

*Halis ŞİMŞEK \**  
*Semra DÜNDAR \*\**

Orak Hücreli Anemi (OHA)ye Afrikalı zencilerde sıklıkla rastlanılmaktadır.. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Akdeniz bölgesinde yaşayan Eti Türklerinde Hemoglobin S (HbS) insidansı % 13.6-16.8 arasında bulunmuştur (1). Son yıllarda ilk trimesterde bile prenatal OHA tanısı konulabilecek düzeye ulaşan gelişmeler olmaktadır (16). Özellikle erken tanı ve tedavisinde yoğun araştırmalar yapılmakta olup hastalık güncelliğini sürdürmektedir.

HbS içeren eritrositler, oksijen parsiyel basıncının az olduğu ortamda orak şeklini alır. Hastaların yaşama süresi, organ hasarlarının genişliği, krizlerin sıklığı, aneminin derecesine bağlı olmak üzere değişiklikler gösterir (26). Oraklaşma bozukluklarının ağır şekli homozigot HbS hastalığı olup OHA denir.

### İNSİDANS VE COĞRAFİ DAĞILIM

HbS, zenci Afrikalılarda ve Afrikanın ekvator bölgelerinden göç edenlerde daha sık bulunur. Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan zencilerin % 8 inde HbS bulunduğu bildirilmektedir (33, 34). Akdeniz bölgesinde yaşayan Eti Türklerinde HbS % 13.2—16.8 oranlarında bulunmuştur. Bu oranlar beyazlarda görülen en yüksek HbS değerlerindedir. Batı Trakyadan gelen göçmenlerde ve Batı Anadolu'da sporadik olgulara rastlanılmaktadır (1).

### PATOGENEZ

HbS'in HbA'dan farkı beta zincirlerindeki altıncı aminoasit olan glutamik asit yerine valin gelmesidir. Moleküler yapıdaki bu ufak değişiklik stabilitede ve solubilitede önemli değişikliklere neden olmaktadır. HbS bulunan hücrelerin yapısal bozukluğu sonucu hemoglobin polimerizasyonu olur. Hb S'in likid ve solid fazları arasındaki dengeye etkiyen dört önemli faktör , oksijen konsantrasyonu, HbS konsantrasyonu, ısı ve diğer hemoglobinlerdir (26). (Tablo — I)

Oksijen, HbS in stabilasyonunda en önemli etkidir, oksijenini yitiren HbS molekülleri polimerize olur. Ph ve 2,3- Diphosfogliserat (2,3-DPG), hemoglobinin oksijen afinitesini etkileyerek semisolid jel oluşumunu sağlar. 2,3—DPG artarsa Hb S'in oksijen afinitesi azalır, jelasyon artar (3). Ph düşerse, Bohr etkisi ile, oksijen, afinitesini azaltır ve değişik oksijen düzeylerinde deoksi-HbS miktarı artar.

HbS konsantrasyonu ile jelasyon arasında pozitif korelasyon vardır. Standart laboratuvar şartlarında deoksi-HbS konsantrasyonu 20.8 gm/dl'nin üzerine çıkarsa jelasyon olabilir.

Kritik bir ısı derecesinin altına inilirse deoksi-Hb S jelleri çözünür, gereken ısı fizyolojik sınırların altında olduğundan, ancak laboratuvar kinetik çalışmalarında yararlı olabilmektedir (15).

HbA ve HbF<sub>2</sub> jelasyonu engelleyici etki eder (44). Bu hemoglobinler, deoksijene olduklarında deoksi-HbS' den daha az oraklaşmış polimerler yaparlar, böylece dilusyonel etki ile jelasyonu geciktirirler. HbS'in Herediter persistan Fetal Hemoglobinle asosiyeye olduğu durumlarda jelasyon daha az olur. HbC, HbD, HbO-Arab oraklaşmayı artırır. OHA ile birlikte Demir eksikliği anemisi olursa eritrosit dolaşım ömrünü uzadığı gösterilmiştir (6).

### HÜCRESEL PATOLOJİ

Deoksi-HbS molekülleri hidrofobik ve elektrotatik kuvvetlerle bağlanarak polimerize olurlar (26). HbS içeren eritrositler deoksijenizasyon sonucu oluşan hemoglobin polimerizasyonu nedeniyle orak şeklini alırlar (25). Membran yapısında oluşan düzelleme hasar, eritrositlerin içindeki polimerler çözünmesine rağmen hücrelerin normal disk şekline dönmesini engeller, böylece irreversible Orak Hücreler (İOH) oluşur. Bir eritrosit içinde yaklaşık 270

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başasistanı.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Ünitesi Öğretim Üyesi.

milyon HbS molekülü vardır. Bunların polimerizasyonu sonucunda, açığa çıkan serbest enerjinin, hücreyi deforme edebilecek güçten çok daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (28). Hemoglobin polimerizasyonu ve membran hasarı birlikte oraklaşma sendromlarının patofizyolojisinde en önemli faktörlerdir.

**Tablo 1**

**Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler**

I— Eritrositlerin oraklaşmasını artıran faktörler:

- 1 — Düşük oksijenasyon.
- 2- Düşük Ph.
- 3- 2, 3DPG'in artması.
- 4—Eritrosit içindeki HbS konsantrasyonunun artması.
- 5—Eritrosit içindeki HbC, HbD, HbO-Arab konsantrasyonunun artması.

II— Eritrositlerin oraklaşmasını azaltan faktörler:

- 1— Eritrositlerin HbA içeriği.
- 2— Eritrositlerin HbF içeriği.
- 3—Eritrositlerin HbJ içeriği.

Yüksek oksijen saturasyonuna sahip arteriyel kan, venöz kana göre daha az oraklaşma gösteren hücreler içerir. Bilinmeyen nedenlerle OHA'li hastaların kanları normal sınırlar içindeki Ph değişikliklerine aşırı duyarlıdır (44). HbF içeriği fazla olan eritrositler daha az oraklaştığından dolaşımda uzun süre kalırlar (14).

OHA olgularında eritrositlerin % 4—44'ü İOH lerden oluşur (10). İOH'ler reversible olanlardan daha az HbF içerdiklerinden HbF düzeyinin irreversible oraklaşma için asıl gösterge olabileceği ileri sürülmektedir (37).

OHA de klinik tablo kan viskozitesindeki artışla yakından ilgilidir. Kanın viskozitesini artıran faktörler: Membran rijiditesi, hemoglobin polimerizasyonu ve en önemlisi de artmış hücre içi hemoglobin konsantrasyonudur. Oraklaşmış hücrelerin damar endoteline adezyonu sonucu akım yavaşlar, eritrositlerdeki hemoglobinlerin oksijen kaybı ve deoksi-HbS konsantrasyonu artar; bu da polimerizasyonu, dolayısı ile oraklaşmayı fazlalaştırır; böylece fasit daire oluşur (18). Yavaş kan akımı ve fazla oksijen kaybı ile karakterize damar yatağı, oraklaşma ve eritrosit tıkaçları için en uygun bölgedir. Bu özellikleri nedeniyle dalak, plasenta ve kemik iliği infarkt ve fibrozis'inin fazla görüldüğü yerlerdir (13).

**KLİNİK TABLO**

İlk yaşın ortalarına kadar yeterli miktarda HbF yapıldığından klinik önemi olabilecek oraklaşmalar ve semptomlar genellikle gözlenmez (30). İlk vazooklusiv kriz, olguların çoğunluğunda 6—12 aylar arasında ve ilk altı yaş içinde gözlenir, ileri çocukluk yaşlarında ve erişkinlerde de görüldüğü bildirilmiştir (36). OHA de klinik seyir anemiden çok oraklaşma olayına bağlıdır, bu nedenle akut oraklaşma krizleri ve organlarda zamanla oluşan değişiklikler olarak iki ayrı grupta incelenir.

**I— Oraklaşma krizleri**

Oraklaşma krizleri; iskelet, karın ve göğüs bölgelerinde olan tekrarlayıcı ağrı atakları ile karakterizedir(26).

**A) Vazooklusiv krizler :**

Oraklaşma sonucu mikrosirkülasyonda oluşan tıkanmalar nedeniyle ani başlayan klinik belirtilerle karakterize olup tekrarlayıcı ve bunaltıcı semptomlara yol açar. Enfeksiyon; ateş, dehidratasyon ve asidoz nedeniyle genellikle çocuklarda krizi başlatıcı neden olabilir. Mevsimlerle krizlerin sıklığı arasında ilişki saptanamamıştır (12).

1. El-Ayak Sendromu : Çocuklarda başlangıç episod el ve ayakların ufak kemiklerini içerir (23). En az iki, genellikle de dört ekstremitte tutulur. Tipik olarak el ve ayakların dorsal kısımlarında kızarıklık olmaksızın ağrı ve şişlik olur. Ateş ve lökositoz, röntgenolojik olarak da başlangıçta yumuşak doku şişliği, 2—3 hafta sonra metakarpal, metatarsal ve flankslarda kortikal incelleme ve belirgin harabiyet tesbit edilebilir.

2. Kemik ve eklem krizleri : Kemik iliği sinüsoidal dolaşımı, oraklaşma için ideal bir yerdir (46). Kemik, kemik iliği, periost ve periartiküler dokunun hipoksisi sonucu ilerleyici, bunaltıcı ağrı olur. Dirseklerin ve diz kapaklarının şişmesi halinde septik artritis veya romatizmal ateşle karışabilir. Semptomlar düzelene kadar röntgenolojik bulgu gözlenmez. Bazı olgularda  $^{99m}Tc$  sülfür kolloid ile yapılan sintigrafilerle kemik iliği tutulumu gösterilmiştir (17).

3. Abdominal krizler : Karın viscerlerinin ve mezenterlerin ufak infaktlan sonucu oluşan şiddetli karın ağrısı, periton irritasyonu ile karakterizedir. Barsak seslerinin devam etmesi, cerrahi girişim gerektiren akut karın tablolarından ayırmada yardımcı olabilir. Safra kesesi taşlarının oluşturduğu koliklerden ayırmak oldukça zor olduğundan Kudsk ve ark, (24) safra kesesinde taşı olan OHA li hastalara elektif kolesastektomi yapılmasını önerirler.

4. Santral sinir sistemi krizleri : Beyin damarlarının ani tıkanması sonucu oluşur. HbF düzeyi % 8 in altında olanlarda serebral olaylar daha fazla görülür (26). Bilinç bozuklukları, işitme azlığı, afazi, hemiparazi, bayılma nöbetleri olabilir. Damar duvarlarının hipoksik nekrozu sonucu subaraknoid veya beyin içi kanamalar olabilir. Portnol ve ark., (31) beş yıl süreyle izledikleri 89 olguda hemipleji (%17) konvülsiyon (% 12), Şuur bozukluğu (% 9), beyin içine kanama, görme bozuklukları, spinal kord infaktı, fetal beyin sapı infaktı saptamışlardır. Kontras maddenin tonisitesi fazla olduğundan, oraklaşma krizine neden olabilir. Bunu önlemek için yeterli eritrosit transfüzyonlarından sonra anjiyografi yapılmalıdır (46).

5. Pulmoner krizler : Göğüs ağrısı, takipne, ateş beyaz küre yüksekliği ve akciğer infiltrasyonu ile karakterize olup, hastaneye yatırmayı gerektiren en önemli durumdur. Akciğerin enfekte segmentlerine az oksijen gideceğinden oraklaşma ve fokal mikrovasküler trombotik olaylara sıklıkla rastlanır. Çocuklarda akciğer krizi genellikle bakteriyel pnömoni sonucu olur, en sık etken pnömokoklardır; mikoplazma, hemofilus influenza, salmonella, E. Coli de saptanmıştır (26). İnfiltrasyon genellikle çok sayıda loblan tutar ve iyileşme normal popülasyondan yavaş olur. Daha az sıklıkla akciğer krizleri, periferde oluşan trombüslerden emboli veya kemik iliği infaktlanndan yağ embolilerinin akciğerlere ulaşmasıyla oluşabilir. Ana pulmoner damarların tıkanıklığı ani ölümlere neden olabilir (20).

#### B) Hemotoljik krizler :

Ani görülen anemi ile karakterizedir. Tanı konulup tedavi edilmezse, hemoglobin düşüşü çok hızlı olup, kalp yetmezliği ve saatler içinde ölüme neden olabilir (26).

1. Aplastik krizler : En sık görülen hematolojik komplikasyondur. Genellikle ateşli bir hastalığı takiben veya birlikte olup, eritropoeziste geçici duraklama gözlenir. Krizin erken döneminde periferik yaymada retikülositler ve kemik iliğinde normoblastlar çok azalmıştır veya yoktur. Eritrositlerin ömrü 10-20 günden fazla olmadığından eritrositosisin duruşunu ani bir hemoglobin düşüşü izler. Olay kendini sınırlayıcı olduğundan 5—10 günde spontan remisyon başlar, periferik yaymada retikülositler artar. Hemoglobin düzeyi kriz öncesi düzeye ulaşır. Olgu iyileşme döneminde görülürse hemolitik krizden ayırımı zor olabilir (26).

2. Dalak sekestrasyonu Krizleri : Bol miktarda kanın dalakta tutulması ile karakterizedir, genellikle çocuklarda görülür; 5—6 yaşma kadar aralıklı tekrar-

lar, dalakta büyüme önleyebilecek yeterli fibrozis oluşuktan sonra görülmez. Nadiren karaciğerde kanın göllenmesi sonucu karaciğer sekestresyonu krizi oluşur (40).

3. Hemolitik krizler : Hemolitik sürecin ani hızlanması sonucu oluşur. Glukoz-6- fosfat dehidrogenaz eksikliği (40), ve herediter siferositozis ile beraber oldukları durumlarda da tanımlanmıştır (42). Mycoplasma enfeksiyonunda cold aglutinin varlığında hemoliz bildirilmiştir (38).

4. Megaloblastik Krizler : Folat eksikliği nedeniyle eritropoezisin duraklaması sonucu oluşur. Kronik eritroid hiperplazi nedeniyle olguların çoğunda hafif düzeyde folat eksikliği vardır. Alkolizm veya hastalık gibi nedenlerle folatın yetersiz alınması ya da gebelik veya büyüme döneminde gereksinimin arttığı durumlarda görülebilir (26).

5. Enfeksiyon Krizleri : Bütün yaşlarda en sık ölüm nedenidir. İlk beş yaşta en sık etken streptokok pnömonia olup, çocuklarda görülen menenjitlerin % 70 etkenini oluşturmaktadır. OHA'li çocuklarda bakteriyel menenjit görülme riski normalden 300 kat fazladır. Tedaviye rağmen mortalite % 10—35 olarak bildirilmektedir. Beş yayından sonra en sık görülen ajan gram negatif bakteriler olup, enfeksiyondan ölüm azalır. Osteomyelit; sıklıkla bir çok bölgeyi tutar, % 50 olguda etken salmonelladır. OHA'de enfeksiyona duyarlılığın artmasının çeşitli nedenleri vardır: Serum IgM düzeyi düşük, alternat yoldan kompleman aktivasyonu bozuktur, tuftsin yetersiz bulunmuştur, en önemlisi dalak fonksiyonlarının bozulmuş bulunmasıdır (46).

## 11 Kronik Organ Bozuklukları

1. Büyüme ve Gelişme : 10 yaşına kadar normaldir. 10 — 16 yaşlan arasında olguların üçte ikisinde kemik yaşı, normalden iki standart sapma geride bulunmuştur. Gonadotropin, FSH ve LH düzeylerinin yüksekliğine rağmen gonadların cevabı normalden az bulunmuştur. Genellikle menarş üç yıl geç başlar, vücut kıllarında büyüme yavaşlamıştır (26). Hipogonadizm ve gelişme geriliğinin çinko eksikliği ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (32).

2. Kemik ve eklem hastalığı : Belirgin ağrı ataklan olmadan kemik ve eklemlerde devamlı ve ilerleyici bozukluklar olabilir. En belirgin değişiklik spongios kemikte tekrarlayan iskemi ve infaktlara bağlı oluşur, yavaş seyirli ve kümülatiftir. Erişkinlerin uzun kemik filmlerinde medüller bölgede rastgele dağıtılmış dansite artışları olur, bunlar devitaüze trabeküllerdeki yeni kemik oluşumunu göstermektedir. Gençlerin femur ve humeruslarının proksimal

epifizlerini besleyen damarlar uzun ve kıvrımlı olup kolleteral oluşumu yetersiz olduğundan bu bölgeler iskemiye çok duyarlıdır. Femur başındaki epifizler tutulursa, Pertes hastalığına benzer radyolojik görünüm olur. Vertebraların gövdesinde oluşan iskemik hasar nedeniyle "fish-mouth" (balık ağzı) denilen radyolojik görünüm meydana gelir. Uzun süren eritroid hiperplazi sonucu uzun kemiklerin medüller bölgelerinde genişleme olur. Kafa filminde fırçası görünüm olabilir. Avasküler nekroz oluşan kemiğin eklemi en sık tutulur. Tutulan eklemlerde enfüzyon, ağrı ve lökositöz olması nedeniyle septik artritten ayırımı zordur. Daha az sıklıkla enfeksiyon, gut, veya synovial hemosiderozise bağlı eklem tutulumu olabilir (2).

3. Kardiyovasküler belirtiler : Kronik anemiye bağlı bulgular olur. Tekrarlayıcı ufak pulmoner arter tıkanmaları sonucu pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Myokardiyal hemosiderozis oluşursa tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği görülür. Böbreklerde ufak damarların geçici tıkanması sonucu plazma renin değerinin yükselmesi nedeniyle kısa süreli hipertansiyonlar gözlenmiştir (34).

4. Akciğer belirtileri : Tekrarlayan enfeksiyon ve infaktlar sonucu kronik akciğer hastalığının oluşabileceği düşünülmektedir. Akciğerin radyolusen görünümünde azalma ve fonksiyon testlerinde bozukluk olabilir. OHA'da görülen akciğer hastalıkları; pnömoni, pulmoner infaktlar, pulmoner vasküler trombozlar ve buna bağlı kor pulmonale, iskemik kemik nekrozundan kaynaklanan kemik iliği embolileri olarak özetlenebilir (19).

5. Karaciğer ve safra yolları : Karaciğer bir yaşından sonra büyük bulunur. Erişkinlerde diffüz veya nodüler siroz bildirilmiştir. Ana karaciğer büyümesi olursa; oraklaşmış eritrositlerin sekestrasyonu, subkapsüler infakt veya karaciğer içindeki nekrotik alanlardan gelişen apse düşünülmelidir. Biürubin değerleri çok yükselirse; enfeksiyöz hepatit, viral hepatit, karaciğer içi oraklaşma (sickle hepatopaty) ve kole-dok taşı araştırılmalıdır. Biürubin değerleri yüksek olanlarda kole-dok taşı varsa ameliyat edilmelidir. Safra kesesi taşlarının sıklığı yaşla artar; erişkinlerde % 60 olup bunların ancak % 10—15'i semptom verir. Karaciğer fonksiyon testlerinde çok az bozulma olur, çok ender olarak fulminan karaciğer yetmezliği tanımlanmıştır. Karaciğerin histolojisinde; oraklaşmış eritrositlerin doldurduğu sinüzoidlerde tıkanıklık, yama şeklinde hücre nekrozu, safra strazi, kuffer hücrelerinde şişme, periportal fibrozis olduğu bildirilmiştir (46).

6. Genitouriner sistem : Böbrek fonksiyon bozukluğu ve histolojik değişiklikler görülebilir. Böbrekte asıl olay vasa rektaların tıkanması ve medüller hiper-

tonisitenin bozulmasıdır. Papiller nekroz gelişebilir. Böbrek konsantrasyon bozukluğu sonucu noktüri ve enürezis olabilir, idrarda sodyum kaçağı artmıştır. Hematüriye sıklıkla rastlanır; en sık nedeni böbrek pelvisinde papiller infaktlarda oluşan ülserlerdir. Mikroskopik hematüri olursa urat nefropatisi düşünülmelidir. Membranoproliferatif değişiklikler sonucu nefrotik sendrom gelişebilir. OHA'de renal ventrombozuda bildirilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonuna ve pyelonefrite eğilim artmıştır. Bazı vakalarda priapizm görülebilir.

7, Göz : Retina içindeki end-arterioller oraklaşmaya çok duyarlıdır. Retina içine olan kanamalar fazla miktarda olursa görme bozukluklarına neden olabilir (26). Tekrarlayan vitreus kanamaları retinal dekolmana sebep olabilir.

8. Bacak Ülserleri : Genellikle bacakların distalinde olur. Malleol bölgesini besleyen damarlarda kan akımı yavaş olduğundan traumaya dirençsizdirler, sekonder enfeksiyon rahatlıkla buralara yerleşebilir, sık tekrarlar ve geç iyileşir.

OHA'li hasta gebeliği süresince yakın gözlenip tedavi edilmezse anne ve fetus mortalitesi % 50'ye ulaşabilir. Özellikle 30—34. haftalarda hemoglobin değerleri 10 gm/dl nin üzerinde tutulmalıdır.

#### PROGNOZ

Ortalama yaşam 14 yıl olup çok nadiren kırk yaşına ulaşır. Hastaların büyük bir kısmı çocukluk çağında şiddetli bakteriyel enfeksiyon ve dalak sekestrasyonu krizleri sonucu kaybedilir (46). Haupt, H.M. ve ark. (19) 72 olguda ölüm nedenlerini sepsis, kanama, böbrek yetmezliği, kemik iliği embolisi, pnömoni, serebrovasküler olaylar olarak bildirmişlerdir. OHA ile alfa—Talaseminin birlikte bulunduğu olgularda hemolizin azaldığı, akut göğüs sendromu ve bacak ülserasyonlarının daha az görüldüğü bildirilmiştir (16, 21).

#### LABORATUVAR BULGULARI

Orta şiddette normositik normokrom anemi görülebilir. Ortalama hemoglobin değeri 7.5 gm/dl olup, 5.5— 9.5 gm/dl arasında değişmektedir. Periferik yaymada; oraklaşmış eritrositler, ovalositler, puro şeklinde hücreler ve target hücreleri görülür. Eritrositosisin artması nedeniyle normoblastlarda artış ve polikromatofili olabilir. Retikülosit % 8—12 arasında olup, dalak fonksiyon yetersizliği nedeniyle Howell—Jolly ve Pappenheimer cisimcikleri görülebilir. Eritrokinetik çalışmalarla eritrosit yapımının arttığı, eritrosit ömrünün kıaldığı gösterilmiştir. Kronik hemoliz nedeniyle serum indirekt biürubin

ve hem proteinleri artar, serum haptoglobin düzeyi düşer.

Beyaz kürelerde granülositlerin dolaşıma geçmesiyle artış olur, (genellikle 12.000-15.000/ mm<sup>3</sup> arasında bulunur). Lökosit alkalen fosfataz enfeksiyonda yükselmesine rağmen vazo-oklusiv krizlerde normal bulunur.

Trombositler; dalakta göllenmenin olmaması nedeniyle yedi kat artabilir. Megatrombositlerde artış özellikle kemik iliği infaktlarında belirginleşir. Vazo-oklusiv krizlerde; total trombosit sayısı ve megakarositler azalmaktadır (26).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı; anemi, hiperfibrinogenemi ve aktif inflamasyonlarda bile düşük bulunur. Çünkü oraklaşmış hücreler rulo formasyonu oluşturamazlar. Serum Laktif Dehidrojenaz; hemoliz ve vazooklusiv kriz olduğu dönemlerde yüksek bulunur. Serum Alkalen Fosfataz; semptomatik krizlerde yüksek bulunabilir (5). Serum ürat düzeyinde artış ve ürat klerensinde düşme olduğu gösterilmiştir (8).

#### TANI

Klinik olarak OHA düşünülen olgularda % 2'lik sodyum metabisülfid veya sodyum dithionite ile yapılan oraklaşma testi önemlidir; ancak HbC-Georgetown ve Hb-Memphis gibi bazı hemoglobınler de oraklaşabilir. OHA tanısı koyabilmek için Hb elektroforezi şarttır. OHA de ana Hb HbS'dir, HbF değişik oranlarda bulunur, HbA

HbF değişik oranlarda bulunur, HbA2 normal bulunur, HbA yoktur. HbS'in diğer anormal Hb'ler ve talassemi ile kombinasyonlarında oraklaşma testinde hafif pozitiflik görülebilir. OHA de anne ve babanın her ikisinin de heterozigot olması gerekmektedir.

Neonatal tanı; yeni doğan infantlarda mikrokolun kromatografi ve Hb elektroforezi ile tanı konulabilir. Prenatal dönemde; amnion sıvı incelenerek tanı konulabilmektedir (9). Prenatal dönemde önemli olan daha erken tanı koymak olup, Goossens ve ark., (16) gebeliğin 6—8. haftalarında chorionic biyopsi ile elde ettikleri trophoblast DNA'sını analiz ederek tanı koyabileceklerini bildirmişlerdir (16).

#### TEDAVİ

##### I— Önleyici tedbirler:

En önemli tedavi yaklaşımıdır. Vazo-oklusiv krizi artıran ateş, enfeksiyon, asidoz, dehidratasyon, hipoksemi, soğuk ile temas önlenmeli ve en etkin şe-

kilde tedavi edilmelidir. Çocuklarda enfeksiyon çok ağır seyrettiğinden ve etken sıklıkla pnömokok olduğundan antibiyotik olarak penisilin seçilmelidir. Çocuklarda pnömokoklara karşı aşı uygulamasının, pnömokok enfeksiyonlarının şiddetini azalttığı bildirilmektedir. H. influenza ve influenza—A aşılarının pilot çalışmalarında yararlı olduğu görülmüştür (41). Gebelere folat verilerek megaloblastik kriz önenebilir. Fazla kan transfüzyonu yapılanlara, demir bağlayıcı verilmesi gerekebilir. Ateşi olanlarda aspirin asit yükü artıracağından, asetaminofen tercih edilmelidir.

##### II— Kan transfüzyonu:

Günümüzde en çok kabul edilen, etkili ve en az tartışılan tedavidir. Kan tranfüzyonunun yararları:

1. Kan ve doku oksijenasyonunu kısmen düzeltir.
2. HbS taşıyan eritrositler kısmen dilüe olur.
3. Geçici olarak HbS içeren eritrositlerin yapımı su prese olur.

Klinik önemi olan vazo-oklusiv krizlerin önlenmesi için HbS içeren eritrositlerin %40 ın altında olması gerekmektedir. Üç hafta aralarla eritrosit süspansiyonu verilmesi yeterlidir, böylece verici eritrositleri %50 nin üzerinde tutulur, bunu oraklaşma testi ile izleyebiliriz. Günümüzde demir alımı daha az olduğundan parsiyel exchange transfüzyon tercih edilmektedir (22).

Kan transfüzyonu pahalıdır, hepatit riski, eritrosit sensitizasyonu, zamanla hemosiderozis gelişmesi gibi sakıncaları olduğundan aşağıda belirtilen özel durumlar dışında kullanılması sakıncalıdır (46).

1. Anemi: Hemoglobin düzeyi çok düşerse gerekebilir.
2. İlerleyici organ hasarında: Kronik transfüzyonla ilerleyici retinopati, böbrek hastalığı, kalp dekompanzasyonu önlenmiştir. Kısa süreli transfüzyon; priapizm, kronik deri ülserleri, ve akut göğüs sendromlarında yararlı bulunmuştur,
3. Cerrahi:Elektif cerrahi öncesi transfüzyon,acil cerrahi öncesi parsiyel exchange transfüzyon yapılarak oraklaşma önlenmelidir.
4. Gebelikte: 30 - 34. haftalarda Hb: 10 mg/ dl nin üzerinde tutulmalıdır.

##### III— Komplikasyonların tedavisi:

Vazo-oklusiv krizlerin spesifik tedavisi yoktur. Asıl tedavi sıvı tedavisidir, kriz döneminde idrarla sodyum kaçağı artacağından ek sodyum verilmelidir. Enfeksiyon, asidoz, hipoksi, ağrı gibi oraklaşmayı başlatıcı ve artırıcı faktörler etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.

1. Akut akciğer krizlerinde, oksijen verilmelidir, parsiyel exchange transfüzyon gerekebilir.

2. Retinopatide, laser fotokoagülasyonu ve kryo-koagülasyon yararlı olabilir. Retinal dekolman cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

3. Santral sinir sistemi krizleri, sırasında kronik kan transfüzyonu ile HbS içeren eritrositlerin %30 un altında tutulması gerekmektedir. Transfüzyona devam edilmezse olay tekrarlayabilir (26).

4. Böbrek komplikasyonları: Hematüri olursa fazla sıvı verilerek pıhtı oluşumu önlenmeli, transfüzyonlarla HbS içeren eritrositler %40 ın altına indirilmelidir (46). Böbrek yetmezliği gelişirse kan transfüzyonu yapılmalıdır, gerekirse dializ yapılabilir.

5. Bacak ülserlerinde istirahat, bacağı yükseğe kaldırma, lokal pansuman, sistemik antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Transfüzyon yapılsa yara iyileşmesi hızlanır. Bazı olgularda deri grefti gerekebilir. Çinko eksikliği varsa oral çinko tedavisi verilmelidir, bacak ülserlerinde çinko tedavisinin yararlı olduğu bildirilmektedir (1,26).

#### IV— Oraklaşmayı Önleyici Ajanlar:

OHA de moleküler düzeyde oraklaşmayı veya polimerizasyonu önlerler. Sodyum nitrat, karbonmonoksit, üre, karbamil fosfat, pyridoksal, 5—deoksipridoksal, pridoksal sülfat, glycer aldehit ile ilgili çalışmalar sonucu belirli bir invivo yarar sağlanamamıştır (26). Oraklaşmayı önleyici ajanlar içinde en önemli ve ümit verici olanlar:

1. Çinko: OHA li hastaların idrarlarında çinko düzeyi normalden fazla, plazma, eritrosit ve saçlarında ise normalden az bulunmuştur (32). Çinkonun eritrosit membranındaki kalsiyum birikimini azaltarak IOH oluşumunu engellediği belirtilmektedir (32). Çinko verilen hastaların çoğunda IOH yüzdesinde belirgin düşüş görülmüştür (4). Bacak ülserlerinin tedavisinde yararlı olduğu bilinmektedir (1,26).

2. Siyanat: HbS in oksijen afinitesini artırarak oraklaşmayı azaltır. In vitro çalışmalar çok iyi sonuçlar vermesine rağmen, insanda periferik nöropati, kilo kaybı, subkapsüler katarakt oluşturduğundan ancak ekstrakorporal olarak eritrositlere uygulanabilmiş ve ilk sonuçlar ümit verici bulunmuştur (46).

#### KAYNAKLAR

1. Aksoy, M.; Hematoloji — I (Eritrosit Hastalıkları). Sermet matbaası, birinci baskı, İstanbul Sayfa 508.1975.
2. Ball, G.W., Soransen, L.B.; The pathogenesis of hyperuricemia and gout in sickle cell anemia. Arthritis Rheum 13: 846,1970.
3. Briehl, R.W., Evert, S.; Effects of Ph. 2-3 DPG and salts on gelation of sickle cell deoxyhemoglobin J.Mol Biol 80:445,1973.
4. Brewer, G.J., Brewer, L.F., Prasad, A.S.; Suppression of irreversibly sickled erythrocytes by therapy in sickle cell anemia. J Lab Clin Med. 90: 549,1977.
5. Brody, J.L., Ryan, W.N., Haidar, M.A.; Serum alkaline phosphatase isoenzymes in sickle cell anemia. JAMA 232: 738, 1975.
6. Castro, O., Haddy, T.B.; Improved survival of Iron deficient patient with sickle erythrocytes. N EngJ Med. 308: 527. 1983.
7. Ceulaer, K.D., Higgs, D.R., Hayes, R.J., Serjeant, B.E., Serjeant, G.R.; Alpha—Thalassemia reduces the hemolytic rate in homozygous sickle—cell disease. N EngJ Med. 309: 189. 1983.
8. Ceulaer, K.D., Morgan, A.G., Khoo—kang, E., Wilson, W.A., Serjeant G.R.: Serum urate concentrations in homozygous sickle cell disease. J Clin pathol34: 965—969, 1981.
9. Chang J.C., Kan, Y.W., A sensitive new prenatal test for sickle cell anemia. N EngJ Med. 307: 30-2, 1982.
11. Chier, S., Usami, S., Bertles, J.F.; Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. J Clin invest. 49: 623, 1970.
10. Darr, M., Hamburger, S., Koprivica, B., Ellereck, E.; Hemolytic anemia associated with a radiopaque contrast agent in with hemoglobin SC Disease. South Med J. 74: (12). 1552, 1981.
12. Diggs, L.W., F lowers, E.; Sickle cell anemia in the home environment. Clin Pediatr. 10: 697, 1971.
13. Dobler, J., Bertles, J.F.; The physical state of hemoglobin in sickle cell anemia erythrocytes in vivo. J. Exp Med. 127: 711,1967.
14. Dover, G.J., Boyer, S.H., Charache.S., Heintzel, K.; Individual variation in the production and survival of F cells in sickle cell disease. N. EngJ. Med. 299: 1428, 1978.
15. Eaton, W.A., Hofrich, J., Ross, P.D.; Delay time of gelation; a possible determinant of clinical severity in sickle cell disease. Blood. 47: 621, 1976.
16. Goossens, M., Dumez, Y., Kaplan, L., Lupker, M., Charbet, C., Henrion R, Rosa, J.; Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia in the first trimester of pregnancy. N EngJ Med. 309: 831. 1983.

17. Hammel, C.F., Denardo, S.J., Denardo, G.L., Lewis, J.P.; Bone marrow and bone mineral scintigraphic studies in sickle cell disease. *Br. J. Haematol* 25: 593, 1973.
18. Harris, J.W.; The role of physical and chemical factors in the sickling phenomenon. In progress in Hematology, Vol II, ed LM Tocantins. New York: Grune and Stratton p. 47. 1959.
19. Haupt, H.M., Moore, G.W., Baner, T.W., Hutchins, G.M.; The lung in sickle cell Disease. *Chest*. 81 : (3). 332, 1982.
20. Heath, D., Thompson, I.M.; Bronchopulmonary anastomoses in sickle cell anemia. *Thorax*. 24: 232, 1969.
21. Higgs, D.R., Aldridge, B.E., Lamp, J., Clegg, J.B., Weatherall, D.J., Hayes R.J., Grandison, Y., Lowrie, Y., Mason, K.P., Serjeant, B.E., Serjeant, G. R.; The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle cell disease. *N Eng J Med*: 906: 1441.1982.
22. Janik, J.S., Seeler, R.A.; Surgical procedures in children with sickle hemoglobinopathy. *J pediatr* 91: 505, 1977.
23. Konotey—Ahulu FID: Clinical manifestations of sickle cell diseases including "the sickle cell crisis". *Arch Intern Med*. 133:61: 113. 1981.
24. Kudsk, K.A., Tranbaugh, R. F., Sheldon, G.F.; Acute Surgical illness in patients with sickle cell anemia. *The Am. J. of Surgery*. 142: 113, 1981.
25. Lessin, L.S., Policard, M.A.; Polymerisation helicoidale des molecules d'hémoglobine dans les erythrocytes falciformes. Etude par cryodecapage. *C R Acad Sci (Paris)* 266: 1806, 1968.
26. Lukens, J.N.; Sickle cell Disease, Disease—a—Month. 27: 7.1981.
27. MacIver, J. E., Went, L.N.; Sickle cell anemia complicated by megaloblastic anemia of infancy. *Br Med J*. 1; 775,1960.
28. Maugh, T.H.; A new understanding of Sickle cell emerges. *Science*. 211: 265, 1981.
29. Nauman, H.N., Diggs, L.X., Barrerds, L., Williams, B.; Plasma Hemoglobin and hemoglobin fractions in sickle cell crises. *Am. J. Clin Pathol* 56: 137, 1971.
30. Pearson, H.A; Sickle cell anemia; Clinical management during the early years of life. In *Sickle Cell Disease: Diagnosis, Management, Education, and research*, eds H Abramson, J F Bertles. D L Wethers St Louis C V MosbyCo. p. 244. 1973.
31. Portnoy, B.A., Herion, J.C.; Neurological manifestations in sickle cell disease. *Ann intern Med*. 76: 643, 1972.
32. Prasa A.S., Ortega, J., Brewer, G.J., Oberleas, D., Schoemaker, E.B.; Trace elements in sickle cell disease. *JAMA* 235: 2396, 1976.
33. Schneide, R.G., Brinhall, B., Jones, R.T.; Abnormal hemoglobins in a quarter million people. *Blood* 48: 629, 1976.
34. Seeler, R.A.; Deaths in children with sickle cell anemia. *Clin pediatr*. 11: 634, 1972.
35. Sellers, B.B.; Intermittent hypertension during sickle cell crisis. *J.Pediatr*. 92: 941, 1978.
36. Serjeant, G.R; The Clinical Features of Sickle Cell Disease Amsterdam: North Holland Publishing Co. 1974.
37. Serjeant, G.R., England, G.M.; The determinants of irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Br. J. Haematol* 40:431. 1978.
38. Shulman, S.T., Beem, M.O.; Unique presentation of sickle cell disease. Pyogenic hepatic abscess. *Pediatrics*. 47: 1019, 1971.
39. Singer K., Singer L.; Studies on abnormal hemoglobins VIII. The gelling phenomenon of sickle hemoglobin: Its biological and diagnostic significance. *Blood*. 8; 1008, 1953.
40. Smits, ILL., The hemolytic crisis: report on seven patients treated with priscoline. *J. Pediatr*. 43: 655. 1953.
41. Steinber, E., Overturf, G.D., Portnoy B., Povards, D.R., Boyer, K U., Cherry, J.D; Serologic and clinical respons of children with sickle cell disease to bivalent influenza A split virus vaccinie. *J.Pediatr*. 92: 823, 1978.
42. Thompson, R.B., Robertson, M.G.; Three inherited intraerythrocytic defects. Hereditary spherocytosis. HbS and HbC. *Acta Haematol* 32: 233, 1964.
43. Uddin, D.E., Dickson, E.G., Brodine, G.E.; Screening of military recruits for hemoglobin variants. *JAMA* 227: 1405,1974.
44. Ueda, Y., Nagel, R.L., Bookchin, R.M.; An increased Bahreffect in sickle cell anemia. *Blood*. 53: 472, 1979.
45. Watson—Williams, E.J.; The role of folic acid in the treatment of sickle cell disease. In *abnormal Haemoglobins in Africa* ed JHP Jonxis. Oxford: Black well Scientific Publications, p. 435. 1965.
46. Wintrobe, M.M., Lee, G.R., Boggs, D.R, Bithell, C.T., Foerster, J., Athens, J.W., Lukens, J.N.; *Clinical Hematology*. Lea and Febiger Eight edition, Philadelphia. Sayfa 836. 1981.