b>	Ortanca	69,2	0	<b>0,0001</b>
	En küçük	52,5	0	
	En büyük	89	0	
<b>Wbc</b>	Ortanca	12150	7570	<b>0,015</b>
	En küçük	4990	4240	
	En büyük	24000	27000	

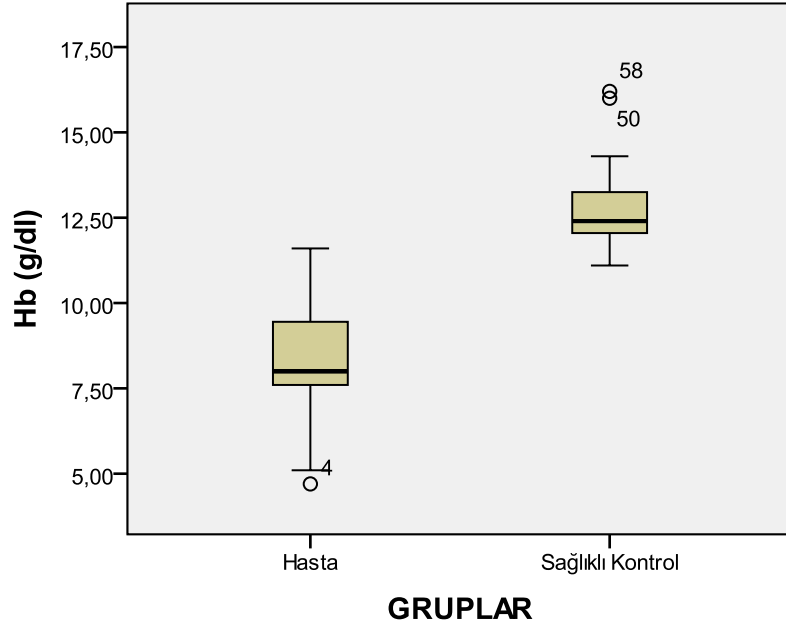
**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik verileri karşılaştırması (devamı)

<b>Neu</b>	Ortanca	7685	4034	0,125
	En küçük	2520	2430	
	En büyük	26600	22000	
<b>Lenf</b>	Ortanca	3090	2107	<b>0,001</b>
	En küçük	1500	871	
	En büyük	6000	4990	
<b>Mon</b>	Ortanca	1010	445	<b>0,003</b>
	En küçük	142	26	
	En büyük	2490	2000	
<b>Eos</b>	Ortanca	128	200	0,145
	En küçük	0	10	
	En büyük	1400	750	
<b>Plt</b>	Ortanca	278000	263000	<b>0,021</b>
	En küçük	64000	115000	
	En büyük	713000	490000	
<b>MPV</b>	Ortanca	8,5	7,7	0,139
	En küçük	7	6	
	En büyük	10,2	10,8	

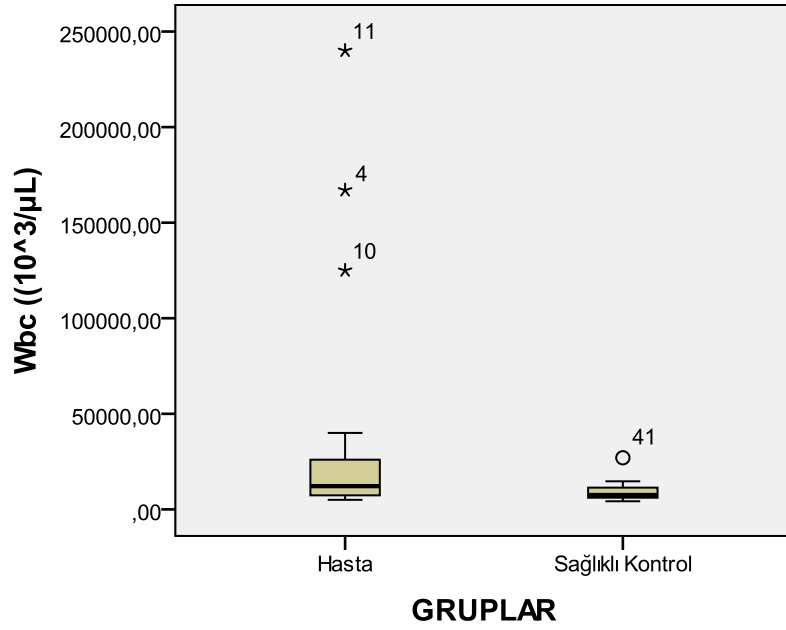
\* Mann-Whitney U testi



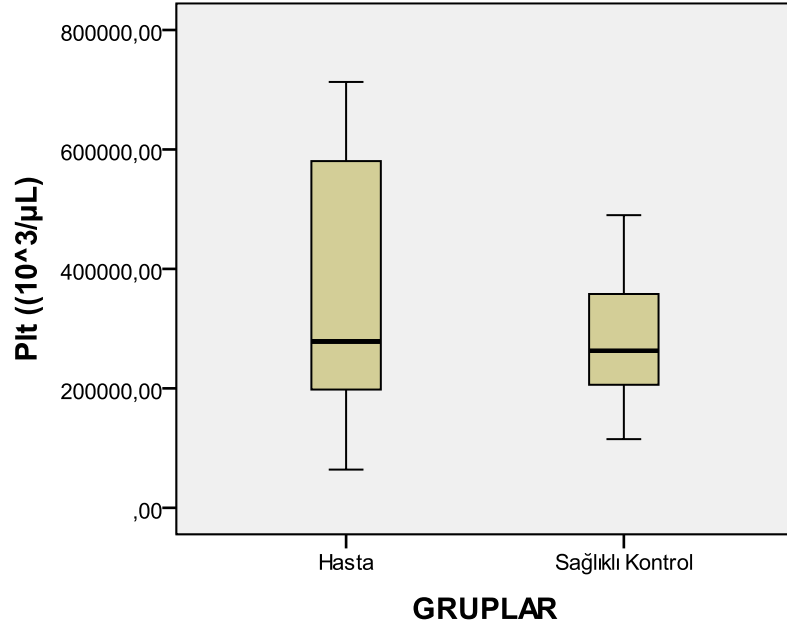
**Şekil 6.** Hasta ve sağlıklı grupların RBC parametrelerinin karşılaştırılması



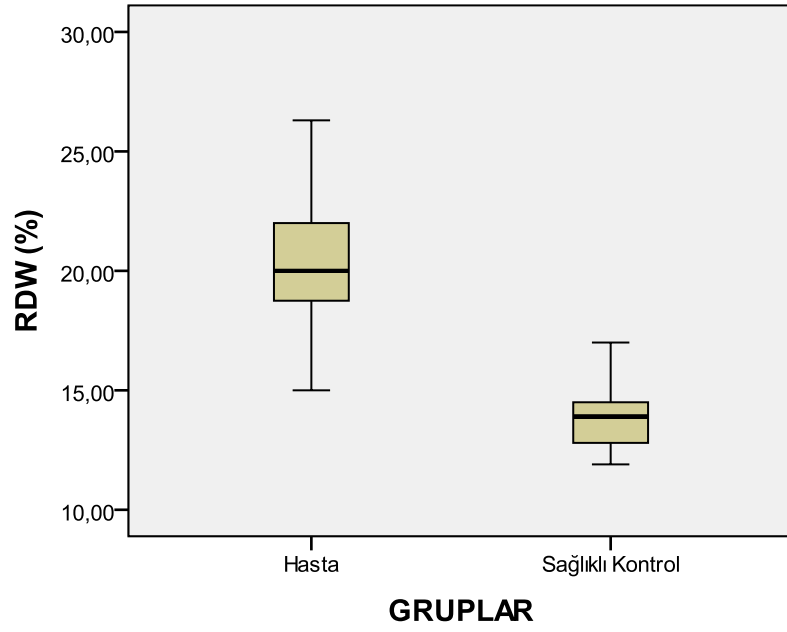
Şekil 7. Hasta ve kontrol grupların Hb parametrelerinin karşılaştırılması



Şekil 8. Hasta ve sağlıklı grupların Wbc parametrelerinin karşılaştırılması

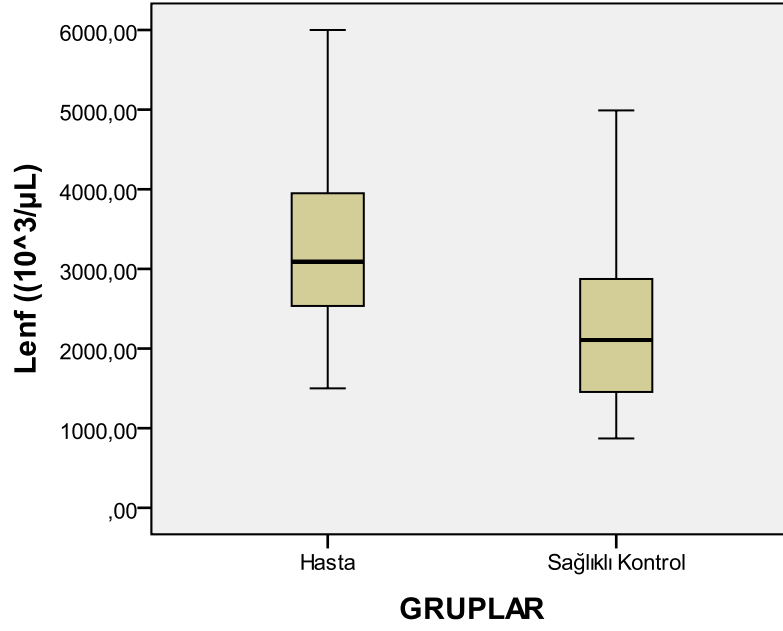


Şekil 9. Hasta ve sağlıklı grupların Plt parametrelerinin karşılaştırılması

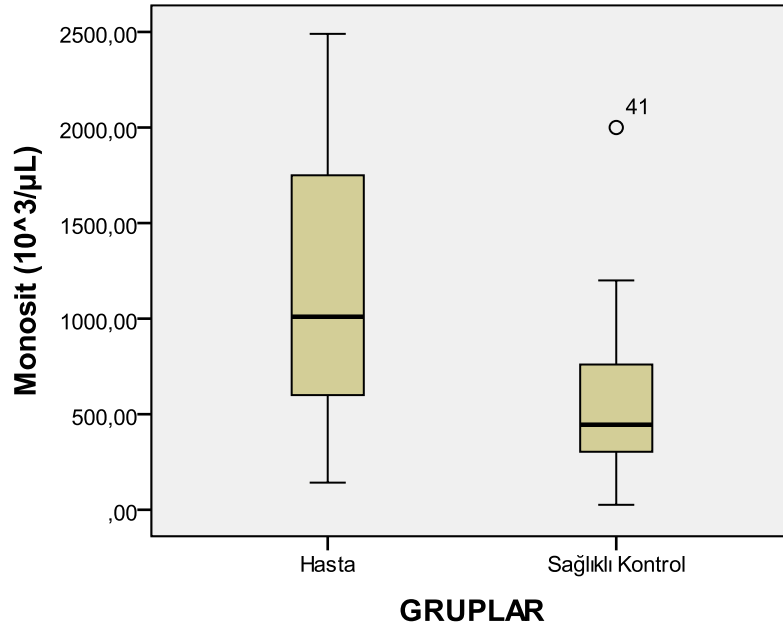


Şekil 10. Hasta ve sağlıklı grupların RDW parametrelerinin karşılaştırılması





Şekil 11. Hasta ve sağlıklı grupların Lenf parametrelerinin karşılaştırılması



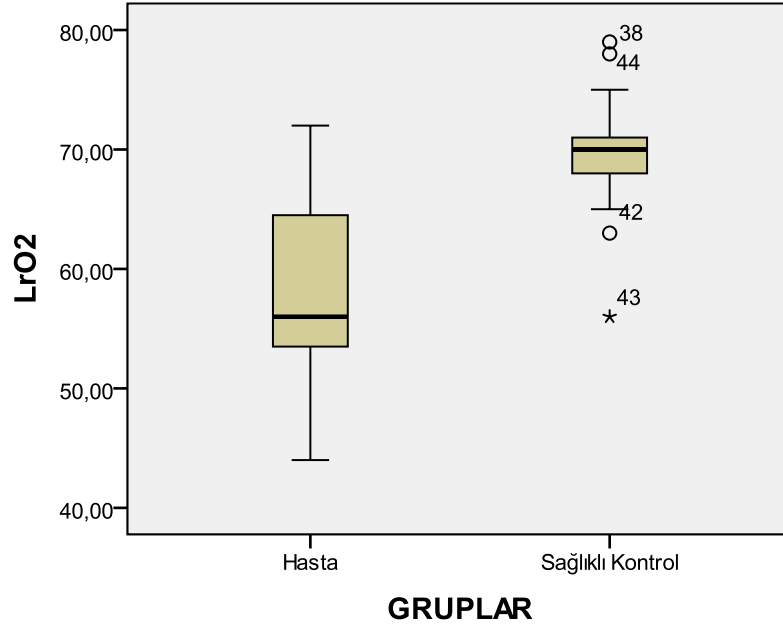
Şekil 12. Hasta ve sağlıklı grupların Monosit parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında serebral oksimetre ile tespit edilen sağ ve sol yarımküre beyin oksijenizasyonları arasında ileri derece anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,01$ ) (Tablo 8).

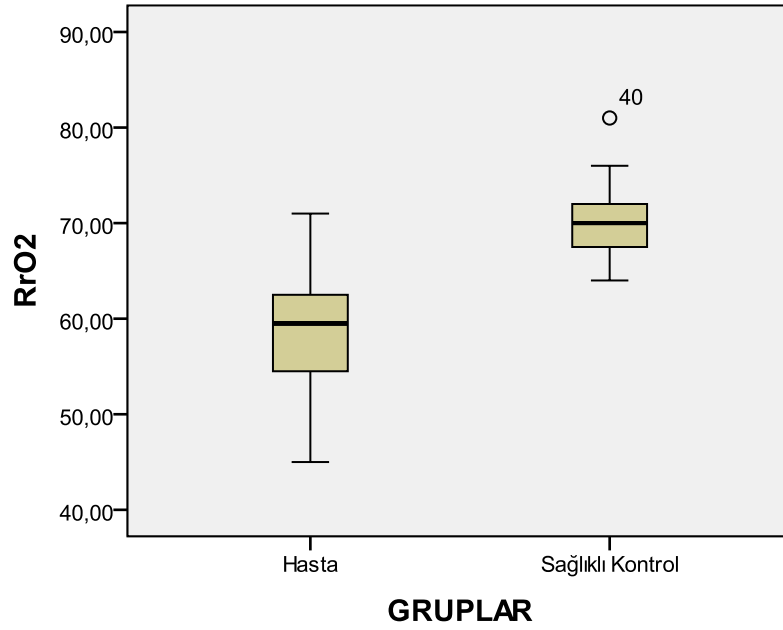
**Tablo 8.** Hasta ve kontrol grubunun serebral oksimetre değerleri karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	P*
LrO <sub>2</sub>	Ortanca	56	70	0,0001
	En küçük	44	56	
	En büyük	72	79	
RrO <sub>2</sub>	Ortanca	59,5	70	0,0001
	En küçük	45	66	
	En büyük	71	76	

\* Mann-Whitney U testi



**Şekil 13.** Hasta ve sağlıklı grupların LrO<sub>2</sub> parametrelerinin karşılaştırılması



**Şekil 14.** Hasta ve sağlıklı grupların RrO<sub>2</sub> parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında TKD ile tespit edilen sağ ve sol akım hızlarında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubunun TKD ile bakılan akım hızı ölçümlerinin karşılaştırması

		<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p*</b>
		<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	
<b>TKDsağ</b>	Akım hızı<170 cm/sn	22	23	0,185
	Akım hızı:170-199 cm/sn	1	0	
	Akım hızı≥200 cm/sn	1	0	
<b>TKDsol</b>	Akım hızı<170 cm/sn	20	23	0,059
	Akım hızı:170-199 cm/sn	2	0	
	Akım hızı≥200 cm/sn	2	0	

\* Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda sağ ve sol SO değerlerinin cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta grubunda SO değerlerinin cinsiyet ile arasındaki ilişki

	<b>Kız</b>	<b>Erkek</b>	<b>P*</b>
<b>LrO<sub>2</sub></b>	Ortanca:54	Ortanca:58,5	0,407
<b>RrO<sub>2</sub></b>	Ortanca:57,5	Ortanca:60	0,407

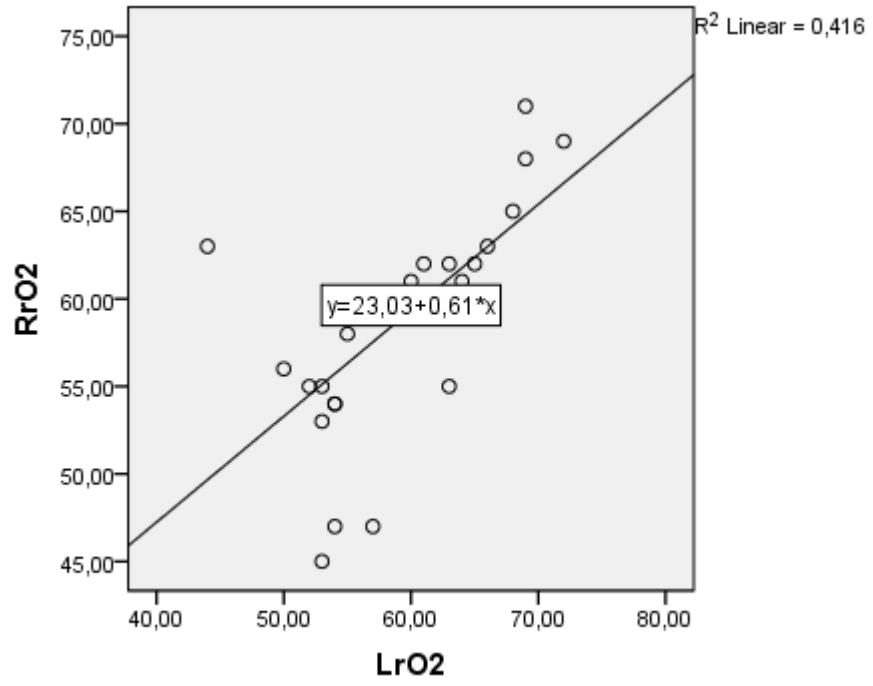
\* Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda ölçülen sağ ve sol SO değerleri arasında pozitif korelasyon vardı ( $r:0,645$ ). Sağ SO değerinin Htc ve RDW ile arasında anlamlı bir ilişki varken; yaş, TKDsağ ve diğer hematolojik parametreler ile arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 11).

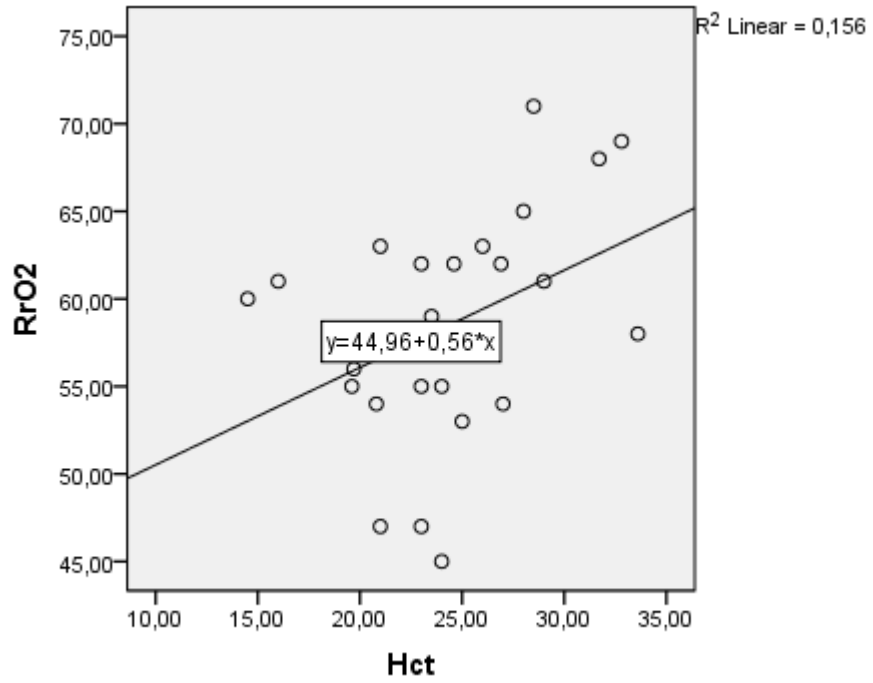
**Tablo 11.** Hasta grubunda sağ SO değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki

	<b>P*</b>	<b>r</b>
<b>Yaş</b>	0,563	0,124
<b>LrO<sub>2</sub></b>	<b>0,001</b>	<b>0,645</b>
<b>TKDsağ</b>	0,197	-0,252
<b>HbS</b>	0,93	0,05
<b>HbF</b>	0,789	-0,039
<b>RBC</b>	0,258	0,252
<b>Hct</b>	<b>0,043</b>	<b>0,395</b>
<b>MCV</b>	0,616	-0,016
<b>RDW</b>	<b>0,009</b>	<b>-0,541</b>
<b>Wbc</b>	0,162	-0,322
<b>Neu</b>	0,213	-0,275
<b>Lenf</b>	0,058	-0,436
<b>Plt</b>	0,963	-0,010

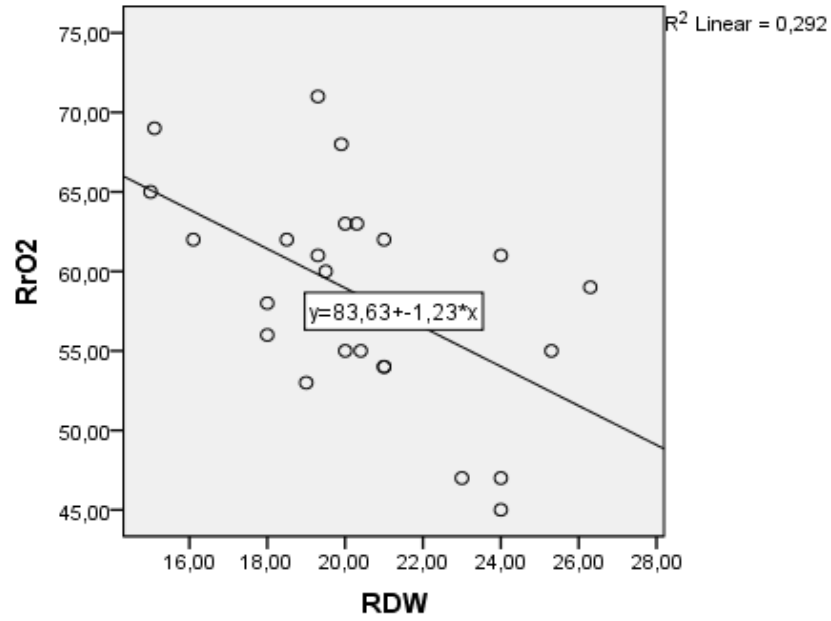
\*Pearson Korelasyon testi



Şekil 15. Hasta grubunda RrO<sub>2</sub> ve LrO<sub>2</sub> arasındaki ilişki



Şekil 16. Hasta grubunda RrO<sub>2</sub> ve Hct arasındaki ilişki



Şekil 17. Hasta grubunda RrO<sub>2</sub> ve RDW arasındaki ilişki

Hasta grubunda sol SO değeri ile yaş, TKD sol ve hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hasta grubunda sol SO değerinin diğer parametreler ile ilişkisi

	<b>P*</b>	<b>r</b>
<b>Yaş</b>	0,528	0,135
<b>TKDsol</b>	0,172	-0,301
<b>HbS</b>	0,783	-0,059
<b>HbF</b>	0,834	0,045
<b>RBC</b>	0,151	0,252
<b>Htc</b>	0,071	0,395
<b>MCV</b>	0,55	-0,016
<b>RDW</b>	0,129	-0,541
<b>Wbc</b>	0,439	-0,322
<b>Neu</b>	0,671	-0,275
<b>Lenf</b>	0,069	-0,406
<b>Plt</b>	0,739	-0,034

\*Pearson Korelasyon testi

Kontrol grubunda sağ ve sol serebral oksimetre değerlerinin cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 13).

**Tablo 13.** Kontrol grubunda SO değerlerinin cinsiyet ile arasındaki ilişki

	<b>Kız</b>	<b>Erkek</b>	<b>P*</b>
<b>LrO<sub>2</sub></b>	Ortanca:69	Ortanca:70	0,145
<b>RrO<sub>2</sub></b>	Ortanca:70	Ortanca:69	0,576

\*Mann-Whitney U testi

Kontrol grubunda sağ serebral oksimetre değeri ile yaş, TKD sol ve hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14.** Kontrol grubunda sağ SO değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki

	<b>P*</b>
<b>Yaş</b>	0,530
<b>LrO<sub>2</sub></b>	0,935
<b>TKDsag</b>	0,286
<b>RBC</b>	0,406
<b>Htc</b>	0,188
<b>MCV</b>	0,389
<b>RDW</b>	0,887
<b>Wbc</b>	0,258
<b>Neu</b>	0,317
<b>Lenf</b>	0,958
<b>Plt</b>	0,333

\*Pearson Korelasyon test

Kontrol grubunda sol SO değeri ile yaş, TKD sol ve hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 15).

**Tablo 15.** Kontrol grubunda sol SO değerinin diğer parametreler ile arasındaki ilişki

	<b>P*</b>
<b>Yaş</b>	0,465
<b>TKDsol</b>	0,226
<b>RBC</b>	0,455
<b>Htc</b>	0,793
<b>MCV</b>	0,810
<b>RDW</b>	0,861
<b>Wbc</b>	0,890
<b>Neu</b>	0,505
<b>Lenf</b>	0,838
<b>Plt</b>	0,978

\*Pearson Korelasyon testi



## 5.TARTIŞMA

OHA'li çocuklar arasında en sık ölüm nedenleri arasında SVO'lar %12 sıklıkla dördüncü sıradadır. Çukurova Bölgesi'nde OHA'li hastalarda stroke sıklığı 25 yıllık izlemde 320 hastada %5 olarak bulunmuştur (65). MSS komplikasyonları; aşikar inme, geçici iskemik atak, sessiz serebral infarkt, nöropsikolojik test performansında azalma, azalmış okul başarısı şeklinde gelişebilir.

OHA'lı çocuklarda inme ciddi ama giderek önlenibilirliliği artan bir komplikasyondur. Çeşitli klinik ve laboratuvar yöntemler ile inmenin riski belirlenmeye çalışılmıştır fakat birçok HbSS'li çocukta risk belirlenmemektedir. TKD inme riski yüksek çocukları tanımlamak için bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır. TKD mükemmel bir yöntem değildir, birçok anormal TKD akım hızına sahip çocuk inme geçirmemiş, aynı şekilde az sayıda normal bir TKD hızına sahip çocuk inme geçirmiştir. Bu yöntemin TKD probunun ayarlanması, açının sabitlenmesindeki güçlükler gibi nedenlerle uygulayıcı bağımlı olması; kan basıncı, sıcaklık ve akut kan akım hızının sonuçlarda değişiklikler oluşturabiliyor olması gibi dezavantajları olmaktadır. Bu nedenlerle inmenin riskini belirlemede ek tarama araçlarına hala ihtiyaç vardır (110).

OHA'de bazı bilinen ve şüphelenilen faktörlerin kombinasyonu sonucu Hb desaturasyonu gelişir. Bu faktörler, Hb disosiasyon eğrisinin sağa kayması, kronik anemi, orak Hb'nin fizyokimyasal özellikleri, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, olası kardiyopulmoner şantlar ve farklı dishemoglobinlerin varlığıdır. Henüz nedensel bir bağ kurulamamasına rağmen, Hb desaturasyonu arterial oksijen içeriğini azaltarak ve beyne sunulan total oksijen miktarını sınırlayarak inmeye predispozisyon oluşturabilir.

NIRS, beyinde Hb saturasyonunu ölçmek için kullanılan non-invaziv bir yakın kızıl ötesi spektroskopik tekniğidir. Hem nöronal hem de hemodinamik

aktiviteyi görüntüleyebilme, pratik durumlara adapte edilebilme, taşınabilme elektrofizyolojik, nöromagnetik ve MR görüntüleme metodları gibi diğer tekniklerle kombine edilebilme gibi çok sayıda avantajı vardır. Kullanımı kolaydır, farklı sıcaklık, perfüzyon, saturasyon ve pH aralıklarında güvenilirdir.

Noninvaziv transkraniyal oksimetre ile ölçülebilen serebral dokudaki desature hemoglobin, iskemik yaralanmaların hassas bir belirteçidir (5). Literatürde OHA'lı hastalarda yapılan SO çalışmaları oldukça sınırlıdır. Bizim hipotezimiz SO ile ölçülen serebral dokudaki desature hemoglobinin inme riskini belirleyen bir belirteç olduğu, serebral desaturasyonun düşük Hb konsantrasyonu, artmış yaş ve anormal TKD akım hızı gibi değişkenler ile de ilişkili olabileceği idi.

Çalışmamızda öncelikle kontrol ve hasta grubunun hematolojik verilerine ait değerler istatistiksel olarak kıyaslandı ve hasta grubunun RBC, Hb, Hct değerleri anlamlı olarak daha düşük; Wbc, Plt, RDW, Wbc alt gruplarından monosit ve lenfosit değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vinchinsky ve ark.'nın 12 OHA merkezinde 2004-2008 yılları arasında yapılmış 4 yıllık çalışmasında 160 OHA hasta grubu ve 52 kontrol grubu arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde Hb, Hct, Wbc, Plt değerleri arasında anlamlı fark vardı. Hb hasta grupta daha düşük, Wbc ve Plt hasta grupta daha yüksekti (111). Fransa'da yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada, 5-15 yaş arası HbSS'li strok öyküsü olan veya sessiz stroklar geçirdiği saptanan ve bozulmuş kognitif fonksiyonlar gözlemlenen hastalarda düşük Hct ve yüksek Plt sayısı ( $>500 \times 10^9$ ) saptanmış ve kognitif yetmezlik için bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (66).

Çalışmamızda Rais-Bahrami'nin çalışmasında olduğu gibi hem hasta hem de sağlıklı grupta ölçülen sağ ve sol serebral oksimetre değerleri benzerdi. Rais-Bahrami ve ark.'nın da çalışmasında beynin her iki yarımküresindeki serebral oksijen saturasyon (rSO<sub>2</sub>) değerlerinin ölçümünün benzer çıktığı gösterilmiştir (105).

Yaptığımız çalışmada OHA'lı hastaların sağ ve sol yarımküre beyin oksijen saturasyonu sağlıklı grubun sağ ve sol yarımküre doku oksijen saturasyonlarına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Nahavandi ve arkadaşlarının 2004 yılında 27 OHA'lı çocuk ve 19 kontrol grubunda NIRS ile yaptığı çalışmada OHA'lı hasta

grubunda ortalama oksijen saturasyonu anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır (112). Bush ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı çalışmada 15 OHA'lı hasta grubu ve 12 sağlıklı kontrol grubunun NIRS ölçümleri karşılaştırılmış ve hastaların serebral doku indeksi daha düşük bulmuşlar (113). Quinn ve Downling'in çalışmasında OHA'lı çocukların %75'inde SO ölçümleri normal referans aralığından düşük çıkmıştır (114). Nahavandi ve arkadaşlarının 2009 yılında 9 hasta ile yaptığı bir başka çalışmada OHA'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında NIRS ölçümleri benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızla uyuşamayan bu sonuç muhtemelen bu çalışmanın yetersiz hasta sayısından kaynaklanmaktadır. Raj ve arkadaşlarının herhangi bir tedavi görmeyen OHA'lı 25 hasta, kronik transfüzyon programında olan OHA'lı 16 hasta ve 35 sağlıklı çocuktan oluşan 3 grupta yaptığı çalışmada NIRS ile ölçülen beyin doku oksijenizasyonu tedavi almayan grupta en düşük iken, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda en yüksekti. NIRS değerlerinin kronik transfüzyon programındaki hastalarda, tedavi almayan gruptan yüksek olması bir bakıma kronik transfüzyon tedavisinin etkinliğini de ortaya koyabilmektedir (115).

Çalışmamızda sağ SO değeri ile Hct arasında doğru orantılı bir ilişki tespit edildi. Htc değeri artışlarında sağ serebral oksimetre değerlerinin artmış olduğu tespit edildi. Sol serebral oksimetre değeri ile Htc değeri arasında bir ilişki saptanamadı. Nahavandi ve arkadaşlarının çalışmasında SO değerlerinin Hb ve Hct değerleri ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalar arasından basit transfüzyon alan OHA'lı 7 hastada serebral oksijen saturasyonu ortalama %32'den %45'e yükselmiştir (112). Kato'nun derlemesinde aneminin düşük serebral oksijenizasyon ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirtilmiş olup kan transfüzyonu ile aneminin iyileştirilmesinin SO değerlerinde hızlı artış sağladığı kaydedilmiştir (114). Quinn ve Downling'in çalışmasında HbSS/S $\beta^0$  lı anemi hastaları ile orak hücre dışı anemisi olan hastalar kıyaslandığında serebral oksimetre değerleri HbSS/S $\beta^0$  lı hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu durum bize serebral deoksijenizasyonun sadece anemi ile değil oraklaşma ve OHA'nin diğer patofizyolojik değişiklikleri (vaskülopati, mikrovasküler vazooklüzyon, bozulmuş serebral otoregülasyon ve değişmiş Hb oksijen affinitesi) ile de yakın ilişkili olduğunu gösterebilir (5). Nahavandi ve ark.'nın 2006'da yaptığı farklı bir çalışmada,

OHA'lı ve moyamoya sendromlu (mms) 18 yaşındaki erkek hastada serebral oksijen saturasyonu ölçülmüş sonrasında exchange transfüzyon yapılmış ve tekrar beyin doku oksijenizasyon ölçümü yapılmış. Exchange transfüzyon sonrasında total Hb konsantrasyonu %2 artmış, HbAA %80 artmış, orak Hb %12 azalmış, serebral oksijen saturasyonu %12 artmıştır. Bu hastada transfüzyon ile oraklaşmış hücre sayısının ve aneminin azaltılması serebral oksijenizasyonu artırmış görünmektedir (116). Bush ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı benzer çalışmada serebral oksijen indeksi ile Hb düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş. Hb düzeyi arttıkça NIRS değerlerinde de artış saptanmış. Total oksijen indeksinin total Hb'ne güçlü bağımlılığı, total Hb'nin OHA hastalarında mikrovasküler hastalıkların yeni bir belirteci olarak kabul edilebileceğini düşündürüyor (113).

Yaptığımız çalışmada her iki grupta sağ ve sol SO değerlerini HbS, HbF, RBC, Htc, MCV, RDW, Wbc, lenfosit ve Plt değerleri ile karşılaştırdık. Sol SO değerlerinin her iki grupta herhangi bir hematolojik parametre ile arasında korelasyon bulunmazken, sağ serebral oksimetre değerleri ile RDW arasında hasta grupta bir korelasyon vardı. Hastaların RDW değerleri azaldıkça sağ oksimetre değerinin arttığı görüldü. Bush ve ark.'nın OHA'lı hastalarda NIRS ölçümleri yaptığı çalışmada, NIRS sonuçları hastaların Wbc değerleri ile karşılaştırılmıştır ve çalışmamıza benzer şekilde bir korelasyon saptanamamıştır (113).

Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol serebral oksimetre değerlerinin cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki yoktu fakat Quinn ve arkadaşlarının kohort çalışmasında sağ taraf oksimetre değerlerinin kızlarda daha yüksek bulunduğu kaydedilmiştir (5). Vinchinsky ve ark.'nın nörolojik olarak asemptomatik OHA'lı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda nörofizyolojik fonksiyonları ve nörogörüntüleme bulgularını karşılaştıran ve ölçüm testleri olarak WAIS-III performans IQ testlerinin yapıldığı çalışmada performans IQ skoru ile cinsiyet arasında bir korelasyon gösterilmemiştir (111).

Bizim çalışmamızda sağ ve sol serebral oksimetre değerlerinin her iki grupta yaş ile korelasyonu bulunmadı. Quinn ve Downling'in HbSS/S $\beta$ <sup>0</sup>'lı ve HbSC/HbS $\beta$ <sup>+</sup>'lı 149 hastada yaptığı çalışmada HbSS/S $\beta$ <sup>0</sup>'lı grupta yaş arttıkça

oksimetre değerleri anlamlı olarak azalmakta iken HbSC/HbS $\beta^{+}$ 'lı grupta yaş ile oksimetre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Vinchinsky ve ark.'nın 2010 yılında yayınladığı OHA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında IQ testleri kullanarak nörokognitif karşılaştırma yaptıkları çalışmada yaş arttıķa nörokognitif fonksiyonlarda azalma saptanmış (111). Bush ve ark.'nın 15 OHA hasta ve 12 sağlıklı kontrol gruplarında NIRS lm yaptığı çalışmada serebral doku oksijen indeksi ile yaş arasında bir korelasyon saptanamamıştır (113).

1990'ların başlarında Adams ve arkadaşları, TKD ile intraserebral arterlerde akım hızlarını saptamış ve OHH'lı çocuklarda bu akım hızları, normal çocuklarınkine göre daha büyük bulunmuş, stenotik damarların varlığında daha da arttığı belirtilmiştir (3). Yıllar süren STOP alışmalarında HbSS'li çocuklarda artmış bir hız olduğu teyit edilmiş ve bu çalışmalar sonucunda strok riskini belirlemek amacı ile TKD'in klinik kullanımına başlanmıştır. Valadi ve ark.'nın 2012 yılında erişkin yaştaki 112 OHA'li hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubunda TKD'in erişkin yaşta kullanım yararlılığını araştırmak amacı ile yaptığı TKD sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada, hasta grubunda TKD ile ölçülen serebral kan akım hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. OHA'li hasta erişkinler OHA'li hasta çocuklar ile de karşılaştırılmış, OHA'li hasta erişkinlerin TKD sonuçları OHA'li çocuklara göre daha düşük; erişkin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş. Çalışmaya alınan tüm hasta erişkinlerin TKD sonuçları 200'den dşkmş bu nedenle TKD'in erişkin yaşta kullanımı pek anlamlı bulunmamış (117). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların TKD sonuçları; normal, orta riskli ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı ve sağlıklı grubun normal llen TKD sonuçları karşılaştırıldı. Bu iki grubun TKD sonuçları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bir fark tespit edilememesi çalışmamıza alınan olgu sayısının kısıtlılığından kaynaklanmış olabilir fakat alışmamızda NIRS lmlerinin 2 grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark göstermesi serebral doku Hb desaturasyonun iskemik yaralanmaların daha hassas bir belirteci olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda sağ ve sol oksimetre değerlerinin TKD akım hızları ile korelasyonu araştırıldı ve bir korelasyon saptanamadı. Dallas'ta 2012 yılında yapılan çalışmada sağ ve sol oksimetre değerlerinin tüm serebral damarlardaki (sağ ve sol

orta serebral arterler, sağ ve sol anterior serebral arterler, sağ ve sol distal internal karotid arterler ve vertebrobaziller sistem) TKD akım hızları ile korelasyon olup olmadığına bakılmış olup değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5). Vernieri ve ark.'nın 1999'da monohemisferik lezyonu olan 2 hastada NIRS ve TKD ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmada sağlıklı, lezyon olmayan hemisferde NIRS yanıtında artış bulunurken TKD'de her iki hemisferde hiperkapniye sekonder kan akım hızında artış olmuştur. Bu çalışmaya göre TKD daha çok orta serebral arterdeki akımı incelerken, NIRS kortikal arterioller ve kapiller akım modifikasyonlarına daha duyarlıdır ve bu iki metod güzel entegre olmaktadır (118). Adam ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmada hasta ve kontrol grubunun NIRS değerleri yani serebral doku oksijen indeksi ile serebral kan akımı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (113).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsedecek olursak; bölümümüzce takipli olan hastalar genellikle sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalardı. Hastaları çalışmaya dahil etme kriterleri arasında hastanın HbSS olması ve son 3 aydır transfüzyon almamış olması hasta sayısında kısıtlılık yaratmıştır. Pilot çalışma yapılarak sonuçları ileri düzeyde anlamlı olacak şekilde örneklem sayısı belirlendi ve bu nedenle çalışmaya dahil edilen olgu sayısı arttırılamadı. Literatürde bu konudaki çalışmaların az sayıda olması sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile karşılaştırılmasına kısıtlılık getirmiştir.

Sonuç olarak OHA'nin sıklıkla görüldüğü Türkiye'de ilk kez gerçekleştirilen bu çalışmamızda OHA'lı hasta çocuklarda sağlıklı çocuklara göre beyin dokuda daha az oksijenizasyon saptadık. Bu bulgu OHA'de non-invaziv ve hızlı bir yöntem olan NIRS'ın hem beynin O<sub>2</sub> saturasyonunu hem de tedavilerden sonra tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılacak bir yöntem olabileceğini destekler. Çalışmamızda iki grup arasında NIRS sonuçlarının ileri derece anlamlı olması buna karşın klinikte rutin kullanımı olan TKD sonuçlarının iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemesi oksimetre ile tespiti yapılan serebral doku Hb desaturasyonun iskemik yaralanmaların daha hassas bir belirteci olabileceğini gösterebilir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Orak hücre anemisinde daha önce bakılmamış bir parametre olan beyin doku oksijen saturasyonu ölçülmüş ve sonuçlar sağlıklı kontrollerin ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Yine her iki grupta transkraniyal doppler ile beyin kan akım hızları ölçülmüş ve birbiri ile karşılaştırılmış, hastalara ait serebral oksimetre değerlerinin yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, hematolojik parametreler ve transkraniyal doppler sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamız, serebral desature hemogloninin yol açtığı OHA'de sık görülen iskemik yaralanma ve SSS'nin diğer komplikasyonları riskine ışık tutacak orijinal bir çalışmadır. Desature Hb'nin gerçekleşen patofizyolojik olaylar sonucunda iskemik yaralanmalarla yakın ilişkisi olması ve çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde NIRS ölçümlerinin, OHA'li hastalarda serebral deoksijenizasyon varlığını göstermesi serebral oksimetre sonuçlarının strok riskine yön verici etkisinin OHA hastalarında da söz konusu olduğu sonucuna vardık. OHA'da meydana gelen SSS komplikasyonlarının önlenmesinde, yeni bir parametre olan serebral doku oksijen indeksinin SSS komplikasyonlarına spesifikliğin hala bir tartışma alanı olması ve bu konudaki çalışmaların kısıtlılığı serebral oksimetre ile orak hücre komplikasyonları arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Kılınç Y. Orak hücre anemisinde inme, 5.Uluslararası talasemi yaz okulu, Nisan 2006.
2. Antmen B. Orak hücre anemisi. Türk pediatri arşivi 2009;44(özel sayı):39-42.
3. Adams RJ, Nichols III FT, Aaslid R, McKie VC, McKie K, Carl E, et al. Cerebral vessel stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial Doppler. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1990;12(3):277-82.
4. Quinn CT, Sargent JW. Daytime steady-state haemoglobin desaturation is a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anaemia. *British journal of haematology*. 2008;140(3):336-9.
5. Quinn CT, Dowling MM. Cerebral tissue hemoglobin saturation in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):881-7.
6. Hartwell SK, Srisawang B, Kongtawelert P, Christian GD, Grudpan K. Review on screening and analysis techniques for hemoglobin variants and thalassemia. *Talanta*. 2005;65(5):1149-61. Epub 2008/10/31.
7. Sjolín L. 3D-structural elucidation of biologically important macromolecules. *Drug design and discovery*. 1993;9(3-4):261-76. Epub 1993/01/01.
8. Kosmachevskaia OV, Topunov AF. [Hemoglobins: diversity of structures and functions]. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 2009;45(6):627-53.
9. Beuzard Y, Vainchenker W, Testa U, Dubart A, Monplaisir N, Breton-Gorius J, et al. Fetal to adult hemoglobin switch in cultures of early erythroid precursors from human fetuses and neonates. *American journal of hematology*. 1979;7(3):207-18. Epub 1979/01/01.
10. Murayama M. Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clinical chemistry*. 1967;13(7):578-88. Epub 1967/07/01.
11. Perutz MF. Structure and function of hemoglobin. *Harvey lectures*. 1969;63:213-61. Epub 1969/01/01.



12. Huisman THJ, Carver MF, Efremov G. A syllabus of human hemoglobin variants (1996): Sickle Cell Anemia Foundation; 1996.
13. Bunn HF, Forget BG, Ranney HM. Hemoglobinopathies. Major problems in internal medicine. 1976;12:1-291.
14. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. The Yale journal of biology and medicine. 2001;74(3):179.
15. Edelstein SJ. Structure of the fibers of hemoglobin S. Texas reports on biology and medicine. 1980;40:221-32. Epub 1980/01/01.
16. Kho AN, Hui S, Kesterson JG, McDonald CJ. Which observations from the complete blood cell count predict mortality for hospitalized patients? Journal of Hospital Medicine. 2007;2(1):5-12.
17. Bain BJ. Sickle cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassaemias. Haemoglobinopathy Diagnosis. 2006:139-89.
18. Adeloye A. Some early Nigerian doctors and their contribution to modern medicine in West Africa. Medical history. 1974;18(3):275-93. Epub 1974/07/01.
19. Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. Science. 1949;110(2865):543-8. Epub 1949/11/25.
20. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. Nature. 1957;180(4581):326-8. Epub 1957/08/17.
21. "Kaya A. Prematüre, Asfiktik ve Sağlıklı Yenidoğanlarda Serebral Oksimetre ve Pulse Oksimetre Değerlerinin Karşılaştırması, Uzmanlık Tezi, 2009."
22. Canatan D, Kose M, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Public Health Genomics. 2006;9(2):124-6.
23. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization. 2008;86(6):480-7. Epub 2008/06/24.

24. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(9):a011692. Epub 2012/09/07.
25. Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, Alexander ND, Kortok M, Snow RW, et al. Sickle cell trait and the risk of Plasmodium falciparum malaria and other childhood diseases. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(1):178-86. Epub 2005/06/09.
26. Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yuregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al. Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *British journal of haematology*. 1986;64(1):45-55. Epub 1986/09/01.
27. Antmen B. Orak hücre anemisi. *Türk pediatri arşivi* 2009;44(özel sayı):39-42.
28. Neel JV. The Inheritance of Sickle Cell Anemia. *Science*. 1949;110(2846):64-6. Epub 1949/07/15.
29. Hunt JA, Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. II. The chymotryptic digestion of the trypsin-resistant core of haemoglobins A and S. *Biochimica et biophysica acta*. 1958;28(3):546-9. Epub 1958/06/01.
30. Schroeder WA, Kay LM, Wells IC, Gerke C, Moss J. Amino acid composition of hemoglobins of normal Negroes and sickle-cell anemics. *The Journal of biological chemistry*. 1950;187(1):221-40. Epub 1950/11/01.
31. Wang WC. Sickle Cell Anemia and Other Sickling Syndromes. 12th ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*, ed. FJ Greer JP, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 1039-83.
32. Richard RE. The management of sickle cell pain. *Current pain and headache reports*. 2009;13(4):295-7. Epub 2009/07/10.
33. Berkowitz LR, Orringer EP. Passive sodium and potassium movements in sickle erythrocytes. *The American journal of physiology*. 1985;249(3 Pt 1):C208-14. Epub 1985/09/01.
34. Bookchin RM, Lew VL. Sickle red cell dehydration: mechanisms and interventions.

- Current opinion in hematology. 2002;9(2):107-10. Epub 2002/02/15.
35. Asakura T, Mayberry J. Relationship between morphologic characteristics of sickle cells and method of deoxygenation. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1984;104(6):987-94. Epub 1984/12/01.
  36. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(3):411-20. Epub 2000/08/10.
  37. Shartava A, Korn W, Shah AK, Goodman SR. Irreversibly sickled cell beta-actin: defective filament formation. *American journal of hematology*. 1997;55(2):97-103. Epub 1997/06/01.
  38. Çelmeli G. OHA'de Hemolizin Plazma Oksidasyonuna ve Nitrik Oksit Metabolizmasına Etkileri, Uzmanlık Tezi, 2013.
  39. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı XXXII.Ulusal Hematoloji Kongresi Kasım 2006.
  40. Charles T.Quinn *Orak Hücre Anemi* Rudolph Pediatri 22. Baskı 2013 cilt:2.
  41. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth Edition ed. Hemoglobinopathies, ed. JL Kwiatkowski 2011: Elsevier.
  42. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1996;10(6):1221-39. Epub 1996/12/01.
  43. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2005;129(4):482-90. Epub 2005/05/10.
  44. Epstein FH, Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(11):762-9.
  45. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *The New England journal of medicine*. 1994;330(23):1639-44. Epub 1994/06/09.
  46. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al.

- Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. The New England journal of medicine. 2000;342(25):1855-65. Epub 2000/06/22.
47. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. The journal of sexual medicine. 2012;9(1):70-8. Epub 2011/05/11.
  48. Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. Jornal de pediatria. 2009;85(2):163-9. Epub 2009/03/26.
  49. Borsato ML, Bruniera P, Cusato MP, Spewien KE, Durigon EL, Toporovski J. [Aplastic crisis in sickle cell anemia induced by parvovirus B19]. Jornal de pediatria. 2000;76(6):458-60. Epub 2003/12/04. Crise aplastica da anemia falciforme condicionada pelo parvovirus B19.
  50. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. BMJ (Clinical research ed). 2003;327(7424):1151-5. Epub 2003/11/15.
  51. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(13):1123-33. Epub 2012/03/24.
  52. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. Thorax. 2004;59(1):67-70. Epub 2003/12/25.
  53. Lane PA. The spleen in children. Current opinion in pediatrics. 1995;7(1):36-41. Epub 1995/02/01.
  54. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(6):483-9; quiz e70. Epub 2010/03/11.
  55. Cacciola E, Musso R, Giustolisi R, Alessi M. Blood hypercoagulability as a risk factor for leg ulcers in sickle cell disease. Blood. 1990;75(12):2467-8. Epub 1990/06/15.

56. Ünal S. Orak hücreli anemide komplikasyonlara yaklaşım, 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu Nisan 2008.
57. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1995;86(2):776-83. Epub 1995/07/15.
58. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):362-6. Epub 2000/08/02.
59. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2003; 93-100.
60. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(2):201-6. Epub 1985/08/01.
61. Inati A. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood reviews*. 2009;23 Suppl 1:S9-13. Epub 2010/02/02.
62. Lawson SE, Oakley S, Smith NA, Bareford D. Red cell exchange in sickle cell disease. *Clinical and laboratory haematology*. 1999;21(2):99-102. Epub 1999/05/26.
63. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2006:48-53. Epub 2006/11/25.
64. Çetinkaya D. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007.
65. Kılınc Y. Orak hücre anemisinde inme, 5.Uluslararası talasemi yaz okulu, Nisan 2006.
66. Wang WC. Central nervous system complications of sickle cell disease in children: an overview. *Child Neuropsychology*. 2007;13(2):103-19.

67. Pavlakis SG, Bello J, Prohovnik I, Sutton M, Ince C, Mohr JP, et al. Brain infarction in sickle cell anemia: magnetic resonance imaging correlates. *Annals of neurology*. 1988;23(2):125-30. Epub 1988/02/01.
68. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *The American journal of medicine*. 1978;65(3):461-71.
69. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 1996;17(5):965-72.
70. Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. *Annals of neurology*. 1986;20(6):684-90.
71. Hillery CA, Panepinto JA. Pathophysiology of stroke in sickle cell disease. *Microcirculation*. 2004;11(2):195-208.
72. Kaul DK, Liu XD, Fabry ME, Nagel RL. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in transgenic sickle mouse. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(6):H1799-806. Epub 2000/06/14.
73. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
74. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002;99(9):3144-50.
75. Van Hoff J, Ritchey AK, Shaywitz BA. Intracranial hemorrhage in children with sickle cell disease. *American journal of diseases of children (1960)*. 1985;139(11):1120-3. Epub 1985/11/01.
76. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357(9269):1656-9. Epub 2001/06/27.

77. Hoppe C, Klitz W, Cheng S, Apple R, Steiner L, Robles L, et al. Gene interactions and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2004;103(6):2391-6.
78. Adams RJ, Kutlar A, McKie V, Carl E, Nichols FT, Liu JC, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *American journal of hematology*. 1994;45(4):279-82.
79. Hoppe C, Klitz W, Noble J, Vigil L, Vichinsky E, Styles L. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2003;101(7):2865-9.
80. VI JGT, Tang DC, Savage SA, Leitman SF, Heller SI, Serjeant GR, et al. Variants in the VCAM1 gene and risk for symptomatic stroke in sickle cell disease. *Blood*. 2002;100(13):4303-9.
81. Hindmarsh P, Brozovic M, Brook C, Davies S. Incidence of overt and covert neurological damage in children with sickle cell disease. *Postgraduate medical journal*. 1987;63(743):751-3.
82. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. *Pediatrics*. 1999;103(3):640-5.
83. Brown RT, Davis PC, Lambert R, Hsu L, Hopkins K, Eckman J. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Psychology*. 2000;25(7):503-13.
84. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(3):391-7.
85. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(3):385-90.
86. Prengler M, Pavlakis SG, Boyd S, Connelly A, Calamante F, Chong W, et al. Sickle

- cell disease: ischemia and seizures. *Annals of neurology*. 2005;58(2):290-302.
87. Liu JE, Gzesh DJ, Ballas SK. The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *Journal of the neurological sciences*. 1994;123(1):6-10.
  88. Palermo TM, Platt-Houston C, Kiska RE, Berman B. Headache symptoms in pediatric sickle cell patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2005;27(8):420.
  89. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003;101(2):415-9.
  90. Bakhshi S, Sarnaik S, Becker C, Shurney W, Nigro M, Savaşan S. Acute encephalopathy with parvovirus B19 infection in sickle cell disease. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(6):541-2.
  91. Schatz J, Brown R, Pascual J, Hsu L, DeBaun M. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001;56(8):1109-11.
  92. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-52.
  93. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(3):348-54.
  94. Şaşmaz İ. Orak hücre anemisinde transfüzyon seçenekleri ve şelasyon 5.Uluslararası talasemi yaz okulu Nisan 2006.
  95. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(3):346-52.



96. Vermynen C. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood reviews*. 2003;17(3):163-6.
97. Asil T. Transcranial Doppler Examination and Its Clinical Usage. *Balkan Medical Journal*. 2002;2002(3).
98. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang D-L, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(9):605-10.
99. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):5-11.
100. Adams R, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2769-78.
101. Ünal S. Orak hücre anemisinin izlem ve tedavisi, Kasım 2011 Talasemi okulu Ankara.
102. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264-7. Epub 1977/12/23.
103. Owen-Reece H, Smith M, Elwell C, Goldstone J. Near infrared spectroscopy. *British journal of anaesthesia*. 1999;82:418-26.
104. Benni PB, Chen B, Dykes FD, Wagoner SF, Heard M, Tanner AJ, et al. Validation of the Cas Neonatal NIRS System by Monitoring VV-ECMO Patients. *Oxygen Transport to Tissue XXVI: Springer; 2005*. p. 195-201.
105. Rais-Bahrami K, Rivera O, Short B. Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter. *Journal of perinatology*. 2006;26(10):628-35.
106. McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JJ. Intracerebral

- penetration of infrared light: technical note. *Journal of neurosurgery*. 1992;76(2):315-8.
107. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EOR. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome *c* and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1988;933(1):184-92.
  108. Akpek EA. Kalp cerrahisinde serebral monitörizasyon.
  109. Taşkın G.A, Sağlıklı Yenidoğan Bebeklerde Doğumdan Sonraki İlk Beş Dakikada Nabız Oksimetre İle Serebral Oksimetre Değerlerinin Karşılaştırması, Uzmanlık Tezi, 2011.
  110. Quinn CT, Sargent JW. Daytime steady-state haemoglobin desaturation is a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anaemia. *British journal of haematology*. 2008;140(3):336-9. Epub 2007/11/29.
  111. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, Weiner MW, Rule RR, Truran D, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *Jama*. 2010;303(18):1823-31.
  112. Nahavandi M, Tavakkoli F, Hasan SP, Wyche MQ, Castro O. Cerebral oximetry in patients with sickle cell disease. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(2):143-8.
  113. Bush AM, Borzage M, Coates T, Wood JC, Choi S. Cerebral Blood Flow and Metabolic Correlates of Near Infrared Spectroscopy in Patients with Sickle Cell Disease. *Blood*. 2014;124(21):1386-.
  114. Kato GJ. Anemia, age, desaturation, and impaired neurocognition in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):773-4.
  115. Raj A, Bertolone SJ, Mangold S, Edmonds HL, Jr. Assessment of cerebral tissue oxygenation in patients with sickle cell disease: effect of transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(5):279-83.
  116. Nahavandi M, Tavakkoli F, Wyche MQ, Truoth AJ, Tavakoli N, Perlin E. Effect of transfusion on cerebral oxygenation, flow velocity in a patient with sickle cell

anemia and Moyamoya disease: a case report. *Hematology*. 2006;11(5):381-3.

117. Valadi N, Silva G, Bowman L, Ramsingh D, Vicari P, Massaro A, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology*. 2006;67(4):572-4.
118. Vernieri F, Rosato N, Pauri F, Tibuzzi F, Passarelli F, Rossini PM. Near infrared spectroscopy and transcranial Doppler in monohemispheric stroke. *Eur Neurol*. 1999;41(3):159-62.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 1985’de Hatay’ın Antakya ilçesinde dünyaya geldi. İlkokulu Gümüşgöze ilköğretim okulunda okudu. Ortaokul eğitimini Fatih Sultan Mehmet Ortaokulunda, lise eğitimini Osman Ötken Anadolu Lisesinde tamamladı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004 yılında tıp eğitimine başladı. Tıp fakültesinden Temmuz 2010’da mezun oldu ve Ekim 2010’da Giresun’un Görele ilçesi devlet hastanesinde 5 ay süre ile mecburi hizmet görevini yerine getirdi. Ağustos 2011’de Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları’nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen pediatri asistanı olarak görevine devam etmektedir.