



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOĞU AKDENİZ BÖLGESİ ORAK HÜCRE HASTALIĞI MORTALİTE
ÇALIŞMASI: 735 Hastanın Çok Merkezli Geriye Dönük Kohort Analizi**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin Karacaoğlu

Adana, 2015



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOĞU AKDENİZ BÖLGESİ ORAK HÜCRE HASTALIĞI MORTALİTE
ÇALIŞMASI: 735 Hastanın Çok Merkezli Geriye Dönük Kohort Analizi**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin Karacaoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Can Boğa

Adana, 2015

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum ve gelişim sürecinde bana yol gösterip, sabırla bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, destek olan Sayın Prof. Dr. Can Boğa'ya ve Hematoloji Bölüm sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Hakan Özdoğu'ya, İç Hastalıkları Anabilim dalı eski sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Özgür Özyılkan'a, eğitimimiz boyunca her fırsatta bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, yanımızda olan İç Hastalıkları Anabilim dalı sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Ayşegül Zümrüdal'a, İç Hastalıkları Anabilim dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel'e, Dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a ve Kurucu Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yılında eğitimimde büyük emeği olan ve tezim için katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hasan Kaya'ya ve tezim için bana destek veren Sayın Prof. Dr. Selma Ünal, Sayın Prof. Dr. Emel Gürkan, Sayın Uzm. Dr. Demircan Özbaltacı'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde her biriden çok şey öğrendiğim Başkent Hastanesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezinde görevli hocalarıma ve Merkez Müdürümüz Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca yanımda olan, tezim için de desteklerini esirgemeyen ve tez sürecini benimle yaşayan canım ailem; babam Bayram Kardaş, annem Sabiha Kardaş, kardeşim Berkan Kardaş ve eşim Can Karacaoğlu'na minnetle teşekkür ederim.

Dr. Pelin Karacaoğlu

ÖZET

Orak hücre hastalığı kronik hemolitik anemi ve doku hasarı ile seyreden dünyada sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Çalışmalar doku hasarının önlenmesi için hidroksiüre kullanımının gerekli olduğunu göstermiştir ancak yaşam süresini uzatmasıyla ilgili veriler açık değildir. Literatürde, orak hücre hastalığına bağlı ölüm bilgilerinin rapor edildiği çalışmalar vardır. Ancak ölümle ilişkili faktörleri ve yaşayan-ölen hastaların karşılaştırıldığını gösteren çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada Türkiye'nin Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan çok sayıda çocuk ve erişkin orak hücre hastasında, ölüm yaşı ve nedenleri ile ölüme etki eden faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 2005 ve 2015 yılları arasında orak hücre hastalığı tanısıyla izlenen toplam 102 çocuk ve 633 erişkin hastanın verileri çok merkezli geriye dönük kohort çalışması olarak araştırıldı.

Hastaların tanlarına göre dağılımını değerlendirildiğinde 735 hastanın % 66.9 'u homozigot hemoglobin S (Hb S) hastalığı, %17'si Hb S- β^0 talasemi, %15'i Hb S- β^+ talasemi % 1'i Hb S- α talasemi olgularını kapsadı. Kaybedilen hastaların 44 (% 6)'ü yetişkin, 1 (% 0.1)'i çocuk idi. Ortalama ölüm yaşı erkeklerde 34.1 ± 10 (18- 54) yaş, kadınlarda 40.1 ± 15 (17- 64) yaş, tümünde 36.6 ± 13 (17- 64) yaş idi. Hastaların % 25'inde yılda 3 veya daha fazla ağrılı kriz olduğu anlaşıldı. Ağrılı kriz sıklığının ölüm olayı ile ilişkisi olmadığı tespit edildi. Tek değişkenli analiz yapıldığında, ölüm olayı ile akut göğüs sendromu, hipertansiyon, böbrek hasarı ve hidroksiüre kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırası ile $p= 0.007$, $p= 0.015$, $p= 0.000$, $p= 0.009$). Laboratuvar parametreleri için tek değişkenli analiz yapıldığında ölüm ile yüksek lökosit ve trombosit sayısı, düşük hemoglobin değeri arasında anlamlı ilişki bulundu (sırası ile $p= 0.000$, $p= 0.000$, $p= 0.000$). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise sadece yüksek lökosit sayısı ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı ($p= 0.009$).

Orak hücre hastaları ile yapılan 735 hastayı kapsayan geniş çalışmada, akut göğüs sendromu, dalak sekestrasyonu ve uzamış ağrılı krize bağlı çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların en sık ölüm nedenleri olduğu görüldü. Hipertansiyon ve böbrek hasarı gibi eşlik eden hastalık durumlarının ölüm ile ilişkili olduklarının belirlenmesi, uygun tedavi yönetimlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu çalışmada, elde edilen bulgular küratif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Orak Hücreli Hastalığı, mortalite, ağrılı kriz, akut göğüs sendromu

ABSTRACT

East Mediterranean Region Sickle Cell Disease Mortality Study: a multicentric retrospective cohort study of 735 patients

Sickle cell disease is one of the most common genetic disorders worldwide characterized by chronic hemolytic anemia and tissue injury. A number of study showed that addition of hydroxyurea is essential for the prevention of tissue damage in patients with sickle cell disease. In contrast, only sparse data exist about its affect on prolongation of life expectancy. Despite the presence of the studies investigating causes of mortality, age of mortality, distribution of mortality rates according to years in sickle cell disease patients, data are not available in literature about the factors affecting mortality and comparison of surviving–dying patients. We aimed to investigate the ages and causes of deaths from sickle cell disease in a large population of children and adults living in the Mediterranean region of Turkey and to determine factors associated with death.

In this multicentric retrospective cohort study conducted between 2005-2015, data were collected from 102 children and 633 adults with sickle cell disease.

Among the 735 cases, 67 % were homozygous hemoglobin S (Hb S) disease, 17 % Hb S- β^0 thalassemia, 15% Hb S- β^+ thalassemia and 1 % Hb S- α thalassemia. Forty four (6 %) patients were recorded to die from adults while 1 child (0,1 %) died. Median age at death was $34,1 \pm 10$ (18- 54) years for males, 40.1 ± 15 (17- 64) years for females, $36,6 \pm 13$ years (17- 64) for both. Overall, 25 % patients were considered to have frequent painful crisis (>3 per year) and no effect on mortality. On univariate analysis, death was found to be associated with acute chest syndrome, hypertension, renal disease and not use of hydroxyurea ($p= 0.007$, $p= 0.015$, $p= 0.000$, $p= 0.009$ respectively). Also on univariate analysis, death was found to be associated with higher leukocyte, platelet and lower hemoglobine count ($p= 0.000$, $p= 0.000$, $p= 0.000$ respectively). On multivariate analysis death was found to be associated with only higher leukocyte count ($p= 0.009$).

In this large study of 735 cases of sickle cell disease, main causes of death included complications of disease such as acute chest syndrome, splenic sequestration, and prolonged painful crisis leading to multi-organ failure. Comorbid conditions such as hypertension and renal failure were considered as major risks for mortality which should help to optimize the therapeutic management. We may conclude that the results of this study could help the clinicians to make a decision for the time of application of a curative treatment alternative.

Key words: Sickle cell disease, mortality, painful crisis, acute chest syndrome

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ÖZET	<i>iv</i>
İNGİLİZCE ÖZET	<i>v</i>
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	<i>vi</i>
KISALTMALAR DİZİNİ	<i>viii</i>
ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ	<i>ix</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Orak Hücre Hastalığı	3
2.1.1. Hemoglobinopatiler	3
2.1.2 Orak Hücre Sendromları	4
2.1.3. Tarihçe	6
2.1.4. Epidemiyoloji	7
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Genetik	10
2.1.7. Klinik Bulgular	11
2.1.8. Tanı	20
2.1.9. Laboratuvar	21
2.1.10. Orak Hücre Hastalığında Genetik Danışmanlık	21
2.1.11. Tedavi	21
2.2. Prognoz ve Mortalite	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı	27
3.1.1. Çalışmaya Katılan Merkezler	27
3.1.2. Verilerin Toplanması ve Veri Güvenliği	28
3.1.3. Ulaşım Noktaları	29
3.1.4. İzinler	29
3.1.5. Tanımlar	29
3.1.6. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	30
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EK-1. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Orak Hücre Hastaları Özel Modül Örneği	
9. EK-2. Doğu Akdeniz Bölgesi Orak Hücre Hastalığı Mortalite Çalışması Veri Toplama Formu	

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGS	Akut göğüs sendromu
AVN	Avasküler nekroz
BÜTFA	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi
ÇÜTF	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA	Deoksiribonükleik asit
GAG	Guanin-adenin-guanin
Glu-Val	Glutamik asit-valin
GTG	Guanin-timin-guanin
Hb	Hemoglobin
Hb F	Fetal hemoglobin
Hb AS	Orak hücre karakteri (heterozigot)
Hb S- α	Hemoglobin S alfa
Hb S- β	Hemoglobin S beta
Hb SS	Homozigot orak hücre anemisi
HLA	Human lökosit antijen
HPFH	Fetal hemoglobinin herediter persistansı
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
LDH	Laktat dehidrogenaz
OEH	Ortalama eritrosit hacmi
MDH	Mersin Devlet Hastanesi
MKÜTF	Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
MÜTFP	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri
OHH	Orak hücre hastalığı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PHT	Pulmoner hipertansiyon
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 2.1. Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi	8
Şekil 2.2. Orak hücre hastalığında eritrositlerin elektron mikroskopik görünümü	9
Şekil 2.3. Orak hücre hastalığında yıllara göre ölüm eğrileri	26
Şekil 3.1. Çalışmaya katılan hastaların en yoğun olarak yaşadıkları yerleşim yerleri ve takip edildikleri merkezler	28
Şekil 4.1. Tanılara göre dağılım grafiği	33
Şekil 4.2. Yıllara göre ölüm yaşı ortalamaları	35

TABLolar

Sayfa No

Tablo 2.1. Normal ve orak hücre hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması	4
Tablo 2.2. Orak hücre hastalığı ilişkili hematolojik değişkenler ve Hb S- β talasemi sendromları	5
Tablo 2.3. Orak hücre sendromlarının klinik özellikleri	11
Tablo 4.1. Merkezlere göre dağılım özellikleri	32
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri	34
Tablo 4.3. Kaybedilen orak hücre hastalarında ölüm nedenleri	36
Tablo 4.4. Kaybedilen ve yaşayan erişkin orak hücre hastalarının hastalık yan etkisi ve eşlik eden hastalıklar yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 4.5. Orak hücre hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiz tablosu	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre hastalığı ya da homozigot hemoglobin S (Hb S) hastalığı, hemoglobini oluşturan β - globin zincirinde ortaya çıkan yapısal bir hemoglobin hastalığıdır. Hastalıkta ortaya çıkan ürün anormal bir hemoglobin olan Hb S dir. Eritrositler içerisinde Hb S bulunması yapısal olarak deforme, oraklaşmış ve rijid eritrositlerin oluşumundan sorumludur. Sonuçta ortaya çıkan klinik tablo, kronik hemolitik anemi, karakteristik ağrılı ataklar ve küçük damar iskemisi sonucunda oluşan doku ve organ hasarlarıdır (1, 2, 3). Hb S'in heterozigot birlikteliği, Hb S- β talasemi ve Hb S- α talasemi gibi hastalıklar benzer klinik bulgulara yol açabilir (2).

Orak hücre hastalığı dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir (3,4). Dünyada yılda 300.000 orak hücre anemili çocuk dünyaya gelmektedir (5). Türkiye genelinde sıklık % 0.3-0.6 olarak bildirilirken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık % 3-4'e ulaşmaktadır (6). Akdeniz Bölgesinde bazı etnik gruplarda hemoglobin S sıklığı % 9.6'ya kadar yükselmektedir (6). Halen ülkemizde hastalar daha çok Akdeniz Bölgesi ve Ege Bölgesinde yaşamaktadır (6).

Hastaların klinik seyri oldukça değişkendir. Semptomatik hastalarda erken ölüm yüksek olmakla birlikte klinik olarak organ yetmezliği olmayan hastalarda da akut orak hücre krizi sırasında yüksek ölüm oranı görülmüştür (7). Hidroksiüre ve transfüzyon tedavisini içeren geleneksel tedavi yaklaşımlarının özellikle çocukluk çağlarında bulunan hastalarda ölüm riskini azaltabildiği bilinmektedir (8). Ancak ölüm riski yetişkin yaşlara doğru kaymıştır (9,10). Buna rağmen hastalık çok ciddi sakatlık ve ölüm riski taşımaktadır (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde ortalama yaşam süresi 39 yaş olarak bildirilmiştir (9,10).

Hastalığın tedavisi ve bakım hizmetlerinde olan gelişmelerin hastaların yaşam kalitesine ve yaşam süresine yansması beklenir. Hastalığın bakım ve tedavisini üstlenen sağlık kuruluşları ve eğitimli personelin kurduğu sistemde, tecrübe ve bilgi birikimi hastalığın seyrini etkilemektedir (11). Hastaların içinde yaşadıkları toplumun sosyo-kültürel ve ekonomik durumu da hastalığın gidişi ile ilgili olabilir.

Bugüne kadar orak hücre hastalığının mortalitesi ile ilgili yazılmış çalışmaların çoğunda daha çok kaybedilen hastaların özellikleri rapor edilmiştir. Kaybedilen hastalardan elde edilen bulguları yaşayan hastaların bulgularıyla karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca bu kadar değişken bir klinik seyir gösteren orak hücre hastalığının mortalitesi hakkında Türkiye'de yapılan yeterli çalışma yoktur. Hastaların mortalitesi hakkında yeterli bilgi sahibi

olunması, geleneksel tedavi yaklaşımlarını geliştirebilir. Hastalığı tedavi edici (küratif) yaklaşımların tedavi kararlarına yol gösterici olabilir.

Bu nedenle, bu çalışmada, Türkiye'nin Doğu Akdeniz Bölgesinde yoğun olarak yaşayan orak hücre hastalarının hastane bilgileri ve ölüm kayıtlarına ulaşarak hastaların ölüm yaşları ve ölüm nedenleri araştırılmak istenmiştir. Ayrıca hidroksiüre kullanımı, ağrılı krizlerin sıklığı ve gelişen doku hasarları ile ilgili klinik faktörler ile birlikte hemoglobin, lökosit ve trombosit sayısı, Hb F düzeyini içeren laboratuvar faktörlerinin mortalite üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücre Hastalığı

2.1.1. Hemoglobinopatiler

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositlerin içindeki yüksek yoğunluğu ile eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlar (12). Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptid zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur. Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden oluşmaktadır. Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin Hemoglobin A (Hb A)'dır ve az miktarda da Hb A₂ bulunur. Fetal hayat boyunca Hb F düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki Hb F düzeyi düşerken yerini Hb A'ya bırakır (13).

Hemoglobinopatiler anormal hemoglobin sentezi sonucunda oluşur. Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenmekte olup bunlar içinde en sık rastlanılanlar talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarıdır (yapısal hemoglobinopatiler). Bir globin zincirinin aminoasit sırasını değiştiren mutasyon sonucu orak hücre anemisinin de içinde bulunduğu yapısal hemoglobinopatiler oluşur ve bu da hemoglobinin fizyolojik özelliklerini değiştirerek hastalığın tipik klinik belirtilerini oluşturur. Hastalığın ayrıca birleşik formları da bulunur. Bunlar Hb S- β talasemi, Hb S- α talasemi, Hb S-C ve Hb S-D hastalığıdır (1, 13).

Orak hücre hastalığı, kalıtsal geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup kırmızı kan hücrelerinin değişikliğe uğramış Hb S içermesi nedeniyle ortaya çıkan klinik bir durumdur. Hb S, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda 6.pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur (14). Bu hemoglobin, oksijen basıncı azaldığında, yeterli çözünemez ve polimerize olur. Hemoglobin içeriği bozuk rijid eritrositler oluşur.

Homozigot durumunda Hb SS veya orak hücre anemisi ortaya çıkar. Hb S heterozigot durumunda (Hb AS veya orak hücre karakteri), normal Hb A ile veya diğer β zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle (Hb SD, Hb SC, Hb SE hastalığı), beta talasemi, fetal hemoglobinin herediter persistansı (HPFH) ve alfa talasemi ile birlikte bulunabilir (15, 16) (Tablo 2.1).

Tablo.2.1. Normal ve orak hücre hastalarındaki hemoglobın tiplerinin karşılaştırılması (13)

Fenotip	Hemoglobın Tipi	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	Hb A	96- 98	2 α 2 β
	Hb F	0.5- 0.8	2 α 2 γ
	Hb A2	1.5- 3.2	2 α 2 δ
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	Hb AS	Hb A: 60- 65	2 α 1 β 1 β^s
		Hb S: 35- 40	
		Hb F: 2- 20	
Orak hücre hastalığı (homozigot)	Hb SS	Hb S: 80- 90	2 α 2 β^s
		Hb F: 2- 20	
		Hb A2: 2- 4	
		Hb A: yok	

2.1.2. Orak Hücre Sendromları

Orak Hücre Karakteri Hb AS

Elektroforezde Hb A –Hb S oranı 60:40'dır. Hb A oraklaşmayı önleyici olduğu için en benign durumdur. Otozomal çekinik geçer, eritrosit yaşam ömrü normaldir. Kan sayımı ve periferik yayma normal görünür. Morbiditesi nadirdir. Tanısı elektroforezde Hb A ve Hb S gösterilmesi ile konulur. Hb S miktarı her zaman Hb A miktarından düşüktür. Farklı olarak Hb S- β^+ talasemide Hb S miktarı, Hb A miktarını aşar. Orak hücre geni için heterozigot, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 2.5 milyon, dünyada ise 30 milyon insan vardır (15, 17). İyi klinik seyri nedeni ile olması nedeni ile tedavi gerekmez, büyüme ve yaşam beklentisi normaldir. Üriner sistem infeksiyonu ve venöz tromboz riskinde artış gösterilmiştir (18, 19).

Hemoglobın SC Hastalığı

Hb C'de, β zincirin N terminali 6. pozisyonundaki glutamik asit yerini lizin almıştır. Hemoglobın C karakteri (Hb AC), normal hemoglobın ile kalıtımsal olarak kazanılmış heterozigot bir durumdur. Hemoglobın S ile kombine olan Hb SC hastalığı, orak hücre hastalıkları içinde tanımlanmıştır (15). Hb SS e göre eritrositlerin ömrü daha uzundur bunu sonucunda anemi ve retikülositoz hafiftir. Periferik yaymada target hücreleri çok görülür, katlanmış hücreler, orak hücreler, kristal içeren hücreler görülebilir (18). Splenomegali vardır ve splenik sekestrasyon riski erişkin yaşlara kadar kalabilir. Ağrılı krizler daha nadirdir, yaşam beklentisi daha uzundur (7). Osteonekroz, periferik retinopati, renal medullar karsinom sıklığı artmıştır (17, 18).

Orak Hücre – Talasemi birlikteliği

Alfa talasemi ile orak hücre hastalığı birlikteliği sık görülür. Klinik olarak Hb SS ile benzerdir, anemi daha az şiddetlidir (17). Hb S- β talasemi sendromları çeşitli Hb oranları ile görülebilir. Hb S- β^+ talasemi de Hb A yüzdesine göre alt gruplara ayrılır: tip I'de %3-6, tip II'de %8-15 ve tip III' de %20-25 (13).

Hb S- β talasemi sendromları Hb oranları dağılımı Tablo 2.2'de gösterilmiştir (4).

Tablo 2.2. Orak hücre hastalığı ilişkili hematolojik değişkenler ve Hb S- β talasemi sendromları (4)

Genotip	Hb (g/dl)	%Hb A	%HbF	%HbA ₂	MCV (/fl)	Retikülosit (%)
Hb SS	7.83	0	4.56	2.87	85.9	10.18
Hb S- β^0 talasemi	8.85	0	5.86	5.02	69.3	7.2
Hb S- β^+ talasemi, tip I	8.37	3-5	6.8	4.90	63.7	9.7
Hb S- β^+ talasemi, tip II	10.8	8-14	5.2	4.68	70.0	6.6
Hb S- β^+ talasemi, tip III	11.55	18-25	5.1	4.66	73.3	1.27
Hb S - HPFH	14.6	0	25.8	1.95	81.7	2.4

(HPFH : Herediter Hemoglobin F Persistansı)

Hastaların çoğu Hb A %3-30 oranında görülen olan β^+ fenotipindedir. Klinik hafiftir ve Hb A miktarı ile ilişkilidir. Daha az görülen Hb S- β^0 genotipindeki klinik belirtiler Hb SS'dekilerin şiddetine benzerdir (17, 18).

Orak Hücre – Hemoglobin Lepore Hastalığı

Hb Lepore, Hb S gibi hareket eder. Bu hastaların kliniği Hb AS e sahip olanlara benzeyebilir. Nadir görülür, anemi daha ılımlıdır, Hb F düzeyleri değişkendir. Periferik yaymada mikrositöz, hipokromi ve orak hücreler görülür. Vazookluzif yan etkiler olur ve splenomegali siktir (18, 20).

Orak Hücre – Hemoglobin D Hastalığı

Hb D, Hb S ile aynı elektroforetik özellikleri gösteren fakat çözünürlük özellikleri normale yakın olan hemoglobinlerdir. Hb D_{Punjab}, Hb D_{Los Angeles}, G_{Philadelphia}, D_{Punjab} olarak farklı Hb D tipleri tanımlanmıştır (15). Heterozigot durum asemptomatiktir. Homozigot Hb D hastalığı nadirdir, klinik derecesi hafiftir. Hb S/D_{Punjab}/ Los Angeles hastalığı rölatif olarak şiddetli bir orak hücre hastalığıdır (15, 21). Hb SD'de orta düzeyde hemolitik anemi vardır, kliniği orak hücre anemisine benzer (18).

Orak Hücre – Hemoglobin E Hastalığı

Hb E β -globulin zincirinin 126. kodonunda glutamik asit yerine lizin gelmesi ile oluşur. Dünyadaki en önemli ve yaygın mutasyonlardandır. Klinik olarak hafiftir ve β talasemi minöre benzer. Anemi hafiftir, eritrosit yaşam süresi normaldir, splenomegali nadirdir (15, 22).

Hb E dünya üstündeki en yaygın ve önemli mutasyonlardan biridir. Hafiften şiddetli forma kadar heterojen bir kliniği vardır. Hb E karakteri ve Hb EE hafif hastalıklardır. Homozigot E hastalığında (Hb EE), mikrositoz ve hipokromi belirgindir fakat anemi hafiftir. Splenomegali nadir ve eritrosit yaşam süresi normaldir. Klinik olarak β talasemi minöre benzer. Hb E taşıyıcılarında, Hb'in % 30-45'i Hb E'dir. Taşıyıcılar asemptomatiktir ancak mikrositoz belirgindir (4, 23).

Orak Hücre – Herediter Hemoglobin F Persistansı (HPFH)

Doğum sonrası Hb SS'li hastaların gama globulin gen ekspresyonlarında mutasyon sonucu Hb F düzeyini yüksek kalması ile olur. Bu hastalarda HbF % 20-30 düzeyinde ve HbA₂ % 2.5' un altındadır. Hb düzeyi normaldir ve periferik yayma da mikrositoz ve target hücreler gözlenir. Klinik iyidir ve komplikasyonlar nadirdir (17, 18).

Orak Hücre – Hemoglobin O Arab Hastalığı

Hb O Arab β -globulin zincirinin 121. kodonunda glutamik asit yerine lizin gelmesi ile oluşur. Bu hastalık Hb SC'den daha şiddetlidir. Orta dereceli hemolitik anemi ile birlikte ve periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, orak hücreler görülür (17,18).

2.1.3. Tarihçe

Orak hücre hastalığı ilk kez 1910'da, Dr. James Herrick tekrarlayan ağrı, anemi ve kanda orak şeklinde eritrositleri olan 20 yaşında bir hastayı tarif ettiği zaman gösterildi (1, 14). Orak hücre anemisinin patolojik temeli ve hemoglobin molekülü ile ilgisi ise 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlandı (24, 25). Neel, 1949'da orak hücreli aneminin Mendel genetiklerini bildirdi. Pauling ve arkadaşları, Hb S oluşumu ile sonuçlanan, hemoglobinin β zincirini kodlayan gende nokta mutasyonunu tespit ettiler ayrıca hastalarda ve taşıyıcılardaki anormal hemoglobin varlığını doğrudan göstermek için protein elektroforezini kullandılar. Ingram, 1957'de mutant Hb S'in moleküler temelini tanımladı ve β globülünün 6. kodonunda valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirdiğini bildirdi (16, 26). Yıllar sonra beta globin geni tanımlandığında hastalığın globin zincirinin 6. kodonundaki edeninin timin bazı ile yer değiştirmesine neden olan mutasyon sonucu oluştuğu (GAG> GTG) gösterildi ve sonrasında hastalığın patogenezi için ayrıntılı çalışmalar başladı (27).

2.1.4. Epidemiyoloji

Orak hücre mutasyonunun oluşması ve malyaya karşı sağladığı koruma, hastalığın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür. Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika orak hücre hastalığının en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Heterozigot sıklığı yaklaşık yüzde 20'dir ancak bazı alanlarda yüzde 40 kadar çıkar (28).

Orak hücre anemisi 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 (29, 30).

Afrika'da ise her yıl orak hücre hastalığı olan ortalama 120.000 bebek dünyaya gelmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yeni doğan siyahî bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı % 8-10 iken; Batı Afrika'da oran % 25-30'a kadar çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 50000-60000 civarında orak hücre hastasının yaşadığı düşünülmektedir (1).

Türkiye genelinde sıklık % 0.3- 0.6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3- 44'e ulaşmaktadır (6). Akdeniz Bölgesinde, Arapça konuşan ve Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta hemoglobin S sıklığı % 9.6'ya kadar yükselmektedir (31, 32, 33). Halen ülkemizde 1000 civarında hasta daha çok Akdeniz Bölgesi ve Ege Bölgesinde yaşamaktadır (6).

Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10.0, Antakya'da % 10.5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam orak hücre hastalığı olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir (34, 35). Ayrıca hastalığın Antalya'da % 2.5, Diyarbakır'da % 0.5, Muğla'da % 0.5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (36).

2.1.5. Patofizyoloji

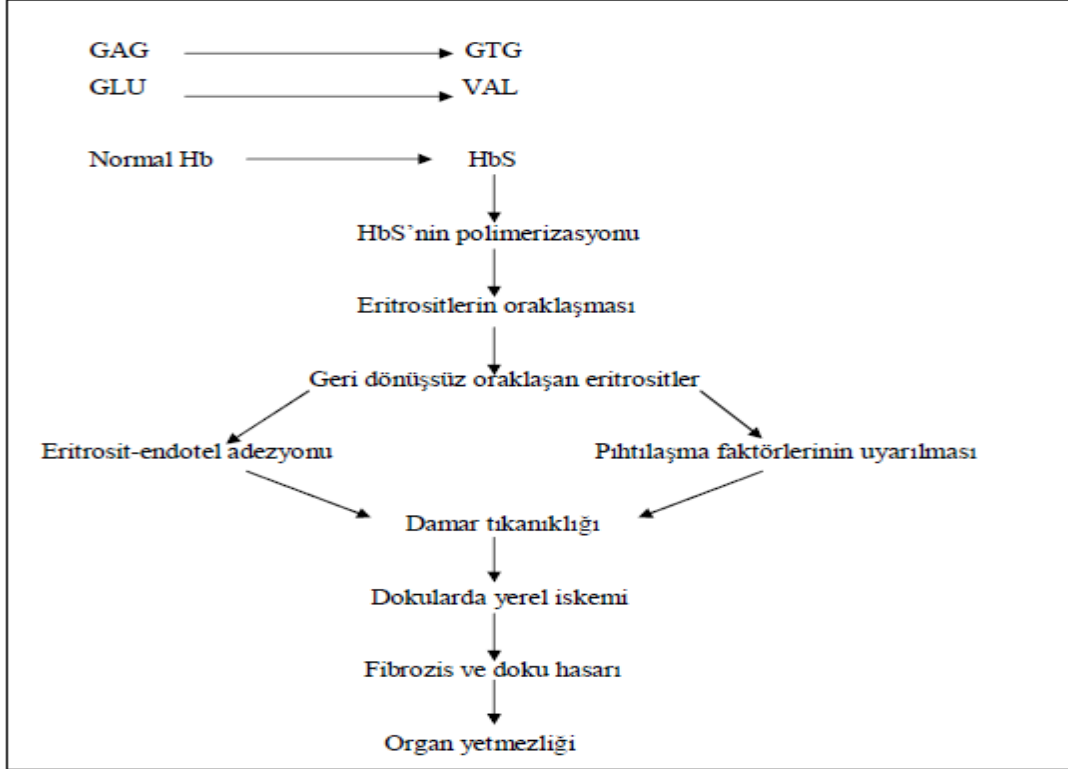
Orak hücre hemoglobini (Hb S)'nin elektroforetik "mobilitesi" farklıdır. Hemoglobinin yapısındaki bu değişiklik moleküler denge ve çözünürlüğünde büyük değişikliğe yol açar (37, 38).

Deoksi durumundaki Hb S polimerize olur, eriyebilirliği azalır, buna karşın akışkanlığı azalır. Eritrositteki Hb S yoğunluğu 30 g/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelir. Bu jel polarize ışıkta incelendiğinde küçük, katı, mekik şeklinde cisimler olarak görülür. Bu katı kristallere taktoid de denir (37, 38).

Orak hücre hemoglobininin likid ve solid fazları arasındaki dengeyi dört faktör tayin eder. Bunlar oksijen düzeyi, Hb S düzeyi, ısı ve Hb S dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. Bu etmenlerdeki patolojik değişiklikler belirgin olarak eritrositin orak şeklini

almasına neden olur. Oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler (37, 38).

Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi Şekil 2.1’de özetlenmiştir.



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

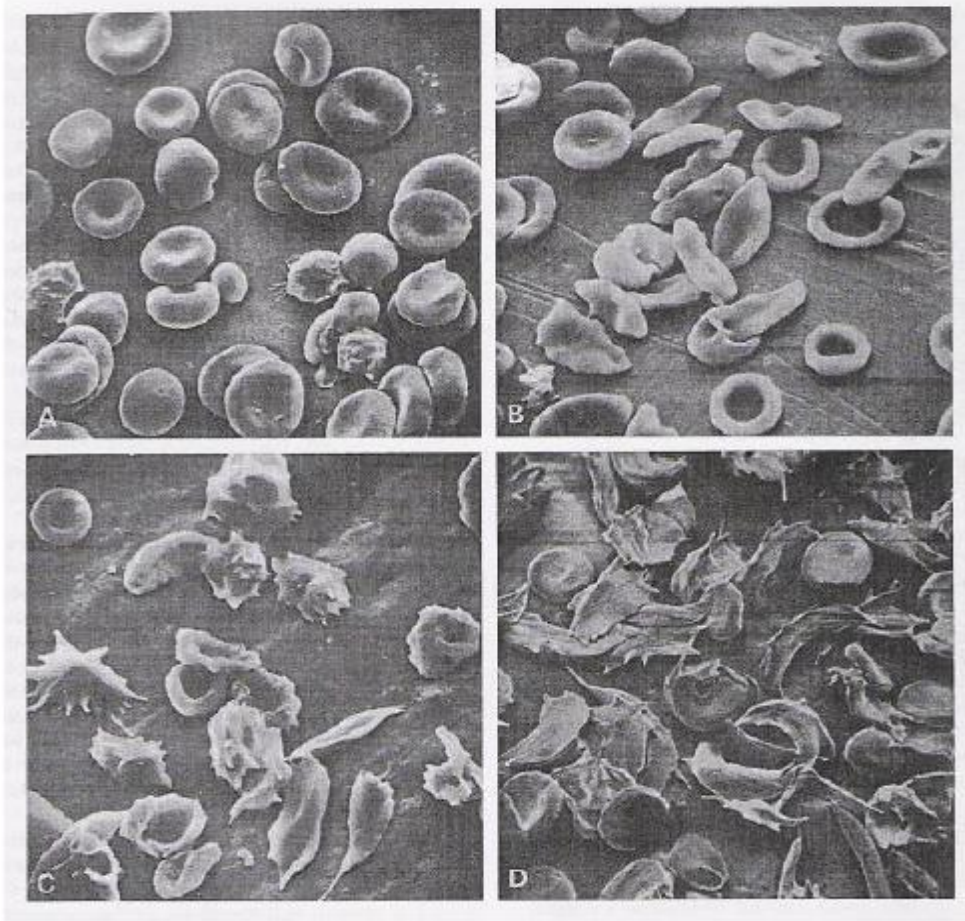
Şekil 2.1. Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi

Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır. Bunlar; İnfeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, dehidratasyon, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, deoksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek Hb S, düşük Hb F miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır (13, 14).

Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin çoğunluğu kan akışkanlığının azalması ile ilgilidir. Kanın akışkanlığının azalması, eritrosit zarının katılığı, hemoglobinin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin düzeyinin artışı gibi etmenlerle artmaktadır. Oraklaşmış hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Bu durgunluk dokuda oksijen doygunluğunun düşmesine ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngünün devamına neden olur (37, 38). Tekrarlayan veya uzamış

oraklaşma, eritrosit membranını ilerleyici olarak hasarlar ki bu orak hücre hastalığı patofizyolojisinde primer önemi olan bir olaydır (17).

Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma elektron mikroskop görüntüleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



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

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında 1 tane mikrosferosit ve 3 adet lökosit görünümü
- B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D. Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarım ay şeklindeki eritrositler.

Şekil 2.2. Orak Hücre Hastalığında Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü

Sonuçta dalak, kemik iliği ve plasentada doku enfarktları ve fibroz görülür. Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3’ü makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Total hücre yıkımının 1/3’ü damar içi olmaktadır. Oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapiller damarlardan oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz gerçekleşir (37, 38).

Hemoliz mekanizması: Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde hem de damar dışında yıkıma uğrar. Damar dışındaki hemoliz Hb S'nin dayanıklı olmamasına ve tekrarlayan oraklaşmanın hücrenin duvarında oksidatif hasarlanmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır. Çeşitli etkiler altında oluşan ve oldukça sert oraklaşmış hücreler damar dışı bölgede, özellikle de dalakta yıkıma uğrar. Bu da eritrositlerin kısa ömürlü olmalarının nedenidir ve aneminin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Artmış serbest plazma hemoglobinin düzeyleri hemolizin yaklaşık 1/3'ünün damar içinde olduğunu düşündürmektedir. Damar içi hemolizin bir mekanizması hücrenin kompleman aracılığı ile oluşabilecek yıkıma karşı savunmasız bırakılmasıdır. Diğer bir mekanizma ise hücrelerin kırılabilirliğindeki artışa bağlı hemolizin hızlanmasıdır (1).

İmmün yetmezlik: Orak hücre hastalığında dalak işlevlerinde bozulma ve serumda makrofajların yutma aktivitesindeki azalma özellikle çocukluk çağında streptokokkus pnömoni enfeksiyonuna olan yatkınlığı artırır. Dalak işlevlerinde bozulma dalak nekrozundan çok önce başlar. Hemoliz oranı ne kadar fazla ise dalak işlevlerindeki kayıp da o kadar erken olur (1).

2.1.6. Genetik

Orak hücre hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Orak hücre hastalığının genetik bir hastalık olduğunun keşfi 1917 yılında bir orak hücreli çocuğun babasında orak hücrelerin gösterilmesi ve homozigot kalıtım olabileceğinin düşünülmesi hastaların hem anne hem babalarında orak hücrelerin gösterilmesi ile olmuştur (39, 40). Homozigot orak hücre geni olan, Hb SS olgularında klinik bulgular belirgin olarak görülür, heterozigot orak hücre geni olan Hb AS olan orak hücre taşıyıcılarında ise komplikasyon ortaya çıkmamış ise bulgu görülmez (2).

Hastalık tek gen hastalığıdır. Yukarıda söz edildiği gibi hastalık patogenezi oluşturduğu Hb S, normal Hb A'dan, beta-globin genindeki 6. amino asit olan glutamik asit yerine valinin geçmesi veya glutamik asidi kodlayan 11. kromozomun kısa kolunda bulunan GAG (guanin, adenin, guanin) nükleotid dizisinde A-T (adenin ile timinin) yer değiştirmesi sonucu GTG (guanin, timin, guanin)'ye dönüşmesi ile oluşur (41, 42). Eğer β globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de GAG-GTG şeklinde mutasyona uğrarsa, bu hastalarda, normal beta zinciri yani Hb A hiç normal β zinciri yani hiç yoktur ve homozigot olurlar (Hb SS). Allel genlerden biri normal tek gen mutant ise bu hastalar heterozigot (Hb AS) yani taşıyıcı olurlar ve Hb S oranları % 20-40 civarındadır. Orak hücre geni taşıyan kişilerde diğer hemoglobinopati genlerinin de olması sonucu hemoglobin S geninin heterozigot kombinasyonların gelişebileceğinden giriş kısmında söz edilmiştir (17, 18). Orak hücre

hastalığı tek gen hastalığı olmasına karşın, ortaya çıkan klinik özelliklerinin oldukça değişken olması nedeni ile hastalığın multi genik bakış açısıyla görülüp değerlendirilmesi gerektiği fikri ortaya çıkmıştır. Çünkü hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan klinik bulgular ya da yan etkilerin Hb S geni dışında bazı genetik kusurlar ile ilişkisi tanımlanmaktadır. Çalışmalarda osteonekrozun MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz), venöz trombozun Faktor V R485K, bilirubin seviyelerinin UDP glukotranferaz-1, inmenin birçok gen ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (43, 44).

2.1.7. Klinik Bulgular

Normal eritrositin yaşam ömrü ortalama 120 gün iken, oraklaşmış hücrelerin ortalama yaşam süresi 17 gündür ve böylelikle orak hücre hastalarında anemi görülür. Anemiyle beraber birçok klinik bulgu da görülmektedir. Aneminin şiddeti en fazla Hb S- β^0 talasemisinde, orak hücreli anemi hastaları arasında α -talaseminin eşlik ettiği bireylerde en hafif şekilde seyrederek. Hemolize ve uygunsuz oranda düşük düzeydeki eritropoetin de anemiye katkıda bulunur (1).

Hastalığın değişik formlarında klinik özellikler Tablo 2.3'de gösterilmiştir (37).

Tablo 2.3. Orak hücreli sendromların klinik özellikleri (37)

Durum	Klinik Tablo	Hemoglobin düzeyi g/dl
Orak hücre taşıyıcılığı	Yok, nadiren ağrısız hematüri	Normal
Orak hücre anemisi	Vazooklüziv krizlerle beraber dalak, beyin, kemik iliği, böbrek, akciğer infarktı, aseptik kemik ve eklem nekrozları, safra taşları, priapizm, ayak bileği ülserleri	7- 10
S/ β^0 talasemi	Vazooklüziv krizler, aseptik kemik ve eklem nekrozları	7- 10
S/ β^+ talasemi	Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu	10- 14
Hb SC	Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu	10- 14

Yeni doğan hayatının ilk 8-10 haftasında eritrositlerdeki yüksek fetal Hb düzeyi ile korunur. Hb F düzeyi azaldıkça orak hücre hastalığı'nın kliniği ortaya çıkar ve 10- 12 hafta ile bir yaş arasında klinik bulgular belirgin olur (15).

2.1.7.1. Krizler

Orak hücre hastaları hayatları boyunca çeşitli faktörlerle tetiklenen, çoğunlukla ani başlayan ve ciddi mortaliteye sahip hastalığa özgü krizler; sekestrasyon krizi, aplastik kriz, ağrılı kriz (vazokluziv kriz), hemolitik kriz olarak adlandırılan klinik durumlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Krizlerin tanı ve tedavisi, hastaların düzenli takibi ve koruyucu tedavi ile daha başarılı olmaktadır.

Vazookluzif Kriz

Vazookluzif kriz, diğer bir deyişle ağrılı krizler genellikle orak hücre hastalarının ilk semptomudur ve yeni doğan dönemi sonrasında en yaygın semptomdur (45). Ağrılı kriz, orak hücre hastalarında damarların obstrüksiyonuna bağlı olarak doku hipoksisi ve bu bölgede lokalize ağrı, doku ölümü ile seyreden klinik durumdur. Damarların obstrüksiyonu oraklaşmış eritrositler, plazma faktörleri, endotel ve lökositler arası etkileşim sonucu olur. Krizler sırasında transferrin, alfa-1 glikoprotein, C reaktif protein gibi akut faz reaktanlarında, LDH, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , Substans-P gibi sitokin düzeylerinde artış, orak hücrelerin yoğunluğunda ve yıkımında artış görülebilir (12, 14).

Tipik belirti şiddetli ağrılardır ve en sık karın, sternum, kostalar, femur, lomber vertebra bölgelerinde görülür. Ağrıya enfeksiyonun eşlik etmediği ateş de eşlik edebilir. Çocuklarda el-ayak sendromu şeklinde ortaya çıkabilir. Serebral damarlarda vazookluzif kriz sonucu stroke gelişebilir. Orak hücre hastalarında her ağrının vazookluzif kriz olmadığı unutulmamalı, diğer ağrı nedenleri de atlanmamalıdır (15, 45).

Vazookluzif kriz sıklığı hastalarda farklılık göstermektedir. Çoğu hastada bir enfeksiyonu takiben başlar, dehidratasyon, stres, menstruasyon, alkol alımı, soğuk ile de presipite olabilir. Hamilelikte ağrılı kriz sıklığı artmıştır. 19- 39 yaşları arasında en sık görülür, 19 yaşın üstünde görülmesi mortalite riskini artırmıştır. Yılda üç ve fazlası hastaneye yatış gerektiren ağrılı kriz olması hastalığın komplikasyonunun fazla olduğunu gösterir ve yaşam süresini kısaltır (12, 14). Bir çalışmada orak hücre hastalarının yıllık ağrılı kriz sayısı üçte birinde 6'nın üstünde, üçte birinde 2-6 arasında, üçte birinde ise nadiren olarak gösterilmiştir (18, 46).

Tedavide hastalara parenteral veya oral hidrasyon yapılmalı, hastalar sıcak tutulmalı, presipite eden faktör tedavi edilmelidir. Düşük akım nazal oksijen tedavisi de gerekli hastalara verilebilir (15).

Aplastik Kriz

Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Aplastik krizin karakteristik özellikleri arasında kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinin ve retikülosit

sayısında azalma ile birlikte hemoglobin düzeylerinde ani düşüş yer alır. Aplastik krizlerde tipik olarak önce ateş, üst respiratuar ve gastrointestinal semptomlar olur. Eritropoezisin azalması genellikle enfeksiyonlarla ilişkilidir. Parvovirüs B19 enfeksiyonları aplastik krizlerin en önemli sebebidir ve geniş ilik nekrozu yapabilir. Yetişkinlerde antikor olması nedeni ile parvovirus enfeksiyonu ve aplastik kriz nadirdir. Parvovirüs; orak hücre hastalığı olmayan çocuklarda ekzantematöz raş ve ateşli hafif bir hastalık kliniği oluştururken, orak hücre hastalığı olanlarda ani hemoglobin düşüşü yapar ve eritropoezisi durdurabilir. Retikülositopeni parvovirus ile temastan sonra 5-10 gün arası olur, sonrasında retikülositoz olur ve düzelme başlar (17, 47, 48). Diğer geçici aplazi nedeni olan enfeksiyon etkenleri salmonella, streptokokus pnömonia, ebstein barr virusürüdür. Diğer eritrosit yapım azlığı nedenleri; fazla inhale oksijen tedavisi, megaloblastik kriz olarak adlandırılan fetal folik asit eksikliğidir. Tedavisi retikülositoz yeniden başlayana kadar eritrosit transfüzyonudur (15, 18).

Sekestrasyon Krizi

Eritrositlerin aniden dalakta birikmesi buna bağlı olarak aneminin aniden derinleşmesi ile görülen bir krizdir. Devamlı retikülositoz büyüyen ve hassas bir dalak, şiddetli olgularda hipovolemik şok ve kardiyovasküler hasar görülebilir (49). Hemoglobin düşüşü 3 g/dl'nin üstünde olabilir, hemoglobin düzeyi majör akut sekestrasyon krizinde 6 g/dl altında olabilir. Daha çok bebek ve küçük çocuklarda görülür, ilk 10 yaşta ölümlerin %10-15 inden splenik sekestrasyon krizleri sorumlu saptanmıştır. Bir çalışmada, 10 yıl takip edilen orak hücreli çocukların %30'unda splenik sekestrasyon krizi saptanmış ve bu hastaların %30'unda krizin fatal sonuçlandığı saptanmıştır (50). Hb SC veya orak hücre β -talasemisi olan erişkin hastalarda splenomegali eşliğinde görülebilir (13, 56). Tedavi kan transfüzyonudur. Yüzde elli hastada splenik sekestrasyon tekrarladığı için splenektomi tavsiye edilir (15).

Hemolitik Kriz

Hemolitik kriz orak hücre hastalığında hemoliz oranındaki artış ile kendini gösterir. Kriz sırasında anemide ani derinleşme, indirekt bilirubin laktat dehidrogenaz ve retikülosit düzeylerinde artış olmaktadır. Hemolitik krizler nadir görülür. Orak hücre hastalığındaki bu anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı da olabilir. Böbrek yetmezliğinde yetersiz eritropoetin yapımı, hemolizin düzeltilmesini sınırlar. Bu komplikasyon, hidroksiüre ve/veya rekombinant insan eritropoetini kullanılarak tedavi edilebilir. Orak hücre hastalığı ile birlikte görülebilen glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği hemolitik krize neden olabilir (1, 15).

2.1.7.2. Diğer Klinik Durumlar

Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği boydan çok vücut ağırlığını etkiler ve görülme sıklığı açısından kadın veya erkek arasında belirgin bir fark yoktur. Erişkin döneminde genellikle normal boya ulaşılır. Puberte gecikir ama geç adolesan dönemde önemli büyüme olur ve yetişkinlikte en azından normaller kadar uzundur fakat kilo normal seviyenin altında seyreder (1, 51).

Kemik ve Eklem Etkileri

Orak hücre krizi sırasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle hassasiyet dışında muayene bulgusu yoktur fakat kırmızılık, ısı artışı ve şişlik olması selülit veya osteomyelit gibi enfeksiyonları düşündürür.

Kronik hemolitik anemi eritroblastik hiperplazi ile meduller alanın genişlemesi, trabeküler paternin azalması ve korteksin incelmesine neden olur. Kemik ağrısı periost reaksiyonu sonucu olabilir ve kemik iliği infarkt alanlarını gösteren düzensiz osteoskleroz alanları görülebilir. Kemik infarkt alanına nükleus pulpozusun basısı, sanki vertebra cismi içine bozuk para itilmiş gibi basamak benzeri çökmelerle sonuçlanabilir. X-ray incelemede karakteristik “balık ağzı” görüntüsü büyük ölçüde orak hücre hastalığını akla getirir (52).

Çocukluk döneminde hastalığın en erken belirtilerinden biri de daktilitdir (el-ayak sendromu). Bu durum, periost inflamasyonu ile ilişkili kemik iliği nekrozuna bağlı oluşmaktadır. El ve ayakta ağrılı şişlikler, kızarıklık ve ısı artışı görülür. Kemik nekrozları direkt grafilerde görülmeyebilir, en iyi manyetik rezonans inceleme ile tespit edilir (1, 2). Soğuk çevre önemli bir kolaylaştırıcı faktördür. Çoğu epizot 2 hafta içinde spontan olarak iyileşir. Hidrasyon ve analjezi ile tedavi edilir (53).

Orak hücre hastalarını çoğunda femur ve humerus başlarında avasküler kemik nekrozu görülür, artmış interossöz basınçla ilgilidir ve manyetik rezonans ile tanı konur. Tedavisinde erken dönemde fizik tedavi ve artmış interossöz basıncı azaltmak için merkezi dekompresyon cerrahisi, ilerleyen dönemde ise eklem replasmanı yapılabilir. Kalça protezi yerleştirildikten sonraki 4-5 yıl sıklıkla ikinci bir kalça revizyonu gerekir. Osteomyelitten ayırımı dikkatli yapılmalıdır (17, 54).

Orak hücre hastalığında osteomyelit prevalansı % 12 civarındadır, septik artrit de sık görülür. En sık etkenler salmonella, stafilokokkus aureus ve gram negatif enterik basillerdir. Orak hücre hastalığında kemik iliği infarktına bağlı oluşan yağ embolisi sonucu orak hücre hastalarında pulmoner emboli, akut göğüs sendromu ve bazı olgularda ani ölüm görülebilir (53, 55).

Genitoüriner Sistem Etkileri

Orak hücre hastalığı olan erkeklerin penis corpus cavernosum venöz drenajının oraklaşan hücreler ile tıkanması sonucu priapizm oluşur. Orak hücre hastalığı olan erkeklerin üçte ikisinde görülmektedir, tekrarlama olasılığı yüzde 50 'dir. En sık iki ve üçüncü dekatta görünür, ilk atak 20 yaşına altında görülür (17). Priapizm olduğu zaman hastaların hidrasyonu ve exchange transfüzyon faydalı olmaktadır (56). Postpubertal hastalarda cerrahi müdahale yapılmaktadır. İmpotas gelişen hastalarda penil protez faydalıdır. Priapizm tekrarının önlenmesi için gonodotropin releasing hormon analogları, pseudoefedrin, alfa adrenerjik ajan olan etilefrin ve stilbistol kullanılmaktadır. Orak hücre hastalığı SS gentopinde daha sık görünür. Prepubertal hastalarda genelde iyi prognoza sahip iken, yetişkinlerde impotansa sebep olabilir (32, 57).

Oraklaşan hücreler nedeni ile böbrekte de vazookluzif olaylar sık görülür. Vasa rectanın tıkanması ve hasarlanması ile medullaya kan akımını zorlaştır sonucunda medullar ve papiller nekroz görülebilir. Papiller nekroz sonucu idrarın konsantrasyon yeteneği bozulur, makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir ve böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasına yol açar. Orak hücre hastalığı olan çocuklarda bu durumun ilk belirtisi hipostenürüdür (58). Böbrek hasarı klinik olarak enürezis ya da niktüri, yan ağrısı ile karşımıza çıkar. Tedavisinde yatak istirahati, hidrasyon sağlanmalıdır, kan transfüzyonu, ε-aminokaproik asit verilebilir. Glomerüler hasar sonucu hastalarda proteniüri, nefrotik sendrom, 3.- 4. dekatlarda böbrek yetmezliği olabilir. Kronik böbrek yetmezliğine progresyon, kan basıncı kontrolü, nefrotoksik ilaçlardan özellikle ağırlı krizlerde sık kullanılan steroid olmayan antiinflamatuarlardan kaçınmak, anemi ve üriner enfeksiyonların tedavisi, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri kullanımı ile önlenabilir. Yine de hastaların yaklaşık % 30'unda kronik böbrek hastalığı gelişir (17, 59).

Karaciğer, Safra Kesesi ve Dalak Üzerine Etkileri

Orak hücre hastalığının yaklaşık üçte birinde karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır, sarılık, hepatomegali sık görülür ve birçok nedenden kaynaklanabilir. Sık kan transfüzyonuna bağlı hepatit ve diğer enfeksiyonlar, karaciğerde aşırı demir depolanması, orak hücrelerin intrahepatik tutulumuna bağlı olabilir (60). Nadir olarak artan demir yükü karaciğerde sentrilobüler parenkimal atrofi, periportal fibrozis, hemosideroz ve sonuçta hemokromatozis ve siroz oluşumuna neden olabilir. Sık yapılan transfüzyon komplikasyonu ile Hepatit C enfeksiyonu yüksek oranda görülebilir (1).

Nadir hastalarda intrahepatik sikling ile kolestaz atakları karaciğer hasarı yapabilir. İntrahepatik kolestaz; ani başlayan sağ üst kadranda ağrısı, progressif hepatomegali, koagülapati

ve serum bilirubin düzeyinin 10 mg/dl'nin üstüne çıkabildiği nadir bir yan etkidir. Exchange transfüzyon sonrası düzeldiği rapor edilmesine rağmen sonuç genellikle fataldir (15, 60).

Orak hücre hastalığı yetişkinlerde safra taşları % 50- 70 oranından görülmektedir (61). Hemoliz oranı ile ilişkili olarak en çok pigment taşları görülür ve küçük yaşlardan itibaren olabilir (17). Çocukluk sonrası safra taşı açısından hastalar değerlendirilmelidir. Ağrılı krizler sırasında safra kese taşı ağrısı ayırımı güç olduğu için, asemptomatik taşların da çıkarılması önerilir (18). Laporoskopik kolesistektomi, açık cerrahiye göre daha güvenli ve etkin bulunmuştur (62, 63).

Hastalarda doğumdan sonra Hb F yerini Hb S almaya başlaması ile hemoliz başlar ve çoğu hastada buna bağlı olarak dalakta büyüme olur. Bu büyümeye dalak fonksiyonlarında bozulma eşlik eder. Kendini şiddetli bakteriyel enfeksiyonları önlemedeki yetersizlik ile gösterir. Sonrasında çocukluk boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar ve tekrarlayan enfeksiyonlar, fibrozis, kalsifikasyon ve otosplenektomiye yol açar. Orak hücre anemili hastalar 6 aylıkken % 14, 2 yaşında % 58 ve 5 yaşında ise % 94 oranında aspleniktir (64, 65).

Orak hücre hastalığının diğer formlarında splenomegali ile ilişkilendirilen lökopeni ve trombositopenisi varsa hipersplenizmden şüphelenilebilir ve gerekirse splenektomi çok nadiren yapılabilir (15).

Akciğer ve Kalp Üzerine Etkileri

Orak hücre hastalığında akciğer hastalıkları ciddi seyretmektedir. En sık görülen akut yan etkiler pnömoni, pulmoner tromboemboli, astım ve akut göğüs sendromudur (AGS). Kronik komplikasyon olarak ise pulmoner hipertansiyon görülür (66).

Hastalarda sık görülen pnömoni etkenleri dalağın disfonksiyonu etkisi ile, streptokok pnömoni, mycoplasma pnömoni, clamidya pnömoni ve legionella'dır. Pnömoni ve akut göğüs sendromunda bu etkenlere yönelik tedavi başlanmalıdır.

AGS akciğer damarlarında vazo-okluzyon sonucu gelişir. Daha çok solunum yolu enfeksiyonu veya bir vazo-okluziv krizi takiben başladığı için, enfeksiyon ile tetiklendiği veya kemik iliğinden kaynaklı bir yağ embolisinin akciğere giderek okluzyona neden olduğu düşünülmektedir (67, 68). Orak hücre hastalığı olanların % 30'unda görülür ve erişkinlerde hastalık ilişkili ölümlerin % 52'sinden sorumlu tutulmaktadır. Belirtileri genelde hızlı başlayan dispne ve takipne, ateş, plöretik tip göğüs ağrısı, öksürüktür. Fizik muayenede yaygın raller ve akciğer grafisinde yeni gelişmiş yaygın infiltrasyon başlangıçta veya sonradan saptanır. Pnömoni ve pulmoner emboliden ayırımı yapılması zordur. Kesin tanı aracı olan anjiyografi ile akciğer damarlarındaki tıkanma gösterilebilir (12, 13).

AGS, ilk atağı geçiren hastaların % 80'inde tekrarlayabilir. Daha önce geçirilmiş AGS olması, genç yaş, Hb SS genotipi, düşük Hb F konsantrasyonu, yüksek lökosit ve Hb düzeyleri, kemik iliğinde avasküler nekroz olması AGS gelişimi için risk faktörleridir. AGS insidansı hidroksiüre ile tedavi edilen yetişkinlerde önemli ölçüde azalmıştır (69).

Hastanın kliniği ani bozulup solunum yetmezliği gelişebilir bu yüzden mutlaka hastaneye yatırılmalı, hızlıca tanı düşünülmeli ve tedavisi başlanmalıdır (67, 68). Presipite eden bütün faktörler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Tedavide hipoksi için oksijen desteği ve arteryel oksijen basıncının 70 mmHg'nın üzerinde tutulması, ağrı kontrolü ve hidrasyon, muhtemel etkenleri kapsayacak şekilde antibiyotik desteği, ihtiyacı olan hastalarda bronkodilatatörler, kısa süreli kortikosteroidler verilebilir. Oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ve Hb S konsantrasyonunu azaltmak için basit kan transfüzyonu veya eritrosit exchange uygulanmalıdır. Dirençli olgularda pulmoner vasküler rezistansı azaltmak için nitrik oksit inhalasyonu ve mekanik ventilasyon kullanılabilir (69).

Akciğer arterlerin oklüzyonları ve artan debi pulmoner basınç artışı ve ileri dönemde kor pulmonaleye yol açabilir (70). Pulmoner hipertansiyon daha çok erişkin orak hücre hastalığında da olur ve prognozu kötüdür (67). Orak hücre hastalığına bağlı gelişen sekonder pulmoner hipertansiyondur. Egzersiz intoleransı, progresif kalp yetmezliği ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda % 30- 56 oranında prevalans ekokardiyografi ile gösterilmiştir. Tanı için altın standart sağ kalp kataterizasyonudur (71, 72). Tedavide fosfodiesteraz-5 inhibitörü, sildenafil, prostasiklinler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (69).

Orak hücre hastalığında kalp damar hastalığı olmaksızın kalp damarları orak hücrelerin tıkanması nedeniyle kalp krizi gelişebilir (1). Kronik anemiye bağlı olarak, çocukluk çağından itibaren kalp atım hacminde artış ve hem sağ, hem sol kalpte büyüme başlar. Kalp yetmezliği bulguları genelde görülmez. Ancak aneminin derinleşmesi aşırı kan veya sıvı yüklenmesi, hipertansiyon durumlarında kalp yetmezliği semptomları görülebilir. Sistolik ve diyastolik üfürüm sıklıkla duyulur. Hastalarda genelde kan basıncı düşüktür (1, 15).

Göz

Retinadaki vazooklüzyon nedeni ile oluşan değişiklikler "orak retinopati" olarak adlandırılır. Retinal damar tıkanıklığı sonrasında arteriovenöz anevrizma neovaskülarizasyon ile başlayarak, retinal hemoraji, nekroz, dekolman, proliferatif retinopati ve körlüğe kadar ilerleyebilir. Bu değişiklikler periferde olduğu için erken dönemde oftalmoskop ile fark edilmez ve görme etkilenmez (15). Orak hücre hastalığında yıllık retinal muayene rutin sağlık bakımının parçasıdır (18). Retinopati tanısında en iyi yöntem floresan anjiyografidir (13).

Görme kaybı neovaskülarizasyon alanından kanamaya sekonder vitreus hemorajisi nedeniyle, ani görme kaybı santral retinal arter oklüzyonuna bağlı görülmektedir (58). Vitreus hemorojisinde yeni damarların lazer fotokoagülasyonu bu komplikasyonu önlemeye yardım edebilir. Hemoraji olduğunda vitrektomi uygulanabilir, retinal arter oklüzyonuna acil müdahale edilip transfüzyon yapılmalı ve oftalmolojistle danışılmalıdır. Konjuktiva ve retinal perfüzyon artırıcı özelliği nedeni ile nifedipin ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (15, 58).

Orbital kemik iliği infarktlarına bağlı, orbital şişme optik sinir disfonksiyonu, baş ağrısı ateş ile ilişkili orbital kompresyon sendromu da orak hücre hastalarının bir kısmında gösterilmiştir. Benzer tablo yapan nedenler için tetkik edilmelidir. Oftalmotoloji ile beraber takip ve tedavi edilmelidir (18, 73).

Santral Sinir Sistemi

Orak hücre hastalarının % 15- 25'inde bir dönemde nörolojik komplikasyon olur, bunların çoğu da 20 yaşın altında görülür. Erişkinlerde özellikle 20- 29 yaş arasında Serebral hemoraji, çocuklarda ile Serebral infarkt daha sık görülmektedir. Çoğu MR da infarkt bulguları olan ancak kliniği olmayan sessiz infarkt şeklindedir. 12 yaşının altında % 22 oranından sessiz infarkt görülür (13, 14).

Diğer görülebilen komplikasyonlar, geçici iskemik atak, konvülzyon, baş ağrısı, menenjit, denge bozukluğu, işitme kaybı, subaraknoid hemorajiler ve anevrizmalardır. Bir kez stroke geçiren ve tedavi edilmeyen hastalarda sıklıkla ilk 36 ay içinde tekrar olma ihtimali % 46- 90 civarındadır. Asemptomatik hastalarda transkranyal doppler ultrasonografi ile > 200 cm/s akım hızı yüksek strok riski ile koreledir (13).

Stroke için diğer risk faktörleri sessiz infarktlar, önceki geçici iskemik ataklar, priapizm oluşumu, homosistein düzeyi artışı, stabil durumda düşük Hb düzeyi, yüksek lökosit sayısı, düşük Hb F düzeyi, sistolik kan basıncı yüksekliği ve strok geçiren kardeşinin varlığıdır (17, 74).

İskemik strok tedavisinde Hb S ' in % 30 ' un altına düşürülmesi için eritrosit exchange yapılmalı ve birkaç yıl düzenli eritrosit değişimi yapılmalıdır (75).

Bacak Ülserleri

Orak hücre hastalığında bacak ülserleri daha çok travma sonucu ortaya çıkan, sıklıkla malleolus yakınında, tek veya multipl, çoğunlukla bilateral olan, genelde yarık veya kabacık şeklinde başlayıp, hızla büyüyerek indolen hale gelen kronik ülserlerdir. 10- 50 yaş arasında Hb SS genotipli erkeklerde daha sık görülür. Tedaviye dirençlidirler ve spontan iyileşmezler. Genelde bakteriler (pseudomonas aeruginosa, stafilokokus aureus, streptokokus türleri ve

bacteroides) ile kolonize olurlar, ilerleme ile derinleşip kasa ulaşabilir, osteomyelit yapabilirler (15, 76).

Tedavide istirahat, yara olan ekstremitelere elevasyonu, pansuman, transfüzyonlar yapılabilir. İyileşmesi için haftalar gerebilir veya cerrahi greft gerekebilir (15).

İnfeksiyonlar

Splenik fonksiyon bozukluğu nedeni ile orak hücre hastalığında infeksiyon sıklığı ve infeksiyona yatkınlık artmıştır. Splenik fonksiyon kaybı ile polisakkarit antijenlere spesifik İmmünglobulin G (Ig G) yapımında yetersizlik, bozulmuş fagositer fonksiyonlar ve alterne kompleman yolunun aktivasyonundaki defekt olmaktadır. Çocukluk çağında hastalarda özellikle hemofilus influenza ve streptokok pnömonia gibi kapsüllü bakteri infeksiyonlarına eğilim artmıştır ve en önemli ölüm nedeni fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjitlerdir.

Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde salmonella infeksiyonlarına bağlı osteomyelit ve septik artritlerin gelişme riski artmıştır. İleri yaşlardaki hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi daha çok echericia coli ve diğer gram negatif bakterilere bağlı meydana gelir. Orak hücre hastalığında sık görülen infeksiyon olan pnömonilere en sık mycoplasma pnömonia neden olur, AGS'na neden olabilir. (15, 17). Parvovirüs B19, orak hücreli anemi gibi hemolitik anemilerde geçici aplastik krizlerden sorumludur (77).

Gebelik

Orak hücre hastalığında gebelik hem anne hem bebek için riskler taşımaktadır. Annede gebelikte artmış ağrılı kriz sayısı, artmış enfeksiyon riski, pyelonefrit, pulmoner infarkt, pnömoni, AGS risk artışı ve anemide derinleşme görülebilir. Bebek için, oraklaşma atakları nedeni ile plasenta dolaşımı bozulmasına bağlı, spontan düşük, büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm görülebilir (78, 79).

Maternal mortalite günümüzde antenatal ve obstetrik bakım ve takipteki iyileşmeye paralel olarak düşmüştür. Eskiden orak hücreli maternal mortalite % 33 kadar yüksek iken, yeni çalışmalarda ortalama % 1.5 civarında olduğu belirlenmiştir (15, 78). Dünyanın bazı kesimlerinde, % 9.2'nin üzerinde maternal mortalite ve % 19.5'un üzerinde perinatal mortalite oranları ile hala yüksek mortalite oranları gözlenir (80, 81).

Gebelik boyunca hastalar hematoloji ve yüksek riskli obstetrik klinikleri takibinde olmalıdırlar. Profilaktik transfüzyonların maternal iyileşme sağladığı ancak, fetal sonuçları etkilemediği gösterilmiştir. Kardiyak ve respiratuar riskli hastalar, sezeryana hazırlık, preeklampsi, ikiz gebelik, AGS, Hb düzeyinin stabil durum Hct oranının % 20 altında ya da Hb düzeyinin 5 g/dl'nin altında olması ve öncesinde perinatal mortalite öyküsü varlığı gebe orak hücrelerde transfüzyon endikasyonlarıdır. Gebelik boyunca vitamin mineral folat desteği,

yüksek kalori ve proteinli diyet alınmalıdır (18). Orak hücre hastalığında doğum kontrolü için oral kontraseptif kullanımı güvenlidir (17).

2.1.8. Tanı

Hastalığın tanısından şüphelenmek için, öyküsü yani, geldiği yöre, aile öyküsü, ırk, şikayetlerinin başlama zamanı öğrenilmelidir. Bebeklerde hastalık belirtileri Hb S oranı artıp HbF düştükçe ortaya çıkar. Periferik yaymada 3. ayın sonunda bulgular belirmeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Hastalıktan tam kan sayımı, periferik yaymadaki bulgular ile şüphelenilip sonrasında hemoglobin elektroforez ile doğrulama yapılarak tanı konabilir (14, 18).

Periferik yaymada orak şekilli hücrelerin yanı sıra, polikromazi, hedef hücreleri, artmış demir yüküne bağlı siderositler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir. Eritrositler talasemi ve anemi eşlik etmedikçe normokromdur. Orak hücre taşıyıcılarında anemi ve mikrositoz yoktur ve oraklaşma görülmez (12, 14).

Oraklaşma testi (diğer adıyla metabisülfid, çözünürlük testi veya quick testi) ile Hb S olduğu gösterilebilir ancak bu test ile Hb SS, Hb AS, Hb S- β talasemi ve Hb SC ayırt edilemez. Yüksek basınçlı likit kromatografi yöntemi ve izoelektrik odaklanma gibi otomasyon tekniklerle ekonomik ve tam olarak Hb S'i tespit etmek mümkündür. Hb S'in tespitinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanımı, prenatal teşhis için seçilecek bir metoddur (15).

Orak hücre ve Hb SC hastalığı olan hastalarda beta polipeptid zincir geni olmadığından normal yetişkin hemoglobini yoktur. Orak hücre geni için heterozigot ve beta talasemi olanlarda Hb A yoktur fakat küçük miktarlarda normal Hb, orak hücre için heterozigot ve β^+ talasemi birlikteliği olanlarda görülür. Genellikle Hb F konsantrasyonu orak hücre beta talasemide artmıştır ve eritrositler arasında heterojen olarak dağılmıştır. Hb A2 kantitasyonu orak hücre β^0 talasemiden Hb SS'i ayırt etmesi açısından çok değerlidir ve Hb A2 düzeyleri orak hücre β^0 talasemide artmaya eğilimlidir. Aile çalışmaları Hb SS'den orak hücre β^0 talaseminin ayırt edilmesinde özellikle faydalıdır (15).

Doğum öncesi ve doğumda tanı orak hücre hastalığında, mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Orak hücre geni yaygın olan toplumlarda ve özellikle Hb AS olan anne bebeklerinde tarama yapılmalıdır. Gebeliğin 8-10. haftalarında koryon villus örneğinden, ikinci trimesterde amniosentez yoluyla fetal DNA (Deoksiribonükleik asit) testleri ile tanı konulabilmektedir. Yine kort kanı elektroforezi ile doğumda tanı konulabilir (12, 14).

2.1.9. Laboratuvar

Hemolitik anemi nedeni ile Orak hücre hastalığında hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinde düşme olur. Stabil durumda Hb düzeyi 5-11 g/dl arasındadır. Beraberinde talasemi veya demir eksikliği yoksa eritrositler normokromiktir, OEH (ortalama eritrosit hacmi) $90 \mu\text{m}^3/\text{hücre}$ düzeyindedir. Genellikle lökosit ve trombosit sayıları artmıştır. Kronik hemoliz nedeni ile laktat dehidrogenaz, indirek bilirubin, retikülosit artışı, haptoglobulin düşüklüğü görülür (13, 15).

Periferik yaymada orak şekilli hücrelerin yanı sıra, polikromazi, hedef hücreleri, artmış demir yüküne bağlı siderositler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir. Eritrositler talasemi ve anemi eşlik etmedikçe normokromdur. Orak hücre taşıyıcılarında anemi ve orak hücreler yoktur (12, 14).

Kemik iliğinde eritroid hiperplazi görülür. İmmünglobulin düzeyleri sıklıkla artmıştır. Özellikle kronik kan transfüzyonu almış hastalarda demir yükünde ve ferritin düzeyinde artış görülür. Yinede demir overloadı talasemide daha sıktır. Demir eksikliği de orak hücre hastalığına sıklıkla eşlik ettiği için mikrositoz ile beraber demir eksikliği de sık görülür (15). Çinko düzeyi muhtemel idrar atılımından dolayı ve E vitamini düzeyleri de sıklıkla düşüktür (82, 83).

2.1.10. Orak Hücre Hastalığında Genetik Danışmanlık

Orak hücre hastalığı ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeni ile öncelik hastalığın hiç olmamasını sağlamak olmalıdır. Özellikle hastalık ve taşıyıcılığın yaygın olduğu bölge ve ırklarda genetik danışmanlık önem kazanmıştır. Anne ve babanın her ikisi de orak hücre hastası ise çocuklarda homozigot SS olma olasılığı % 25'tir. Gebeliğin 8-10. haftalarında koryon villus örneğinden, ikinci trimesterde amniosentez yoluyla fetal DNA tesleri ile tanı konulabilmektedir. Fetusun homozigot SS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir (12, 84).

2.1.11. Tedavi

Destek Tedavi ve Takip

Orak hücre hastalığında tam tedavi henüz sağlanamadığı için, hastalar mutlaka düzenli kontrolde tutulmalı ve doktorlar tarafından olası komplikasyonları önleyici tedbirler, destek tedavileri ve komplikasyonların doğru yönetimi için düzenli takip edilmelidir (85). Düzenli kontrol sayesinde hastaların stabil dönemlerinde hemoglobin, retikülosit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı gibi temel laboratuvar bulguları ile fizik muayene bulgularının bilinmesi hastalık dönemlerinde tanının hızla konulup tedaviye erken dönemde başlanmasını sağlamaktadır. Hastaların ve yenidoğlarda ailelerinin hastalık özellikleri hakkında ayrıntılı

bilgilendirilmesi önemlidir. Özellikle ağırlı ataklar ve önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatma oranlarını azaltacaktır (28).

Genel olarak aşırı soğuk ve sıcaktan kaçınma, aşırı egzersizden kaçınma, çok ağır mesleklerden kaçınma, dengeli beslenme, susuz kalmaktan kaçınma önerilebilir.

Orak hücre hastalığı olan çocuklara 16 yaşına kadar penisilin profilaksisi (günde 2 kez oral penisilin V ya da ayda bir intramusküler benzaitin penisilin) verilmelidir (77). Rutin aşılar influenza, pnömokok, hemofilus influenza ve hepatit B her hastaya yapılmalıdır. 2 yaşından sonra bütün çocuklara transkranyal doppler ile Serebral kan akımı değerlendirilerek, stroke riski açısından dikkatli olunmalıdır. 10 yaşından sonra retinal hasar açısından yıllık muayene yapılmalıdır (17).

Her ne kadar yeterli ve dengeli beslenen hastaların muhtemelen ihtiyacı olmasa da, folik asit yetmezliğinin önlenmesi için günlük 1 mg folik asit verilmesi önerilmektedir (1). Sonuçta kronik hemolize bağlı folik asit kullanımı artar ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik krizler gösterilmiştir. Folik asit depolarının kullanımı artar. Folik asit eksikliği nedeniyle megaloblastik krizler bildirilmiştir (86). Çocukların % 20'sinde demir eksikliği de hastalığa eşlik edebilir (87). Hastalarda B12 vitamini eksikliği de olabilir. Hastalarda çinko eksikliğini oraklaşmayı artırdığı gösterildiğinden, çinko tedavisi verilebilir, bir çalışmada çinko replasmanı çocuklarda büyüme ve kilo alımını artırdığı gösterilmiştir (14, 88). D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı hastaların % 50'sinde osteopeni veya osteoporoz olabilmektedir (89).

Transfüzyon tedavisi

Orak hücre hastalarında tedaviler genel olarak semptomlara sebep olan orak hücrelerin azalması yani Hb S miktarı düşürülmesine yöneliktir. Bu amaçla ve şiddetli anemi tedavisi için kan transfüzyonu yapılmaktadır. Transfüzyon basit transfüzyon ve eritrosit değişimi olarak iki şekilde yapılmaktadır. Kullanılacak eritrosit süspansiyonu, lökosit filtresinden geçirilmeli, major kan grubu uyumlu olmalı, minör E,C ve Kell antijenleri için de uyumlu olmalıdır. Kan transfüzyon endikasyonları şöyle sıralanabilir (18, 58) ;

1. Eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini arttırmak amacı ile yapılan basit transfüzyon
 - a. Nefes darlığı, postural hipotansiyon, kalp yetmezliği, angina pectoris veya serebral fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği ağır anemili hastalar
 - b. Dalak, hepatik, pulmoner sekestrasyon krizi nedeniyle hemoglobin ve hematokritte ani düşmenin eşlik ettiği durumlarda
 - c. Aplastik kriz nedeniyle hemoglobinin 5 gr/dl veya hematokritin % 15'in altında olan hastalar

2. Orak şekilli eritrositlerin oranını azaltıp küçük damarlardaki dolaşımı rahatlatmak amacıyla uygulanan exchange (değişim) transfüzyonu

- a. İnme veya geçici iskemik ataklar gibi hayatı tehdit eden serebrovasküler olaylar
- b. Arteryel hipoksi sendromu (yağ embolisi)
- c. Akut göğüs sendromu
- d. Tedaviye yanıt alınamayan priapizm
- e. Genel anestezi veya anjiyografi yapılması planlanan hastalarda hazırlık amacıyla

3. Kronik transfüzyon programına alınanlar

- a. İnme
- b. Tekrarlayan akut göğüs sendromu
- c. Kronik organ yetmezliği
- d. Kontrol edilemeyen bacak ülserleri
- e. Seçilmiş gebelikler

Hem exchange hem de basit transfüzyonda Hb hedef düzeyi 10-11 g/dl olmalıdır. Exchange transfüzyonu için hedeflenen Hb S oranı ise % 30'un (bazen % 50) altı olmalıdır (90). Sık transfüzyonlarda hastanın hemolitik transfüzyon reaksiyonları, demir overloadı, alloimmunizasyon, viral infeksiyon geçişleri açısından riskin artacağı da unutulmamalıdır. Parsiyel exchange transfüzyon, hastaya flebotomi uygulanarak, Hb 10 gr/dl'nin üstünde olanlarda ve kronik transfüzyon ihtiyacı olanlarda demir birikimini azalttığı için yapılabilir (18). Demir yüklenmesi sık transfüzyon yapılan hastalarda olabilir, karaciğer biyopsisi ile belirlenebilir ve desferrioksamın veya deferipiron ile tedavi edilebilir. Demir yüklenmesine bağlı endokrin yetmezlik, siroz ve kardiomyopati oluşabilir (58).

Hidroksiüre kullanımı

Hb F'in Hb S polimerizasyonunu inhibe ettiği ve oraklaşmayı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle orak hücre hastalığında tedavi hedefi Hb F miktarını artırmak olmuştur. Bu amaç için kullanılan ana ilaç hidroksiüredir (91).

Hidroksiüre Hb F düzeylerini arttırır, eritrosit deformabilitesi ve hidrasyonunu iyileştirir, eritrositlerin vasküler endotele adezyonunu azaltır. Hidroksiüre deoksiribonükleotid redüktazı inhibe eder ve hücre bölünmesini S fazında durdurarak etki eder (17). Hidroksiüre tedavisinin vaso-okluziv ağrı, akut göğüs sendromu, kan transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış sıklığını, nörolojik olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu yüzden büyük çocuklarda, yetişkinlerde sık ağrılı krizi olanlarda, AGS olanlarda, semptomatik anemili hastalarda kullanılmalıdır. Önerilen günlük tedavi, dozu 10- 30 mg/kg'dır (14, 91). Yinede büyüme-gelişme üzerine etkileri, teratojenik ve karsinojenetik etkileriyle ilgili henüz yeterli bilgi yoktur. En yaygın

bilinen etkisi myelosupresyondur. Teratojenik etkisi mevcuttur, kullanım sırasında kontrasepsiyon tavsiye edilir. Diğer nadir yan etkileri bulantı ve diğer gastrointestinal etkiler, hiperpigmentasyon, raş'dır. (15, 18).

Kısa zincirli yağ asitleri (valproik asid), eritropoetin, 5-azactadin de HbF yapımını artırarak etkili olan diğer ilaçlardır (14).

Enfeksiyon tedavisi

Splenik disfonksiyon nedeni ile enfeksiyon sıklığı ve yatkinlığı artmıştır. Aşılama ve profilaktik antibiyoterapiye rağmen orak hücre hastalarında enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Orak hücre hastalığı olan çocuklara 16 yaşına kadar penisilin profilaksisi (günde 2 kez oral penisilin V ya da ayda bir intramusküler benzaitin penisilin) verilmelidir. Rutin aşılar influenza, pnömokok, hemofilus influenza ve hepatit B her hastaya yapılmalıdır. Ciddi enfeksiyonlar mutlaka hastanede takip edilmeli, uygun etkenlere karşı antibiyoterapi seçilmelidir (18, 92).

Üriner sistem enfeksiyon ve pyelonefrit sıklığı da artmıştır, en sık etken esherichia colidir ve septisemi sık görülür. Tedavi etkene yönelik ve 10-21 gün verilmelidir (77).

Osteomyelit olan hastalarda en sık etken salmonella türleridir, genelde multipl ve uzun kemikleri etkiler. Daha nadir olarak etken stafilokokus aureusdur. Tedavi parenteral olarak bu iki etkene yönelik olmalıdır, 2-6 hafta devam etmelidir (77).

Kök Hücre Transplantasyonu

Orak hücre hastalığında kesin tedavi kök hücre transplantasyonudur. Küçük çocuklarda HLA uygun kardeşlerinden yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu oldukça başarılıdır. Dünyada artık 200'den fazla hastaya transplantasyon yapılmıştır (15, 93). Belçika ve Fransa'da kronik organ hasarı (splenik disfonksiyon dışında) olmayan 42 tane orak hücreli anemi hastasına HLA uygun kardeşlerinden kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve bunlardan 36 sında başarı sağlanmıştır (94).

Transplantasyon sonrası halen ölüm oranı oldukça fazla olması ve graft versus host hastalığını potansiyel morbiditesi fazla olduğundan, orak hücreli hastalarda transplantasyon kararı verilmesi zordur. Kök hücre transplantasyonu sonrası tüm yaşam % 90- 95, hastalısız yaşam % 85 -90 ve greft rejeksiyonu % 10- 15 civarındadır. Transplant ilişkili mortalite % 5- 10 civarında olup asıl neden graft versus host hastalığı ve enfeksiyonlardır. Genelde kötü prognozlu hastalarda tercih edilmektedir. Endikasyonlar için yeterli çalışma bulunmamaktadır (85, 95).

Anestezi ve Cerrahi

Genel anestezi de cerrahi işlemlerde orak hücreli hastaları için komplikasyon riski artmıştır. Cerrahi öncesi eritrosit transfüzyonu, elektif vaklarda eritrosit değişimi yapılabilir. Genel olarak da hidrasyona, oksijenizasyona, soğuktan kaçınılmasına dikkat edilmelidir (15).

Krizler ve Diğer Tedaviler

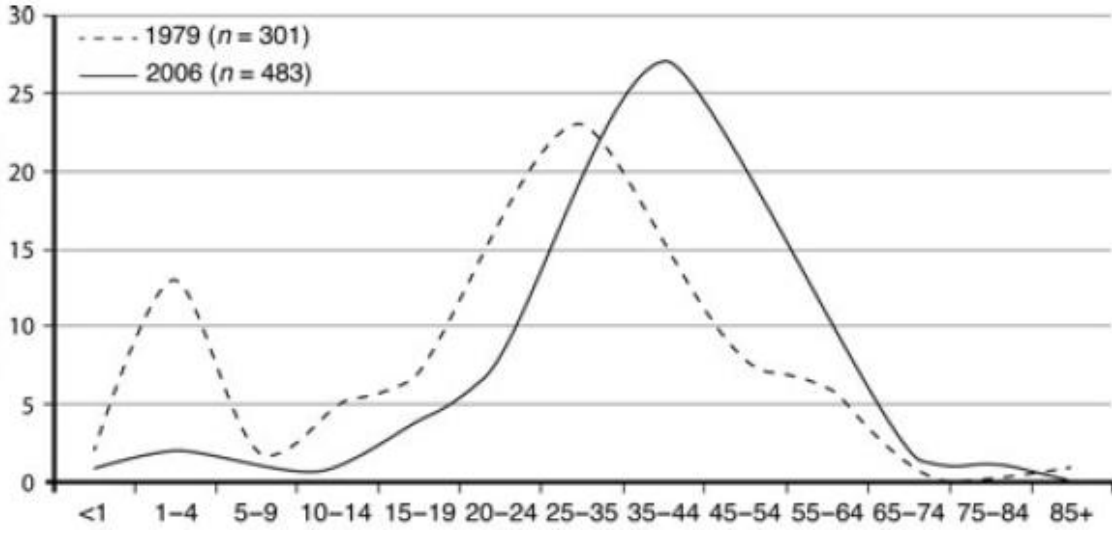
Hemolitik krizlerde folik asit desteği verilir ve nadiren de kan transfüzyon ihtiyacı olur. Aplastik krizler genelde kendini sınırlar, aneminin arttığı dönemde kan transfüzyonu verilir, kemik iliği bir hafta içinde tekrar eritrosit üretimine başlar. Sekestrasyon krizinde parenteral hidrasyon verilir, basit veya eritrosit değişimi gerekebilir, ilk atak sonrası splenektomi önerilir. Vazookluzif krizlerde temel prensipler hidrasyon ve oksijen desteğinin sağlanması, analjezik tedavileri ve krizi presipite eden faktörün tedavisidir (15, 18).

Akut göğüs sendromunda hasta mutlaka yatırılarak yoğun bakımda tedavi edilmeli, hidrasyon, oksijenizasyona, analjezik tedavi verilmeli, pnömoni ve pulmoner emboli ekartasonu yapılanaya kadar geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi ve proflaktik antitrombotik verilmelidir. Şiddetli olgularda hematokrit % 30' un üzerinde olacak şekilde kan transfüzyonu veya eritrosit değişimi yapılmalıdır. Yakın takibi yapılmalı gerekli durumda mekanik ventilatöre alınmalıdır (96, 97).

Priapizmin tedavisi korpus kavernosumda biriken kanın cerrahi olarak boşaltılmasıdır. Bununla beraber ağrı kesiciler ve sıvı tedavisi uygulanıp kan verilebilir. Tedaviye dirençli olgularda kan değişimi yapılmalıdır. Priapizm tekrarının önlenmesi için gonodotropin releasing hormon analogları, pseudoefedrin, alfa adrenerjik ajan olan etilefrin ve stilbrol kullanılmaktadır (32, 57).

2.2. Prognoz ve Mortalite

Hastalık çok ciddi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (4). En yaygın ölüm nedenleri pulmoner komplikasyonlar, serebrovasküler olaylar, enfeksiyon ilişkili olaylar, akut splenik sekestrasyon krizi ve kronik organ yetmezlikleridir. Semptomatik hastalarda erken mortalite yüksek olmakla birlikte klinik olarak organ yetmezliği olmayan hastalarda da akut orak hücre krizi sırasında yüksek ölüm oranı (% 33) görülmüştür (7). Hidroksiüre ve transfüzyon tedavisini içeren konvansiyonel tedavi yaklaşımlarının özellikle çocukluk çağlarında bulunan hastalarda ölüm riskini azaltabildiği bilinmektedir (8). Ancak ölüm riski yetişkin yaşlara doğru kaymıştır. Ortalama yaşam süresi 39 yaş olarak bildirilmiştir (Şekil 2.3) (9, 10).



Yaş grupları
Sheth S. Br J Heatemol 1971'den alınmıştır.

Şekil 2.3. Orak hücre hastalığında yıllara göre ölüm eğrileri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

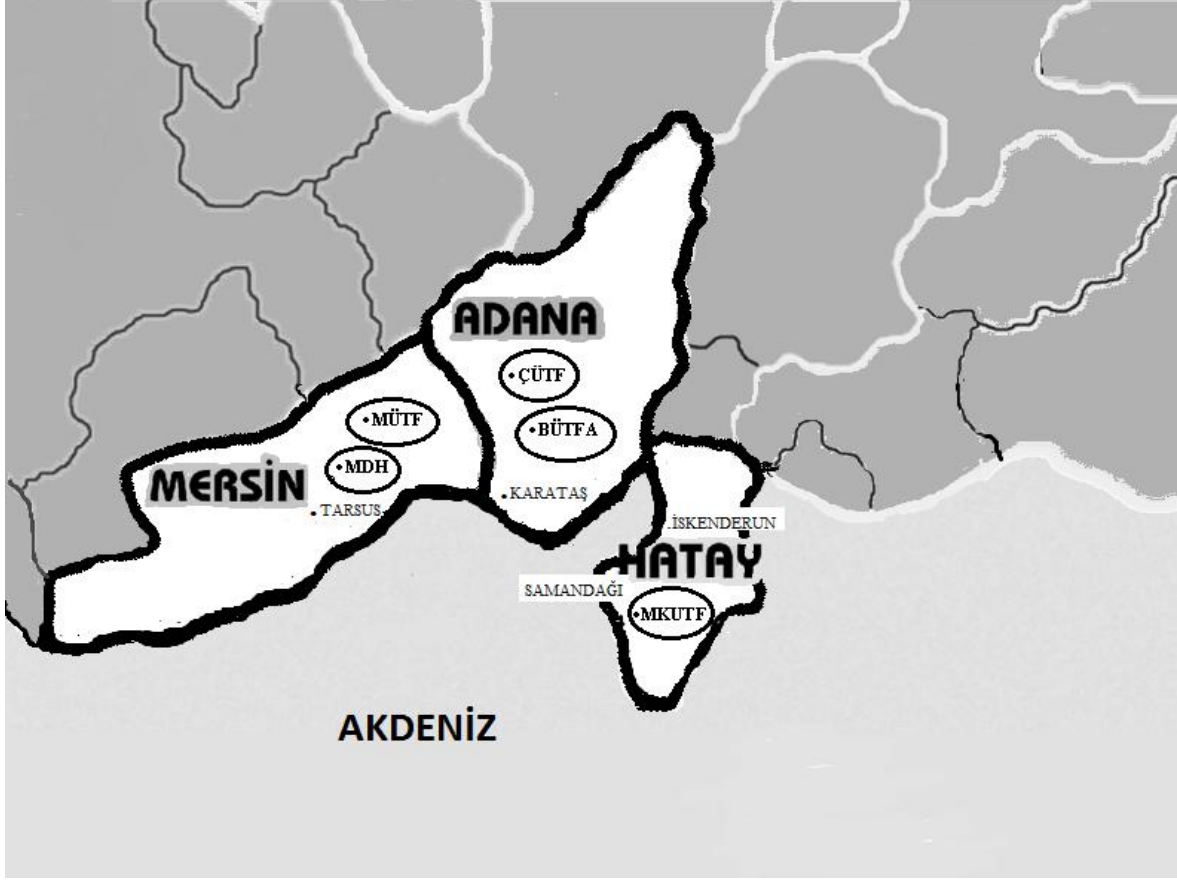
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma çok merkezli, kesitsel ve geriye dönük (retrospektif) kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmaya katılan merkezler tarafından orak hücre hastalığı tanısıyla 2005-2015 yılları arasında kayıt altına alınan, Adana, Antakya ve Mersin illerinde yaşayan ve düzenli olarak takip edilen pediatrik ve erişkin hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tanısını homozigot Hb S hastalığı olduğu bilinen hastalar ve Hb S geninin talasemiler ile heterozigot kombinasyonları (Hb S- β talasemi, Hb S- α talasemi) oluşturdu. Hastane bilgi yönetim sistemleri, hasta dosyaları ve ölüm kayıt sisteminde bulunan kayıtlardan hasta bilgilerine ulaşılarak orak hücre hastalarında mortalite yaşı, mortalite nedenleri ve mortalite üzerine etkili olan klinik ve laboratuvar veriler araştırıldı.

3.1.1. Çalışmaya katılan merkezler

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından planlandı. Çalışmaya katılan diğer merkezleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ve Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji Bilim Dalı oluşturdu.

Çalışmaya katılan hastaların yoğun olarak yaşadıkları bölgeler ve takip edildikleri merkezler Şekil 3.1' de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmaya katılan hastaların en yoğun olarak yaşadıkları yerleşim yerleri ve takip edildikleri merkezler

(MÜTF: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MDH: Mersin Devlet Hastanesi, ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, BÜTFA: Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, MKÜTF: Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi)

3.1.2. Verilerin toplanması ve veri güvenliği

Hastalardan yeterli, güvenilir klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılabilen hastaların değerlendirilmesine özen gösterildi. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bilgilerine Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminde (Nucleus versiyon: 9.3.39 Monad Yazılım Ltd. Ankara, Türkiye) yer alan, orak hücre hastaları için düzenlenmiş özel modüler sistemden ulaşıldı (Bkz. Orak hücre hastaları özel modül örneği; EK- 1). İlave olarak, çalışmaya katılan merkezlerde bulunan hasta bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane bilgi sistemlerinden ulaşıldı. Hastaların ölüm bilgilerine ise hastanelerdeki bilgi sistemleri, dosyalardan ve Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi'nden ulaşıldı. Kaybedilen hastaların ölüm yaşları ve ölüm nedenleri kayıt altına alındı.

Kayıtlarda hastanın yaşı, tanı bilgileri, hidroksiüre kullanımı, yıllık ağırlı kriz sayısı, sigara kullanımı, aile öyküsü, transfüzyon ihtiyacı, eritrosit değişimi öyküsü, yıllık ağırlı kriz sayısı, akut göğüs sendromu öyküsü, hipertansiyon, böbrek hasarı, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu, serebrovasküler olay öyküsüne ait veriler toplandı. Kadın hastalarda gebelik ve preeklamsi öyküleri olup olmadığı not edildi. Laboratuvar verisi olarak hastaların sabit durumda (steady state) ölçülen hemoglobin, lökosit, trombosit sayıları, hemoglobin elektroforezinde normal hemoglobin (Hb A) ve anormal hemoglobin (Hb S, Hb F, Hb A2) oranları değerlendirildi.

Verilerin doğrulanması ve veri güvenilirliği açısından, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezinde Veri Denetleme Grubu, diğer kurumlarda ise her klinikten sorumlu bir hematoloji uzmanı tarafından veriler gözden geçirildi.

3.1.3. Ulaşım noktaları

Ölüm kayıtlarında tespit edilen ölüm yaşı ve ölüm nedeni birincil ulaşım noktası olarak değerlendirildi. Orak hücre hastalığının klinik ve laboratuvar özelliklerinin (hidroksiüre kullanımı, sigara içimi, transfüzyon tedavisi, yıllık ağırlı kriz sayısı, akut göğüs sendromu, hipertansiyon, böbrek hasarı, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli ve hemoglobin, lökosit, trombosit düzeyleri) mortalite ile ilişkisi ise ikinci ulaşım noktası olarak araştırıldı.

3.1.4. İzinler

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Deneysel/Klinik Araştırma İlkeleri ve Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no:KA15/07). Çalışmaya katılan diğer merkezlerde, hasta bilgilerine ulaşılması için kurumların başhekimlik ve ilgili Bilim dalı başkanlarından gerekli izinler alındı.

3.1.5. Tanımlar

Olgular, tam kan sayımı ve elektroforez yöntemleri (alkali jel tekniği ile veya yüksek performanslı likid kromatografisi ve gerektiğinde asit elektroforez) kullanılarak tanı aldı. Tanılar için tam kan sayımında, eritrosit sayısı, hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değerlerinden yararlanıldı. Hemoglobin elektroforezinde ise toplam hemoglobin miktarına göre tespit edilen anormal hemoglobin oranlarından yararlanıldı.

Tam kan sayımında, anemi (çoğunlukla OEH > 75 fl) olduğu tespit edilen olgularda, hemoglobin elektroforezinde Hb A2 değeri toplam hemoglobin miktarına göre normal olarak ölçülen (< % 3.5), Hb S oranının ise > % 95 olduğu tespit edilen olgular homozigot hemoglobin S hastalığı olarak tanımlandı. Bu olgularda Hb F değeri dikkate alınmadı (15). Hb

A2 oranı toplam hemoglobin miktarına göre > % 3.5 olarak ölçülen olgular Hb S- β talasemi olarak tanımlandı. Bu hastalardan normal hemoglobin sentezlenen (Hb A tespit edilen) olgular Hb S- β^+ talasemi, normal beta zincirinin sentezlenmeyen, buna bağlı olarak elektroforezde Hb A oranı < % 5 olanlar Hb S- β^0 talasemi olarak tanımlandı. Orak hücre hastaları arasında Hb S oranı % 70-90 arasında olup OEH < 75 fl olan ve A2 oranı normal sınırdaki bulunan olgular Hb S- α talasemi olarak değerlendirildi (13).

Denge durumu (steady state): En az 4 haftadan beri ağırlı durum nedeni ile ilaç kullanımını gerektirmeyen hastaların sabit dönemde oldukları düşünöldü.

Ağırlı kriz: Hastanın orak hücre hastalığı dışında bir nedene bağlanamayan ağırdan dolayı hastaneye başvurusu, parenteral steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar, metamizol ve narkotik ilaçlar ile müdahale edilmesi olarak tanımlandı (1, 2).

Kriz sıklığının derecesi: Hastaların yıllık ağırlı kriz sayılarının sıklığı yıllık ağırlı kriz sayısı < 3 ise nadir, yıllık ağırlı kriz sayısı \geq 3 ise sık olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma Türkiye Sosyal Güvenlik Kurulu kemik iliğı endikasyon listesinde orak hücre hastalığı yüksek risk grubu kriterlerine dayanarak yapıldı (98).

Mikroalbuminüri: Ateşsiz ve ağrısız dönemde spot idrarda 30-300 mg/gün mikroalbumin değerleri, mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.

Nefropati: Mikroalbuminüri ve proteinüri şeklindeki böbrek fonksiyon bozukluğu, ultrasonografide böbrek parankiminde ekojenite artışı ve/veya korteks kalınlığında inceltme ya da düşük kreatinin klerensi bulgularından en az birisinin olması nefropati olarak tanımlandı.

Pulmoner hipertansiyon: Ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte 25 mmHg'nın veya egzersiz sonrası 30 mmHg'nın üzerinde olması ve pulmoner kapiller basıncın 15 mmHg'nın altında bulunması olarak tanımlandı. Pulmoner arter sistolik basıncı: ekokardiyografide, sağ ventrikül çıkış darlığı ve pulmoner arter darlığı olmayan hastalarda triküspit regürjitasyonu ile ölçümü olarak tanımlandı (70).

Hidroksiüre kullanımı: 15 mg/kg/gün ve üzerinde, en az 1 aydır düzenli ilaç alımı kayda değer bulundu.

Transfüzyon tedavisi: Yılda 6 veya daha fazla basit transfüzyon almış olmak veya eritrosit değişim programında bulunmak veya yılda 1 veya daha fazla eritrosit değişimi yapılmış olması olarak tanımlandı.

3.1.6. Çalışmadan dışlama kriterleri

Orak hücre hastalığı tanısı kesin olmayan hastalar, malignite tanısı olan hastalar, maligniteye veya travmaya bağlı ölüm nedeni olan hastalar, kemik iliğı nakli yapılmış hastalar

çalışmaya alınmadı. Ulaşım noktalarında belirtilen parametrelerin en az yarısını içermeyen hasta kayıtları eksik veri olarak değerlendirilerek çalışmaya alınmadı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) paket kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki- Kare testi ya da Fisher testi kullanılmıştır. Mortalite ile sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilmiş ve parametrik test varsayımlarını sağlayan parametreler için Student T test, parametrik olmayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Mortalite üzerine etkili olan faktörler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak araştırıldı.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan merkezlerde orak hücre hastalığı tanısı alan 1367 hastanın kayıtları incelendi. Yeterli klinik verisi olmayan, kemik iliği nakli olmuş ve orak hücre hastalığı taşıyıcılığı olan, takipsiz olgular ile tekrarlayan kaydı olanlar değerlendirmeye alınmadığından kalan 735 hasta çalışmaya alındı

Kayıtları değerlendirmeye alınan hastaların hepsi Antakya, Mersin ve Adana'da yaşayan olgulardı. Şehir merkezi dışında Antakya İskenderun'da, Mersin Tarsus'da, ve Adana Karataş'ta yaşamaktalardı.

Çalışmaya alınan hastaların takip edildikleri merkezlere göre dağılımı Tablo 4.1 de görülmektedir.

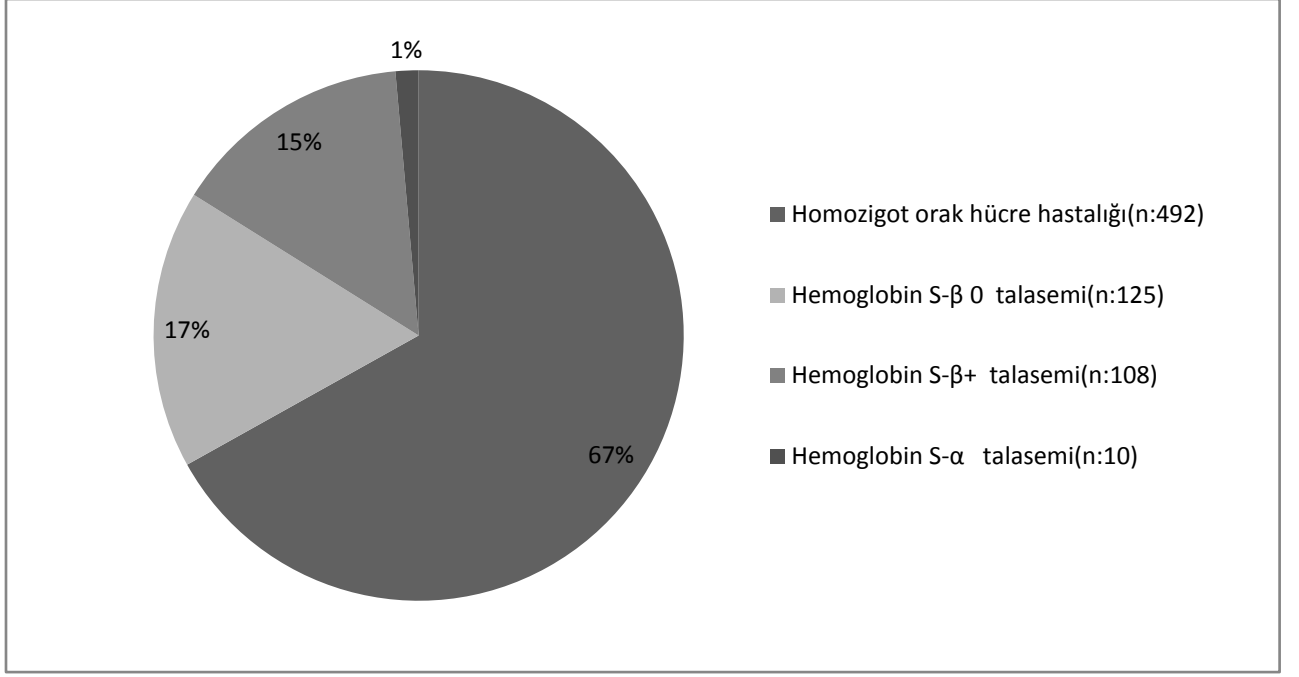
Tablo 4.1. Merkezlere göre dağılım özellikleri

Merkezlere	n	%
BÜTFA	375	51
MKÜTF	138	18.7
MÜTFP	102	13.9
MDH	63	8.6
ÇÜTF	57	7.8
TOPLAM	735	100

(BÜTFA: Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, MKÜTF:Antakya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, MÜTFP:Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri, MDH:Mersin Devlet Hastanesi, ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Hastaların tanılarına göre dağılımını değerlendirildiğinde; hastaların çoğunluğunu homozigot Hb S hastalığı oluşturdu.

Hastaların tanılarına göre dağılım grafiği Şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Tanılara göre dağılım grafiği

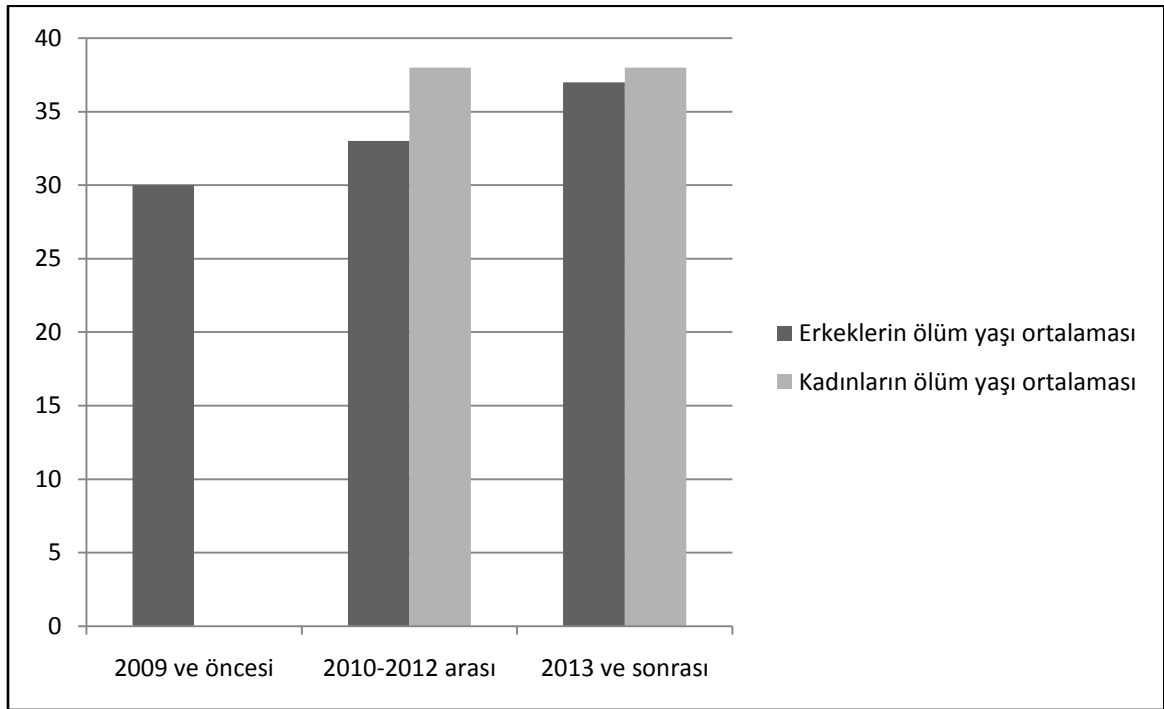
Çalışmaya alınan hastaların fenotipik özelliklerini değerlendirildiğinde; hastaların 368'i kadın, 367'si erkek idi. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde; 633'ü 19 yaş ve üzerinde iken, 102'si 18 yaş ve altında idi. En küçük hasta 3 yaşında, en büyük hasta 67 yaşında ve ortalama yaş 30.2 (ortalama yaş= 30.2 ± 11.2) olarak tespit edildi. Erişkin hastalarda ortalama yaş 32.9 ± 9.5 (19- 67) yaş, pediatrik hastalarda ortalama yaş 13.5 ± 4 (3- 18) yaş saptandı.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler		Yaşayan	Kaybedilen
		n (%)	n (%)
Yaş			
	18 yaş ve altı	101(15)	1(2)
	19 yaş üzeri	578(85)	44(98)
Cinsiyet			
	Erkek	334(49)	27(60)
	Kadın	345(51)	18(40)
Ağrılı kriz sıklığı			
	<3 /yıl	507(75)	36(80)
	≥3 /yıl	172(25)	9(20)
Nefropati (mikroalbuminüri/proteinüri)			
	Mevcut	113(16.8)	21(47)
	Yok	564(83)	24(53)
	Bilinmiyor	2(0.2)	-
Hidroksiüre kullanımı			
	Mevcut	438(65)	19(42)
	Yok	241(35)	26(58)
Akut göğüs sendromu			
	Mevcut	69(10)	9(20)
	Yok	610(90)	20(44.5)
	Bilinmiyor	-	16(35.5)
Pulmoner hipertansiyon			
	Mevcut	212(31)	15(33)
	Yok	464(68.5)	30(67)
	Bilinmiyor	3(0.5)	-
Kalp yetmezliği			
	Mevcut	18(2.5)	4(9)
	Yok	658(97)	41(91)
	Bilinmiyor	3(0.5)	-
Hipertansiyon			
	Mevcut	26(3.7)	6(13)
	Yok	651(95.8)	39(87)
	Bilinmiyor	2(0.5)	-
Serebrovasküler hastalık			
	Mevcut	64(9.8)	6(13)
	Yok	613(90)	39(87)
	Bilinmiyor	2(0.2)	-
Derin ven trombozu			
	Mevcut	15(2)	1(2)
	Yok	661(97.5)	43(97.9)
	Bilinmiyor	3(0.5)	1(0.1)
Pulmoner tromboemboli			
	Mevcut	14(2)	3(7)
	Yok	663(97.8)	42(43)
	Bilinmiyor	2(0.2)	-
Sigara kullanımı			
	Mevcut	86(13)	7(16)
	Yok	593(87)	38(84)
Transfüzyon tedavisi			
	Mevcut	441(65)	33(73)
	Yok	238(35)	12(27)
Toplam		679(100)	45(100)

Çalışmada hastaların ölüm yaşı ve nedenleri değerlendirildiğinde; hastaların 679'unun halen yaşamakta olduğu, 45 hastanın çeşitli nedenlerden kaybedildiği anlaşıldı. On bir hastanın ise yaşayıp yaşamadığı bilgisine ulaşılamadı. Kaybedilen hastaların 1'i 18 yaş ve altında idi. On dokuz yaş ve üstündeki ölen hastaların % 62.8 (n: 27)'si erkek, % 37.2 (n: 16)'si kadın idi ve istatistiksel olarak erişkin hastalarda erkek cinsiyetli olmak ve ölüm arasında anlamlı ilişki vardı (p= 0.041). Çalışmadaki hastaların ölüm oranı % 6.1 idi. Kırk üç hastanın ölüm yaşına ulaşıldı. En erken ölüm yaşı 17 yaş, en geç ölüm yaşı 64 yaş, ölüm yaşı ortalaması 36.6 ± 13 yaş olarak bulundu. Ortalama ölüm yaşı erkeklerde 34.1 ± 10 (18- 54) yaş, kadınlarda 40.1 ± 15 (17- 64) yaş olarak değerlendirildi.



Şekil 4.2. Yıllara göre ölüm yaşı ortalamaları

Hastaların yıllara göre ölüm yaşı ortalamalarına göre dağılımı incelendiğinde, 2009 ve öncesinde kaybedilen 2 erkek hasta vardı ve ölüm yaşı ortalamaları 30.5 ± 13 (21- 41) yaş idi. 2010-2012 yılları arasında kaybedilen hastalardan 7'si erkek ve ölüm yaşı ortalaması 33.3 ± 11 (21- 54) yaş, 3'ü kadın olup ölüm yaşı ortalaması 38.3 ± 12 (31- 52) yaş idi. 2013 ve sonrasında kaybedilen hastalar incelendiğinde ise 9'u erkek ve ölüm yaşı ortalaması 37.5 ± 10 (27- 53) yaş, 10'u kadın olup ölüm yaşı ortalaması 38.0 ± 15 (17- 64) yaş idi. Kalan 11 hastanın ölüm yıllarına ulaşamamış idi.

Ölüm nedenlerine göre değerlendirildiğinde hastaların en sık rastlanılan ölüm nedenlerinin akut göğüs sendromu, takiben de dalak sekestrasyonu ve uzamış ağırlı krize bağlı çoklu organ yetmeliği olduğu saptandı.

Kaybedilen hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kaybedilen orak hücre hastalarında ölüm nedenleri

Ölüm nedeni	n	%
Akut göğüs sendromu	8	28.5
Dalak sekestrasyonu	4	14.2
Ağırlı kriz sonrası- çoklu organ yetmezliği	3	10.7
Karaciğer yetmezliği/ DIC	3	10.7
Septik şok	2	7.1
Hemolitik kriz	1	3.5
Gastrointestinal kanama	1	3.5
Akut hemolitik reaksiyon	1	3.5
Kalp yetmezliği	1	3.5
Akciğer tromboemboli	1	3.5
Pnömoni	1	3.5
Akciğer ödemi	1	3.5
Gebelik/ preeklampsi	1	3.5
Toplam	28	100

(DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşması)

Hastalar yıllık ağırlı kriz sayılarına göre değerlendirildiğinde, hastalardan 550 (% 75.8)'si nadir, 185 (% 25.2)'i sık ağırlı kriz geçirmekte idi. Hastalık tanısına göre ağırlı kriz sıklığı açısından fark saptanmadı. Kaybedilen hastalar ve yaşayan hastalar arasında ağırlı kriz sıklığı açısından hem erişkin hem pediatrik hastalarda anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmadaki hastaların klinik özellikleri incelendiğinde; 273 (% 37.1)'ü hidroksiüre kullanmakta, 462 (% 62.9)'si kullanmamakta idi. Hidroksiüre kullanım oranı yaşayan erişkin hastalarda (%62.3) kaybedilen hastalara (%41.9) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.009$). Çocuk hastalarda bu oran anlamlı bulunmadı ($p = 0.417$). Sigara kullanan hasta sayısı

94 (% 12.8) iken, kullanmayanlar 641 kişi (% 87.2) idi. Sigara içme oranı açısından ölen ve yaşayan hastalar arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Orak hücre hastalarının takibinde sık kullanılan kan transfüzyonu tedavisi açısından değerlendirildiğinde çalışmada, kan transfüzyon tedavisi alan hasta sayısı 484 (% 65.8), transfüzyon tedavisi almayan hasta sayısı ise 251 (% 34.2) idi. Kaybedilen hastalarda kan transfüzyon tedavisi alma oranı % 73.3 oranında, yaşayanlarda ise %65.4 oranında olup, ölüm ile transfüzyon tedavisi alma arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Orak hücre hastalığının oluşturduğu doku hasarı ve orak hücre hastalığına eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, erişkin hastalarda akut göğüs sendromu, hipertansiyon ve böbrek hastalığı bulunmasının kaybedilme için önemli risk faktörleri olduğu saptandı.

Yetişkin orak hücre hastalarında ortaya çıkan yan etkiler ve eşlik eden hastalıklar ve ölüm ile ilişkisi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kaybedilen ve yaşayan erişkin orak hücre hastalarının hastalık yan etkisi ve eşlik eden hastalıklar yönünden karşılaştırılması

	Ölen % (n)	Yaşayan % (n)	P değeri
Böbrek hasarı	48.8 (21)	19.6 (113)	0.000
Pulmoner hipertansiyon	34.9 (15)	36.6 (211)	0.938
Akut göğüs sendromu geçirme	20.9 (9)	7.6 (44)	0.007
Hipertansiyon	14.0 (6)	4.3 (25)	0.015
Serebrovasküler hastalık	11.6 (5)	7.5 (43)	0.367
Kalp yetmezliği	9.3 (4)	3.1 (18)	0.059
Pulmoner tromboemboli	7.0 (3)	2.4 (14)	0.107
Derin ven trombozu	2.4 (1)	2.6 (15)	1.000

Çocuk hastalarda akut göğüs sendromu geçirme oranı açısından kaybedilen ve yaşayanlar arası anlamlı fark saptanmadı ($p = 1.000$). Çocuk hastalarda geçirilmiş serebrovasküler hastalık oranı açısından kaybedilen ve yaşayan grup hastalar açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Çocuk hastaların hiçbirisinde pulmoner emboli, derin ven trombozu, böbrek hasarı, hipertansiyon, kalp yetmezliği tespit edilemedi. Bir çocuk hastada pulmoner hipertansiyon saptandı.

Hastaların hemoglobin elektroforez sonucundaki hemoglobin değerlerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, yaşayan hastalarda Hb F değerlerinin kaybedilen hastalara göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu tespit edildi. Ancak Hb S, Hb A, Hb A2, Hb F değerlerinin ortalamaları açısından kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri 8.7 gr/dl, hematokrit oranı % 25.5, lökosit değeri $12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit değeri $439.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Kaybedilen erişkin olgularda ortalama hemoglobin değeri 7.5 gr/dl olarak ölçüldü. Bu değer yaşayan hastalarda 8.8 gr/dl olarak tespit edildi ve yaşayan ve kaybedilmiş grup arasında fark anlamlı bulundu ($p= 0.00$). Lökosit değeri ortalaması kaybedilenler için $21.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, yaşayanlar için ise $12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0.00$). Trombosit değeri ortalaması yaşayanlar için $271.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, kaybedilenlerde ise $441.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0.00$). Çok etken analizi ile bu değerler karşılaştırıldığında sadece yüksek lökosit değeri ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı. Çocuk hastalarda iki grup arasında hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri açısından fark saptanmadı ($p> 0.05$).

Erişkin kadın hastaların 74'ünde (% 10) gebelik ortaya çıktığı ve bunların 4'ünde (% 5.4) preeklampsi geliştiği saptandı. Ancak bu olgularda kaybedilen anne olmadığı anlaşıldı.

Tablo 4.5. Orak hücre hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiz tablosu

Değişken	β	S.E.	Sig. (p)	OR	CI %95
Yaş	-0.048	0.042	0.259	0.953	0.878-1.036
Cinsiyet	1.935	1.129	0.086	6.926	0.758-63.270
Hidroksiüre kullanımı	0.770	0.866	0.374	2.160	0.396-11.779
Akut göğüs sendromu	1.438	0.961	0.135	4.212	0.640-27.713
Hipertansiyon	1.100	1.253	0.380	3.005	0.258-35.016
Böbrek hasarı	1.049	0.995	0.292	2.855	0.406-20.063
Lökosit değeri	0.062	0.024	0.009	1.064	1.016-1.114
Trombosit değeri	-0.002	0.002	0.478	0.998	0.994-1.003
Hemoglobin değeri	-0.276	0.227	0.223	0.759	0.487-1.183

Tek etken (uni-variete) analiz ile kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında farklı çıkan değerler lojistik regresyon analiz ile kontrol edildiğinde, hastaların sadece ortalama lökosit değeri yüksek olması ölüm riskini artıran bir sebep olarak bulundu ($p= 0.009$) (Tablo 4.5).

5. TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı, çocukluk çağından başlayarak birçok doku ve organda hasarlanmaya yol açabilen bir hastalıktır. Aslında benign bir hematolojik hastalık olmasına rağmen klinik seyri ve ortaya çıkardığı yaşam riski nedeni ile malign hastalıklar gibi davranmaktadır. Akut komplikasyonları ölümcül seyredebilmektedir (3). Hastalık Türkiye genelinde en sık Akdeniz bölgesinde görülmektedir. Çukurova bölgesinde bazı yörelerde sıklık % 3-44'e ulaşmaktadır (6). Bugüne kadar, hastalığın patogenezi, genetik özellikleri, klinik seyri ve destek tedavisine yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (5, 9, 99, 100). Bu çalışmaların zaman içerisinde hastaların yaşam kalitesine ve yaşam süresine yansımaları beklenir. Ancak bu yansımaların değerlendirilmesi konusunda iki aşamada güçlük ortaya çıkmaktadır. Birincisi, hastalığın klinik özelliklerinin değişken olması ve doku hasarlarının beta globulin yapısı ile ilgili bilinen gen mutasyonu dışında başka genetik yapılar ile ilişkili olarak görülmesidir (43,44). İkincisi ise değişik kültür ve bilgi birikimine sahip toplumlara göre değişen hasta bakımı ve sosyal desteğin olmasıdır. Bu yüzden, bu çalışmada, hastalığın diğer toplumlar için mortalite üzerine bilinen etkisinin, Akdeniz Bölgesinde yaşayan hastalar için araştırılması amaçlandı. Hastalığın mortalite yaşı ve mortaliteye etkili olan faktörlerin bilinmesinin, Türkiye'de orak hücre hastalığı için küratif tedavi seçeneği tartışmalarına ve endikasyon belirleme çalışmalarına katkı sağlayabileceği düşünüldü. Orak hücre hastalığının sık görüldüğü ancak mortalite araştırmalarının yeterli olmadığı şehirlerden Mersin, Adana ve Antakya'daki önemli merkezlerde ölüm yaşı, ölüm nedenleri ve ölüme etki eden faktörlerin araştırılması planlandı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir mortalite çalışmasında 3764 orak hücre hastalığı doğumdan ölüme kadar izlenerek yıllara göre mortalite hızı ve ölüm nedenlerinin değerlendirildiği görülmektedir (7). Jamaika'da yapılan ve 276 kaybedilen hastayı içeren bir çalışmada ölüm yaşları ve nedenleri değerlendirilmiştir. ABD'de yapılan bir diğer çalışmada ise 1979- 2005 yılları arasında kaybedilen orak hücre hastalarının yıllara göre mortalite oranları ve nedenleri incelenmiş ve tanı için ICD-9 kodları kullanılmıştır (4). Bu çalışmalardan ilkinde gençlerde enfeksiyon, yaşlılarda emboli veya tromboz en sık ölüm nedeni olarak saptanmış, ikincisinde ise çocuklarda yıllara göre ölüm oranının azaldığı ancak yetişkinlerde arttığı saptanmıştır (4, 101). Çalışmamızda hastane bilgi sistemlerindeki ICD-10 koduna göre orak hücre hastalığı tanısı ile giriş yapılmış yaşayan ve kaybedilen 735 hasta çalışmaya alınarak yeterli veri elde edildi.

Çalışmaya katılan merkezlerde tanılar için hastaların alkali jel tekniği ile veya yüksek performanslı likid kromatografisi tekniği ile yapılmış hemoglobin elektroforez sonuçlarının değerlendirildiği ve hastaların tanılarının anormal hemoglobin değerlerinin toplam hemoglobin değerlerine oranına göre konulduğu tespit edildi. Çalışmamız tarama çalışması olduğundan hastaların tanısı için genetik tetkikleri değerlendirilme şartı aranmadı (15). Literatürde bu tip çalışmalar için benzer tanımlama metodunun kullanıldığı tespit edildi (101). Diğer bir çalışma tanı için ICD-9 kodlarının kullanılabilmesini desteklemekteydi (4).

Ortalama ölüm yaşları ile ilgili literatür bilgileri incelendiğinde, ABD’de yapılan bir çalışmada, orak hücreli hastalarda ortalama yaşam süresi 39 yıl olarak saptanmıştır (10). Platt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre ise hastaların ABD’deki yaşam beklentisi erkekler için 42 yaş, kadınlar için ise 48 yaş bulunmuştur (7). Lanzkron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2005 yılında ABD de hastaların yaşam beklentisi’nin erkekler için 38 yıl, kadınlar için ise 42 yıl olarak tespit edilmiştir (4). Bu çalışmada, hastaların ölüm yaşı ortalamaları daha düşük bulunmuştur. İlk bakışta bu sonucun bu bölgede yaşayan toplumun genetik yapısı ile ilgili olabileceği fikri oluşabilir. Ancak çalışmada yıllara göre ölüm yaşı ortalamasının arttığına saptanmış olması hastaların beslenmesi, hijyeni, eğitim durumu, aşılması gibi koruyucu hekimliğe verilen önemin hastalığın seyrini etkileyebileceğini düşündürülebilir (28, 99, 100).

Orak hücre hastalığında en yaygın ölüm nedenlerinin pulmoner komplikasyonlar, serebrovasküler olaylar, enfeksiyon ilişkili olaylar, akut splenik sekestrasyon krizi ve kronik organ yetmezlikleri olduğu rapor edilmiştir (7). Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk on yaşta en sık ölüm nedenleri splenik sekestrasyon, septisemi, menenjit, aplastik kriz ve gastroenterit olduğu rapor edilmiştir (101). Yetişkin hastalarda ise serebrovasküler olaylar, böbrek yetmezliği önemli bulunmuştur (101). Sebastiani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orak hücre hastalığında en sık ölüm nedenleri enfeksiyonlar (% 48), inme (% 10), tedavi ilişkili komplikasyonlar (% 7), splenik sekestrasyon (% 7), tromboemboli (% 5), böbrek yetmezliği (% 4) ve pulmoner hipertansiyon (% 3) olarak bulunmuştur (102). Lanzkron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise en sık ölüm nedenleri enfeksiyonlar (% 6), iskemik olmayan kardiyak olaylar (% 4), iskemik kardiyak olaylar (% 3), uzamış ağrılı krizler (% 3), inme (% 3) ve karaciğer yetmezliği (% 2) olarak saptanmıştır (4). Çalışmamızda kaybedilen hastaların en sık görülen ölüm nedenlerinin benzer nedenler ile oluştuğu görülmektedir. Çocuk hastalarda 1 olgunun ölüm nedenine ulaşıldı ve uzamış ağrılı kriz multi organ yetmezliği olarak karşımıza çıktı.

Akut göğüs sendromu orak hücre hastaları için en sık ikinci hastaneye yatış nedenidir. Orak hücreli hastalarında % 15- 43 oranından görülürken, bizim çalışma hastalarımızın % 11'inde geçirilmiş idi. Ölümün % 25'inden sorumludur ve bizim çalışmamızda da akut göğüs sendromu geçirme ve ölüm arasında anlamlı ilişki bulundu (7, 67).

Bölgemizde akut göğüs sendromu en sık ölüm nedeni olarak saptanması hastaları bu komplikasyondan koruyacak önlemlerin önemine işaret edebilir. Örnek olarak hastalarda enfeksiyon kontrolünün ciddiye alınmasını, aşıyla korunma ve ilaçla tedavi yönetiminin iyileştirilmesininin gerekliliğini düşündürebilir. Bunun yanında akut göğüs sendromu geliştiğinde transfüzyon tedavisinin yerinde ve zamanında uygulanmasını hatırlatabilir (67, 103). Kriz sıklığını azalttığı bilinen hidroksiüre tedavisi'nin yeterli dozda verilmesi önem kazanır. Orak hücre hastalığında ölüm yaşını geciktirmeye yönelik çabalar birinci basamak sağlık hizmetlerinde başlatılabilir. Hastaların tanı alması, bilgilendirilmesi ve uygun merkezlere yönlendirilmesi aşamalarında sorumluluk alması istenen bir durumdur. İkinci basamakta ise doku ve organ hasarlarının tanımlanması, transfüzyon tedavisinin planlanması, üçüncü basamak sağlık hizmeti olarak da komplikasyonların yönetilmesi sağlanabilir. İl Halk Sağlığı Müdürlükleri ve Sağlık Müdürlükleri ise kurumlar arası iletişim kurulması, gerekli eğitimlerin planlanması ve sevk işlemlerinin kolaylaştırılması konusunda sorumluluk almaya devam edebilirler.

Bir çalışma yılda üçten fazla ağrılı kriz geçiren hastalarda, yılda üçten az ağrılı kriz geçirenlere göre yaşam beklentisinin daha kısa olduğu bildirilmektedir (104). Adana'da yapılan bir çalışmada hastaneye yatış gerektirebilecek şiddette tariflenen ağrılı kriz sıklığı, 30 hastada (% 67) ≤ 3 kez/yıl, 15 hastada (% 33) > 3 kez/yıl olarak tespit edilmiştir (105). Çalışmamızda hastaların % 25'i sık ağrılı kriz geçirmekte idi. Ancak hastaların ağrılı kriz sıklığının ölüm üzerine etkisi olmadığı saptandı. Bu gözlem diğer bir literatür çalışması ile desteklendi (106).

Orak hücre hastalarının % 30'unda kronik böbrek hasarının gelişebileceği bilinmektedir. Mikroalbuminüri ile başlayan böbrek hasarı, % 10- 50 hastada son dönem böbrek yetmeliğine ilerler ve bu kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (107). Çalışmamızdaki hastaların % 18'inde böbrek hasarı mevcut idi ve literatür ile uyumlu olarak ölüm ile anlamlı ilişki saptandı.

Orak hücre hastalığında ekokardiyografi taramalarında pulmoner hipertansiyon prevalansı % 20- 30 olarak bildirilmiştir. Orak hücre hastalığında hafif bir pulmoner hipertansiyon olsa bile, pulmoner hipertansiyon olmayanlara göre erken mortalite riski 9- 10 kat daha yüksek olarak saptanmıştır (108). Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon oranı % 30 saptandı ancak literatürden farklı olarak ölüm ile pulmoner hipertansiyon arasında anlamlı

ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Bu sonuç bu bölgede yaşayan hastalar için enfeksiyon gibi düzeltilebilen çevresel faktörlerin ölüm üzerine etkisinin kronik doku hasarından daha fazla olduğunu düşündürebilir. Diğer bir faktör pulmoner hipertansiyon için kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklar olabilir.

Transfüzyon tedavisi orak hücre hastalığı komplikasyonlarını önlenmesi ve yönetiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Otomatik eritrosit değişimi kan hacmi ve viskozitesini ayarlayarak transfüzyon ilişkili hemokromatozis riskini azaltmaktadır. Basit kronik transfüzyon tedavisine alınan hastalarda demir toksisitesi buna bağlı kardiyak hasarlanma ve ölüme neden olabildiği görülmüştür (109). Eritrosit değişim tedavisinin serebrovasküler olayların yönetimi ve profilaksisinde, ameliyat öncesinde koruyucu olarak, akut göğüs sendromu ve çoklu organ yetmezliğinde kullanımı birçok çalışmada desteklenmiştir (109, 110, 111). Gebelerde koruyucu transfüzyon için çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bazılarında gebelik sonucunu etkilemediği sadece vazookluzif krizleri azalttıkları gösterilmiş (103, 112), bir kısmında anne ve fetüs sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ileri sürülmüştür (113). Adana'da yapılan bir çalışmada gebe orak hücre hastalarında koruyucu transfüzyon tedavisinin, komplikasyonları önlemede etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda transfüzyon tedavisi ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Transfüzyon tedavilerinin hastaların komplikasyonlarını azaltabileceği iyi bilinmektedir. Ancak transfüzyon tedavisinin kendi komplikasyonlarının da bir sakatlık ve ölüm etkeni olabileceği düşünülmelidir (110, 115, 116, 117).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada Hb F düzeyi yüksekliğinin orak hücre hastalarında oraklaşmayı azalttığı gösterilmiştir (91). Hidroksiüre tedavisinin vasookluzif olaylar, akut göğüs sendromu, kan transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış sıklığını ve nörolojik olayları azalttığı gösterilmiştir (16, 46, 76). Bu yüzden orak hücre hastalarında birçok tedavi seçeneği, gen tedavisi çalışmaları da dahil olmak üzere Hb F düzeylerini yükseltmesi fikrine dayanmaktadır (14, 91). Ancak Hb F düzeyinin yükseltilmesi ile mortalite arasındaki ilişki açık değildir (8, 91). Hidroksiüre ve transfüzyon tedavisini içeren tedavi yaklaşımlarının özellikle çocukluk çağlarında bulunan hastalarda ölüm riskini azaltabildiği bilinmektedir (8). Çalışmamızda ise Hb F düzeyi ile ölüm olayı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Orak hücre hastalığı tiplerinin de ölüm sonuçlarını etkilemediği saptandı. Hidroksiüre tedavisinin ölüm riskini azaltması, Hb F düzeyini arttırıcı etkisi dışındaki diğer etkileriyle bağlantılı olabileceğini düşündürebilir.

Orak hücre hastalarında oraklaşan eritrositler ve diğer enflamatuar araçlar endotelial hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Aktive olan endotele eritrositler ve lökositler yapışarak

damarlarda tıkanmaya ve doku iskemisine yol açarlar. Kronik enflamasyon koagulasyon sistemini aktive eder. Trombositler aktive olur, doku faktörü artar ve bu durum vazo-okluzyon ile sonuçlanır (17). Çalışmamızda lökosit ve trombosit yüksekliği ile mortalite arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan ve orak hücre hastalığı tanısı almış toplam 735 (368 K, 367 E) hasta'nın 2005-2015 yıllarını kapsayan sağlık ve ölüm kayıtları, çok merkezli çalışmada geriye dönük olarak incelendi.
2. Kayıtları incelenen hastaların tümünün Antakya, Mersin ve Adana'da yaşadığı tespit edildi. Olguların çoğunlukla bu illerin şehir merkezlerinde ve Antakya'nın İskenderun, Mersin'in Tarsus ve Adana'nın Karataş kazalarında yaşadığı tespit edildi.
3. Orak hücre hastalarının % 66.9'u homozigot Hb S hastalığı, % 14.7'ü Hb S- β^+ talasemi, % 17'si Hb S- β^0 talasemi, % 1.4'ü Hb S- α talasemi tanısı alan hastalardı.
4. Değerlendirmeye alınan hastaların yaş ortalaması 30.3 ± 11 (en küçük 3, en büyük 67) yaş olarak bulundu. Hastaların 633'ü erişkin, 102'si pediatrik yaş grubunu kapsadı.
5. Hastaların 679'u (% 93.9) halen yaşayan, 45'i (% 6.1) ölen hastalar olarak kaydedildi.
6. Kaybedilen orak hücre hastalarında ortalama ölüm yaşı 36.6 ± 13 (en erken 17, en geç 64) yaş olarak bulundu. Ortalama ölüm yaşı erkeklerde 34.1 ± 10 (en erken 18, en geç 54) yaş, kadınlarda 40.1 ± 15 (en erken 17, en geç 64) yaş olarak değerlendirildi.
7. Hastaların yıllara göre ölüm yaşı incelendiğinde, 2009 ve öncesinde ölüm yaşı ortalaması erkeklerde 30.5 ± 13 (21- 41) yaş, 2010-2012 yılları arasında erkeklerde 33.3 ± 11 (21- 54) yaş, kadınlarda 38.3 ± 12 (31- 52) yaş, 2013 ve sonrasında erkeklerde 37.5 ± 10 (27- 53) yaş, kadınlarda 38 ± 15 (17- 64) yaş olarak değerlendirildi.
8. Ölüm nedenlerine göre değerlendirildiğinde, hastaların en sık rastlanılan ölüm nedeni'nin akut göğüs sendromu, dalak sekestrasyonu ve uzamış ağırlı krize bağlı çoklu organ yetmezliği olduğu belirlendi.
9. Hastalardan 550 (% 75.8)'si nadir, 185 (% 25.2)'i sık ağırlı kriz geçirmekte idi. Kaybedilen hastalar ve yaşayan hastalar arasında ağırlı kriz sıklığı açısından hem erişkin hem pediatrik hastalarda anlamlı fark saptanmadı.

10. Klinik faktörler açısından, tek değişkenli analizlerde, ölüm olayı ile akut göğüs sendromu, hipertansiyon, böbrek hasarı ve hidrokşiüre kullanılmaması arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.05$).
11. Transfüzyon tedavilerinin başta serebral olaylar olmak üzere komplikasyonları azaltabileceği bilinmekle birlikte çalışmada transfüzyon tedavisi ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
12. Kaybedilen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında sigara kullanım oranı, kan transfüzyon tedavisi, pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, pulmoner emboli, derin ven trombozu, kalp yetmezliği için anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
13. Laboratuvar parametre sonuçları için yapılan tek değişkenli analizde ölüm ile yüksek lökosit ve trombosit sayısı, düşük hemoglobin değeri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.05$). Hb F değerleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.
14. Lojistik regresyon analiz ile kontrol edildiğinde, hastaların sadece ortalama lökosit değeri yüksek olması ölüm riskini artıran bir sebep olarak bulundu ($p < 0.05$).
15. Sık ölüm nedeni olarak tespit edilen uzamış ağrılı krizlerin önlenmesi için hastaların bilgilendirilmesi, kriz sıklığını azalttığı bilinen hidrokşiüre tedavisinin uygun olgularda düzenli kullanılması gerektiği düşünüldü.
16. Akut göğüs sendromu ölüm nedenleri arasında ilk sırada olduğundan olaya yol açabilen infeksiyonlardan aşısıyla korunulması ve ilaçla tedavi yönetimlerinin iyileştirilmesinin gerektiği düşünüldü. Transfüzyon tedavisinin koruyucu ve tedavi edici olarak yerinde ve zamanında uygulanmasının önemine işaret edildi.
17. Bölgemizde sık görülen orak hücre hastalığında mortalite yaşı ve mortaliteye etkili olan faktörlerin bilinmesinin, küratif tedavi seçeneği tartışmalarına ve endikasyon belirleme çalışmalarına katkı sağlayabileceği düşünüldü.
18. Yurtdışında yürütülen çalışmalara göre ortalama ölüm yaşının düşük bulunması ile, orak hücre hastaları için bakım hizmetlerinin iyileştirilmesinin ve bu konuda birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan sağlık personelinin ve ailelerin eğitimlerinin önemli olacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. Cecil Textbook of Medicine (Goldman L, Bennett JC, Ed). Twenty-first Edition. Philadelphia, WB Saunders Company. 893-905, 2000.
2. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. Current Emergency&Treatment (Stone CK, Humphries RL Ed). Fifth Edition. USA, McGraw Hill Companies Inc. 788-823, 2004.
3. Ghasemi A, Keikhaei B, Ghodsi R. Side effects of hydroxyurea in patients with Thalassemia major and thalassemia intermedia and sickle cell anemia. Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology Vol4.No3: 114-117, 2014.
4. Lanzkron S, Carroll P, Haywood Jr C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S.1979-2005. Public Health Reports March/April 2013/ Vol128: 110-116, 2013.
5. Altay Ç, Basak A.N. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. Int J Pediatri Hematol/Oncol 2: 283, 1995.
6. Koçak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol 11: 181-184, 1995.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death [see comments]. N Engl J Med. 330: 1639-1644, 1994.
8. Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 332: 1317-1322, 1995.
9. Sheth S, Licurci M. Sickle cell disease: time for closer look at treatment options? Br J Heatemol 162:455-464, 2013.
10. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. Am J Prev Med 38: 512-521, 2010.
11. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Haematol 45: 313-318, 1971.
12. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. Harrison's Principles of Internal Medicine (Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Ed). Fourteenth Edition. USA, McGraw Hill Companies Inc. 645-653, 1998.
13. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. EmergencyMedicine, A Comprehensive Stuy Guide (Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Ed). Fifth Edition. North Carolina, McGraw Hill Companies Inc. 1382-1387, 2000.
14. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, İstanbul-Türkiye: 93-99, 2003.
15. Beutler E. Disorders of hemoglobin structure: Sickle cell anemia and related abnormalities. Williams Hematology (Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Ed). Seventh Edition. New York, Mcgraw Hill. 667-700, 2006.
16. Hebbel RP. Pathobiology Of Sickle Cell Disease. Hematology Basic Principles And Practice (Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Ed). Fifth Edition. Philadelphia, Elsevier Churchill Livigstone. 565-576, 2009.
17. Lal A. And Vichinsky EP. Sickle cell disease. Postgraduate Haematology (Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, Ed). Fifth Edition. Massachusetts, Blackwell Publishing. 104-118, 2005.

18. Sauntharajah Y, Vichinsky EP. Sick cell Disease – Clinical Features And Management. Hematology Basic Principles And Practice (Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Ed). Fifth Edition. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 577-601, 2009.
19. Johnson LN. Sick cell trait: an update. J Natl Med Assoc. 74: 751-757, 1982.
20. Wessels RA, Rogers BB, Ou CN, Alcorn R, Buffone GJ. Liquid chromatography used in diagnosis of a rare hemoglobin combination: hemoglobin S/LeporeBoston. Clin Chem. 32: 903-906, 1986.
21. Jiskoot PM, Halsey C, Rivers R, Bain BJ, Wilkins BS. Unusual splenic sinusoidal iron overload in sickle cell/haemoglobin D-Punjab disease. J Clin Pathol. 57: 539-540, 2004.
22. Vichinsky E. Hemoglobin e syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. :79-83, 2007.
23. Rodgers GP, Roy MS, Noguchi CT, Schechter AN. Is there a role for selective vasodilation in the management of sickle cell disease? Blood. 71: 597-602, 1988
24. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 6: 517, 1910.
25. Hahn EV, Gillepsie EB. Sick cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. Archives of Internal Medicine 39: 233- 254, 1927.
26. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sick cell anemia. Radiographics. 21: 971-994, 2001.
27. Poyart C, Wajcman H. Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. Mol Aspects Med 17: 129-142, 1996.
28. Dover G, Platt O. Sick cell disease. Hematology of Infancy and Childhood. (Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Ed). Sixth edition. Philadelphia. WB Saunders Compan. 790- 841, 2003.
29. Lukens JN. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. Wintrobe's Clinical Hematology. (Lee GR Bithel TC, Foester J Ed) Nineth Edition. Philadelphia, Lea and Febiger. 1061-1101, 1993.
30. Serjeant GR. Sick Cell Disease. Oxford University Pres,Ed 2: 1992.
31. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurovada orak hücre anemisi ve talasemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul: 115, 1991.
32. Gümrük F, Altay Ç. Orak hücre anemisi: 327- 345, 1995.
33. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M, Köker I. The incidences of hemoglobinopathies and thalassemias in cord blood of newborns from Çukurova Province. Med Bull İstanbul Medical Faculty. 25: 9- 14, 1992.
34. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye: 11-19, 2003.
35. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. Community Genet 9: 124-126, 2006.
36. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye. 2005.
37. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ. Hematology Basic Principles and Practise. Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 565-602, 2009.
38. Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology (Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader

- B, Arber DA, Means RT, Ed). Ninth Edition. Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins. 1038-1082, 2009.
39. Emmel VE. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. *Archives of Internal Medicine* 20: 586- 598, 1917.
 40. Neel JV. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine* 26: 115- 153, 1947.
 41. Hunt JA, Ingram VM. Abnormal human hemoglobins II. The chymotryptic digestion of the trypsin-resistant core of hemoglobin A and S. *Biochimica Biophysica Acta* 28: 546- 549, 1958.
 42. Hunt JA, Ingram VM. A terminal peptid sequence of human hemoglobin? *Nature* 184: 640- 641, 1959.
 43. Kutlar A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single-gene disorder. *Med Princ Pract.* 14 :15-19, 2005.
 44. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, Tural C. The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. *Hemoglobin.* 25: 213-217, 2001.
 45. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr.* 106: 881-885, 1985.
 46. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 4: :11-16, 1991.
 47. Brozović M, Davies S. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J.* 63: 605-609, 1987.
 48. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, Cnaan A, Ohene-Frempong K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood.* 103: 422-427, 2004.
 49. Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 56: 765-769, 1981.
 50. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr.* 107: 201-206, 1985.
 51. Ashcroft MT, Serjeant GR, Desai P. Heights, weights, and skeletal age of Jamaican adolescents with sickle cell anaemia. *Arch Dis Child.* 47: 519-524, 1972.
 52. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *Radiographics.* 27: 1005-1021, 2007.
 53. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 129: 482-490, 2005.
 54. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 19: 929-941, 2005.
 55. Hutchinson RM, Merrick MV, White JM. Fat embolism in sickle cell disease. *J Clin Pathol.* 26: 620-622, 1973.
 56. Miller ST, Rao SP, Dunn EK, Glassberg KI. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol.* 154: 844-847, 1995.
 57. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, Akinyanju O, Cinkotai K, O'Reilly PH. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int.* 90: 898-902, 2002.

58. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 327:1151-1155, 2003.
59. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*: 58-65, 2005.
60. Jeng MR, Adams-Graves P, Howard TA, Whorton MR, Li CS, Ware RE. Identification of hemochromatosis gene polymorphisms in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 74: 243-248, 2003.
61. Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology*. 90: 2013-2021, 1986.
62. Séguier-Lipszyc E, de Lagausie P, Benkerrou M, Di Napoli S, Aigrain Y. Elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*.15: 301-304. 2001
63. Bonatsos G, Birbas K, Toutouzas K, Durakis N. Laparoscopic cholecystectomy in adults with sickle cell disease. *Surg Endosc*. 15: 816-819, 2001.
64. Pearson HA, McIntosh S, Ritchey AK, Lobel JS, Rooks Y, Johnston D. Developmental aspects of splenic function in sickle cell diseases. *Blood*. 53: 358-365, 1979.
65. Adekile AD, McKie KM, Adeodu OO, Sulzer AJ, Liu JS, McKie VC, Kutlar F, Ramachandran M, Kaine W, Akenzua GI, et al. Spleen in sickle cell anemia: comparative studies of Nigerian and U.S. patients. *Am J Hematol*. 42: 316-321, 1993.
66. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. *Am J Respir Crit Care Med*. 164: 2016-2019, 2001.
67. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Blood*.15: 643-649, 1994.
68. Roseff SD. Sickle cell disease: a review. *Immunohematology*.25: 67-74, 2009.
69. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 79: 384-390, 2003.
70. Denbow CE, Chung EE, Serjeant GR. Pulmonary artery pressure and the acute chest syndrome in homozygous sickle cell disease. *Br Heart J*. 69: 536-538, 1993.
71. Miller GJ, Serjeant GR. An assessment of lung volumes and gas transfer in sickle anaemia. *Thorax* 26: 309-315, 1971.
72. Young RC, Rachal RE, Reindorf CA. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *J Natl Med Assoc* 80: 509-514, 1998.
73. Curran EL, Fleming JC, Rice K, Wang WC. Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthalmology*. 104: 1610-1615, 1997.
74. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1: 288-294, 1998.
75. Hill FS. Neurological manifestations of sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 45: 421-424, 1953.
76. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R, Flournoy-Gill Z, Levy P. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood*. 74: 1403-1408, 1989.
77. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. *J Pediatr (Rio J)*. 80: 347-354, 2004.

78. Serjeant GR. Sickle haemoglobin and pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 287: 628-630, 1983.
79. Poddar D, Maude GH, Plant MJ, Scorer H, Serjeant GR. Pregnancy in Jamaican women with homozygous sickle cell disease. Fetal and maternal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. 93: 727-732, 1986.
80. Dare FO, Makinde OO, Faasuba OB. The obstetric performance of sickle cell disease patients and homozygous hemoglobin C disease patients in Ile-Ife, Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet*. 37: 163-168, 1992.
81. Idrisa A, Omigbodun AO, Adeleye JA. Pregnancy in hemoglobin sickle cell patients at the University College Hospital, Ibadan. *Int J Gynaecol Obstet*. 38: 83-86, 1992.
82. Natta C, Machlin L. Plasma levels of tocopherol in sickle cell anemia subjects. *Am J Clin Nutr*. 32: 1359-1362, 1979.
83. Niell HB, Leach BE, Kraus AP. Zinc metabolism in sickle cell anemia. *JAMA*. 242: 2686-2687, 1979.
84. Poyart C, Wajcman H. Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. *Mol Aspects Med*, 1996; 17(2):129-42.
85. Davies SC, Oni L. Management of patients with sickle cell disease. *BMJ*. 315: 656-660, 1997.
86. Jonsson U, Roath OS, Kirkpatrick CI. Nutritional megaloblastic anemia associated with sickle cell states. *Blood*. 14: 535-547, 1959.
87. Vichinsky E, Kleman K, Embury S, Lubin B. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. *Blood*. 58: 963-968, 1981.
88. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 75: 300-307, 2002.
89. Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 145: 622-627, 2004.
90. Alexy T, Pais E, Armstrong JK, Meiselman HJ, Johnson CS, Fisher TC. Rheologic behavior of sickle and normal red blood cell mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy. *Transfusion*. 46: 912-918, 2006.
91. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahan RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 332: 1317, 1995.
92. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs*. 3: 793-801, 2001.
93. Vermynen C. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood Rev*. 17: 163-166, 2003.
94. Noguchi CT, Rogers GP, Serjeant G. Levels of fetal hemoglobin necessary for the treatment of sickle cell disease. *N Eng J Med* 318: 96, 1988.
95. Mehta SR, Afenyi-Annan A, Byrns PJ, Lottenberg R. Opportunities to improve outcomes in sickle cell disease. *Am Fam Physician*. 74: 303-310, 2006.
96. Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA, Aldrich TK. Breathing Patterns During Vaso-occlusive Crisis of Sickle Cell Disease. *Chest*. 122: 43-46, 2002.
97. Emere U, Miller ST, Rao SP. Alveolar-arterial oxygen gradient in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J. Pediatr*. 123: 272-275, 1993.

98. Orak Hücre Hastlarında Kök Hücre Nakil Endikasyonları T.C. SGK duyurusu (http://www.sgk.gov.tr/kemik_iligi_endikasyonlari_DUYURU). Erişim tarihi: 23.05.2015.
99. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. *Nutr Metab Insights*.3: 57-67, 2010.
100. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc*. 107: 843-848, 2007.
101. Anthony T, Catherine P, Graham S. Causes of death in sickle-cell disease in jamaica. *British Medical Journal*. 285: 633-635, 1982.
102. Sebastiani P, Nolan VG, Baldwin CT. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. *Blood*.110: 2727, 2007.
103. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. 102: 947-951, 1995.
104. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, Ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med*. 62: 364-374. 2004.
105. Kasar M, Orak hücre hastalığında eritrosit, monosit, trombosit, endotel mikropartiküllerinin araştırılması ve klinik önemi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematolojibilim Dalı, Ankara, 2010.
106. Powars DR. Natural history of sickle cell disease--the first ten years. *Semin Hematol*. 12: 267-285, 1975.
107. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int*. 77: 571-580, 2010.
108. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol*. 24: 159-170, 2007.
109. Kozanoglu I, Boga C, Ozdogu H, et al. Automated red cell exchange procedures in patients with sickle cell disease. *Transfus Apher Sci* 36: 305-312, 2007.
110. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories—introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 22: 96–105, 2007.
111. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 19: 803-826, 2005.
112. Tuck SM, James CE, Brewster EM, et al. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. *Br J Obstet Gynaecol*. 94: 121-125, 1987.
113. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher*. 6: 224-229, 1991.
114. Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion*. 55: 36-44, 2015.
115. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion*. 50: 1881, 2010.
116. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr*.149: 710, 2006.

117. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et. al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 381: 930-938, 2013.

EK-1.1. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (Nucleus versiyon: 9.3.39 Monad Yazılım Ltd. Ankara, Türkiye) Orak hücre hastaları özel modül örneği

- (K)

Dosya No: TC Kimlik No:

HASTALIK GRUPLARI

Transplant Tipi	Kagno	İlk Tanı Tarihi	Hastalık Üst Grubu	Hastalık Grubu	Tanı Eki	Donör Durumu	Tx Öncelik	Tx Son İşlem
ALLO PSCT	1	12/09/2014	Benign	Eritrosit Hastalıkları (...)	Orak Hücre Hemoglobin...			Konsey Kararı Alın

HASTALIK TANILARI

Tarih	Tanı Kodu	Tanı Adı	İlk Tanı Tarihi	Kaydeden
28/03/2014	J00	Akut nazofarenjit [nezle]		Yrd.Doç.Dr. Süheyl ASMA
11/09/2013	N39.0	Üriner sistem enfeksiyonu, yeri tanımlanmamış		Yrd.Doç.Dr. Süheyl ASMA

HASTALIK BİLGİLERİ

Örnek Tarihi	21/05/2015	Tarih	Risk Faktörleri / Komplik...	Açıklama
Stabil Dönem HBG	9,00	29/05/2015		
Stabil Dönem WBC	9,00	21/05/2015	Kriz sayısı 3-4 / yıl	
Stabil Dönem PLT	425,00	21/05/2015	Osteonekroz	
		21/05/2015	Pulmoner HT > 25 mmHg	
			Nefropati	
			Osteonekroz	
			Parankimal karaciğer hastalığı	
			Preeklampsi/Eklampsi/HELLP	
			Priapizm	
			Pulmoner HT > 25 mmHg	
			Retinopati	
			Splenik sekestrasyon krizi	

HASTALIK EVRELERİ

Dönem	Tarih	Evre Sistemi / Ev
İlk Tanı Dön	29/05/2015	
Relaps	29/05/2015	

Çoklu Grafik Hasta Dosyası(0) Hasta Sonuçları Kararı Düzenle Çıkış

Orak hücre hastalığına ait klinik faktörler ve komplikasyonlarının kayıt edilmesini sağlayan yazılım sayfası

EK-1.2. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (Nucleus versiyon: 9.3.39 Monad Yazılım Ltd. Ankara, Türkiye) Orak hücre hastaları özel modül örneği

The screenshot displays a software interface for patient management. At the top, there are fields for patient identification: '- (K)', 'Dosya No:', and 'TC Kimlik No:'. Below this, there are two main sections: 'TEDAVİ YÖNETİM PLANI' and 'TEDAVİ BİLGİLERİ'. The 'TEDAVİ YÖNETİM PLANI' section contains a table with columns 'Tarih' and 'Açıklama'. The 'TEDAVİ BİLGİLERİ' section contains a table with columns 'Tarih', 'Tedavi Tipi', 'Tıp Detay', 'Yanıt Tipi', 'Tedavi Yanıtı', and 'Açıklama'. A dropdown menu is open under the 'Tıp Detay' column for the date 12/09/2014, showing a list of medications including 'Folbiol', 'Hydrea', 'Zinc', 'Exjade', 'Desferal', 'ACE İnhibitörü', 'Ürikoliz', and 'Ferriprox'. At the bottom, there is a section for 'YAN ETKİLER / KOMPLİKASYONLAR' with columns 'Tarih', 'Yan Etki Grubu', 'Yan Etki', 'Grade(CTCAE)', 'Etken', and 'Açıklama'.

Tarih	Açıklama
29/05/2015	
21/05/2015	3-6 ay ara ile organ hasarı yönünden takip edilmesi, aşıların düzenlenmesi, tam uyumlu kardeş donörü var

Tarih	Tedavi Tipi	Tıp Detay	Yanıt Tipi	Tedavi Yanıtı	Açıklama
29/05/2015					
12/09/2014	Aşılar	İnfluenza			
12/09/2014	Medikal Tedavi	Folbiol			

Tarih	Yan Etki Grubu	Yan Etki	Grade(CTCAE)	Etken	Açıklama
-------	----------------	----------	--------------	-------	----------

Orak hücre hastalığına ait tedavi ve yönetim planının yer aldığı yazılım sayfası

EK-1.3. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (Nucleus versiyon: 9.3.39 Monad Yazılım Ltd. Ankara, Türkiye) Orak hücre hastaları özel modül örneği

Bu gün Başvurular: **Başvuru:**

Hasta Aşı Takip İşlemleri | Hasta Aşları

Aşı Grupları: Hemoglobinopati Aşılama Plandan Aşı Ekle Aşı Listesinden Ekle Planlandı Uygulandı

Bağışık Aşlar: Bağışık Olunan Aşları Seçiniz Zorunlu Bağışık

A. No	Aşı Adı	Hasta Aşları			Aylar					
		S.	Bağışık	Zorunlu	Açıklama	Mayıs-2015	Haziran-2015	Temmuz-2015	Kasım-2015	Temmuz-2016
21	ACT-HIB (HİBERİD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		29-Mayıs(P.T)	29-Haziran(P.T)	29-Temmuz(P.T)		29-Temmuz(P.T)
24	Hepatit A (Havrix , Vagta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		29-Mayıs(P.T)			29-Kasım(P.T)	
1	Hepatit B (ENGERIX-B, GENEVAC-B)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		29-Mayıs(P.T)	29-Haziran(P.T)		29-Kasım(P.T)	
18	Influenza (FLUARID)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HER YIL INFLUENZA MEVSİMİNDE YAPILMALIDIR. NAKİL HASTALARINDA SALGIN VAR İSE TRANSPLANT SONRASI 4. AYDA YAPILABİLİR. 6. AYDA TEKRARLANMALIDIR.	29-Mayıs(P.T)				
20	Menengekok (NIMENRID)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			29-Haziran(P.T)			
17	P REVENAR 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		29-Mayıs(P.T)				
16	PNEUMOVAX 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PREVENAR 13 AŞILAMASINDA N 8 HAFTA SONRA YAPILMALIDIR!			29-Temmuz(P.T)		
23	Td (Tetavac)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 YILDA BİR TEKRAR EDİLİR.	29-Mayıs(P.T)				

8 Ka

Hücrelerde bulunan (P.T) Planlama Tarihini, (U.T) Uygulama Tarihini, (D) Aşının dışında uygulandığı bilgisini göstermektedir.

Orak hücre hastaları için kullanılan yazılımda aşı şeması

EK-2. Doğu Akdeniz Bölgesi Orak Hücre Hastalığı Mortalite Çalışması Veri Toplama Formu

Hasta bilgileri :

Adı Soyadı:
T.C. kimlik no:
Takipte olduğu merkez/ yaşadığı yer:
Merkez hasta no:
Doğum tarihi:
Cinsiyeti:

Hasta yaşıyor Kaybedilmiş
Yaşı : Kaybedilme yılı/ yaşı :

Klinik veriler :

Tanı tipi:
Hemoglobin elektroforez sonucu:
Hidroksiüre kullanımı:
Sigara kullanımı:
Aile öyküsü:
Transfüzyon ihtiyacı:
Exchange öyküsü:
Yıllık ağırlı kriz sayısı:
Akut göğüs sendromu öyküsü:

Laboratuvar verileri :

Hemoglobin:
Hematokrit:
Lökosit sayısı:
Trombosit sayısı:

ICD kod tanıları :

Hipertansiyon:
Kalp yetmezliği:
Böbrek yetmezliği:
Pulmoner hipertansiyon:
Geçirilmiş serebrovasküler olay:
Pulmoner tromboemboli:
Derin ven trombozu:
Gebelik-preeklamsi:

Kaybedilen hasta :

Ölüm nedeni/nedenleri: