

Orak Hücre Anemisi

Duran CANATAN

Süleyman Demirel Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Dünyada bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup, yaklaşık 2/3'si klinik olarak önemlidir. Anormal hemoglobinlerin %90'ı alfa, beta, delta veya gama zincirindeki tek aminoasit değişikliğinden kaynaklanır. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığı %5.1, yaklaşık 266 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve HbO-Arab'dır (1,2).

Orak Hücre Anemisi (OHA), ilk defa 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında bir hemolitik anemili hastanın periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Hastanın periferik yaymasında orak hücreler yanında çekirdekli eritrositlerin görülmesi, ayrıca ağır anemi, kalp büyümesi, ikter ve lökositoz bulguları saptanmıştır (3).

Orak hücre sendromları HbS ile beraber olan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Orak hücre anemisi ise HbS'in homozigot şeklini tanımlar. HbS, beta zincirinin NH₂ ucunda 6.amino asidi olan Glutamin yerine Valin geçmesi ile yani baz düzeyinde GAG yerine GTG gelmesi ile oluşur. Yapısal fomülü, a₂b₂^{6Glu-Val}, veya a₂b₂S veya a₂b₂6val dir. Taşıyıcılık formu; SA, Homozigot formu: SS, birleşik formları; S-Beta, S-Alfa, S-C, S-D şeklindedir (3).

Hb S, hemoglobinopatiler içinde en sık görülenidir, hastalığın merkezi Afrika olmasına karşın göçler ile ABD de en önemli halk sağlığı sorunu olmuştur. Taşıyıcı sıklığı %8-10, hasta sayısı ise 50.000 civarındadır. Ayrıca Karaibler, Orta ve Gü-

ney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye, Yunanistan), Orta-Doğu ve Hindistan bölgesinde sık görülür (1-3).

Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, M. Aksoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde, Eti Türklerinde yapılmıştır (4). 2000'li yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik, moleküler çalışmalar yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre Adana'da %10, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 taşıyıcı sıklığı ve ülkemizdeki toplam OHA li hasta sayısı 1200 civarındadır (5).

Fizyopatoloji

HbS solubl bir yapıda uygun oksijen ortamında sorun yoktur. Oksijen düzeyi düştüğü zaman HbS polimerize olur, bu polimerlerde eritrositlerin oraklaşmasına neden olur. Oraklaşma hastanın oksijen düzeyine, pH sına ve dehidratasyon derecesine göre değişir. Eritrositlerin dehidratasyonuna etkileyen dört önemli yol vardır. K-Cl transportu, Gardos kanalı, deoksijenasyon ve Na-K pompa sistemidir (6).

Oraklaşan eritrositler, dolaşımın viskozitesini artırır böylece dolaşım yavaşlayarak özellikle küçük damarlarda hipoksi ortamına yol açar. Bunu etkileyen başlıca faktörler ise, Nitrit oksidin oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu, bunu aktive eden plasma ksantin oksidasın karaciğerden salınımı, doğal inhibitörlerin düşüklüğü, lipidlerin yük-

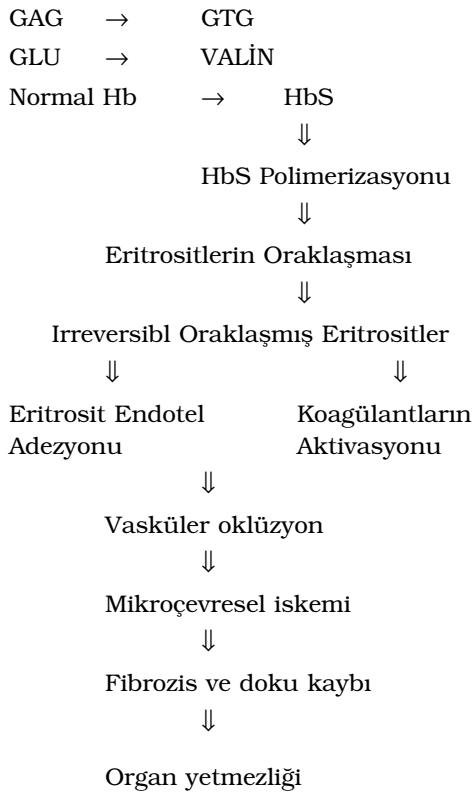
sekliği, doku faktörünün düşüklüğü, vazokonstriksiyon, eritrositlerin endotel adezyonu gibi faktörler sorumludur (7-10).

Oraklaşan hücrelerin bir kısmı reversibldir, normal hale gelir, bir kısmı ise hücre membranlarıdaki harabiyetten dolayı irreversibldir, bu hücreler damar tıkanıklarına yol açarak, doku hipoksisine, hipokside ağırlı krizler ve organ infarktasyonlarına, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine yol açar (11).

OHA nin fizyopatolojisi şekil 1'de özetlenmiştir.

Oraklaşmayı etkileyen başlıca faktörler; Hemoglobin S miktarı, Hb F miktarı diğer hemoglobinler, talasemi, G6PD eksikliği, deoksijenasyon, vasküler staz, ısı, pH, viskozite, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu ve dehidratasyondur (3).

Şekil 1: OHA inin fizyopatolojisi



Klinik Bulgular

OHA nin semptomları ve klinik bulguları çok değişiktir, hematolojik ve hematolojik olmayan bulgular olarak ayrılır (3).

Hematolojik bulgular: Aplastik kriz, Hemolitik Kriz, Vazo-oklüziv kriz

Hematolojik olmayan bulgular:

1. Gelişme geriliği
2. Kemik ve eklem anormallikleri
 - i. Ağrı
 - ii. Salmonella enfeksiyonu
 - iii. El-ayak daktilitis
 - iv. Femur Başı aseptik nekroz
 - v. Osteoporoz
 - vi. Artropatiler
3. Genitoüriner:
 - a. Renal papiller nekroz
 - b. Priapizm
4. Karaciğer-dalak:
 - a. Otosplenektomi
 - b. Splenik sekestrasyon
 - c. Hepatomegali
 - d. Kolelithiazis
5. Kardiopulmoner:
 - a. Kardiomegali
 - b. Kalpte üfürümler
 - c. Pulmoner infarktasyon: Akut Göğüs Sendromu
6. Santral Sinir Sistemi:
 - a. İnme
 - b. Konvulsyonlar
 - c. Koma
7. Göz:
 - a. Retinal hemoraji
 - b. Skleralarda ikter
8. Cilt:
 - a. Bacak ülserleri

OHA nin temel bulguları kronik hemolitik anemi ve iskemik doku harabiyetine yol açan vazoklüziv krizdir. Tüm dokular ve organlar risk altında iseler de, venöz sinüslerde yavaş kan akımından, azalmış pH ve oksijen basıncından dolayı dalak, böbrek, kemik iliği daha risklidir. OHA de aplastik, hemolitik ve ağırlı (vazooklüziv) krizler olmak üzere üç tip kriz vardır (3,11).

Aplastik kriz; başta parvovirus olmak üzere daha çok enfeksiyonlar ile olur, pansitopeni ve retikülositopeni nedeni ile ağır anemiye yolaçar, 5-10 günde kendiliğinden düzelebilir.

Hemolitik kriz; Hb ve Hkt düzeylerinde düşme, retikülosit düzeyinde artma, ateş ve ikter ile seyredir.

Splenik sekestrasyon krizi; ani kilo kaybı, yorgunluk, solukluk ve büyük dalaktan dolayı karında abdominal dolgunluk yakınması ile başvuran 5 ay-2 yaş arası çocuklarda, Hb ve Hkt düzeylerinde ani düşme ve çok miktarda kanın dalakta göllenmesi ile karakterizedir. Erişkinlerde ise multipl infarktasyonlar ve fibrozis sonucu otosplenektomi görülür.

Ağrılı (Vazo-oklüziv) krizler; OHA nin damgasıdır. Kriz genellikle ağrı ile birlikte, irreversibl orak hücrelerin damarı tıkanması doku harabiyeti ve nekroz ile sonuçlanır. Azalmış kan akımı bölgesel hipoksi ve asidoza ve iskemik harabiyete yol açar. Genelde 4-6 günde düzelir, bazan haftalarca sürebilir. Ağrılı krizi ateş, enfeksiyon, asidoz, dehidrasyon ve soğuğa maruz kalma hızlandırabilir. Bazı hastalarda ise anksiyete ve stress ağrılı krize yol açabilir.

İnfarksiyon; İnfarktılar, kemikler, eklemler, akciğerler, KC, böbrekler, göz, SSS ve dalakta kronik organ harabiyetine yol açar. Semptomatik organ yetmezliği riski her OHA li için %5-10 arasındadır. Kronik organ yetmezliklerinin ortalama başlama yaşı ve görülme sıklığı Tablo 1'de görülmektedir (11).

Serebro vasküler olaylar; çocuklarda infarktılar, büyüklerde kanamalara bağlı gelişir. Çocukların 2/3 ünde ilk üç yılda iskemik olaylar tekrarlayabilir. Nörolojik belirtiler fokal veya koma ve konvülsiyon gibi daha genel olabilir, yineleyen ataklar ilerleyici bozukluğa ve artmış harabiyete sebep olur.

Kronik akciğer hastalığı; akciğerlerde pulmoner damarların tıkanması ile akut göğüs sendromu oluşur. Ateş, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk ya-

nında grafide pulmoner infiltrasyon dikkati çeker. Adütlerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile karakteristiktir, plöritik göğüs ağrısı, ateş, öksürük, taşipne vardır.

Kronik böbrek hastalıkları; asidik ve hiperosmolar çevreden dolayı böbrekte deoksijenasyon nedeni ile oraklaşma diğer organlara göre daha hızlı oluşur. Bunun sonucu oluşan hipoksi, hipertoniye, asidozis, papilla ve medulla iskemisine neden olarak böbrekte ilerleyici harabiyete yol açar. Yaşamın ilk dekatında hipostenüri ile karakterizedir. İkinci dekatta interstitiel nefrit papiller nekroz, pyelonefrit ve nefrotik sendrom gelişir, dördüncü dekatta kronik böbrek yetmezliğine yol açar.

Kas ve iskelet sorunları; kas ve iskelet ağrısı ile kemik ve eklemler, en sık tutulan yerlerdir. Kemik iliği hiperplazisi, enfeksiyon veya infarksiyon olabilir. İnfarkt, çocuklarda el-ayak sendromuna (daktilitis), daha sonraki yaşlarda el ve ayak parmaklarında eşit olmayan kemik deformitelerine, ağrılı şiş eklemlere ve femur başı aseptik nekrozuna yol açar.

Bacak ülserleri; en genel cilt bulgusu alt ekstremitelerde yara ve ülserler gelişmesidir, çocuklarda nadir adölesan ve erişkinlerde %5-10 sıklıkta görülür, iyileşmesi uzun zaman alır.

Priapizm; puberte sonrası sık görülür, korpus spongiosum ve her iki korpus kavernosumun tutulumu ile karakteristiktir. Tekrarlama olasılığı %50 dir.

Retinopati; ilk üç dekatta, retinal mikrovasküler yatağın yavaş ve ilerleyici olarak daralması sonucu semptomlar görülmeyebilir. Diabetes mellitus ve diğer vaskülopatilerin eklenmesi ile vitreus kanamaları olabilir. Retinopati yaş ve zaman bağlı olarak gelişir.

Enfeksiyonlar; ciddi bakteriyel enfeksiyonlar esas mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklukta en önemli ölüm nedeni fırsatçı enfeksiyonlar sepsisi ve menengittir. OHA de splenik disfonksiyon S.pnömonia, H.İnfluenza gibi kapsülsüz bakterilere fırsat yaratır. İlk dekattan sonra anaerobik ve enterik organizmalar önemli patojenlerdir. Yineleyen infarktılar sonucu otosplenektomi gelişir, kapsülsüz bakterilerin ciddi enfeksiyonlarına yolaçar.

Plasmodium falcifarum ile karşılaşan OHA li

Tablo 1. OHA'ye bağlı kronik organ harabiyetlerinin başlama yaşı ve görülme sıklığı (n:785)

Kronik Organ Harabiyeti	Ortalama başlama yaşı (yıl)	Dağılım (yıl)	Görülme yüzdesi (%)
Serebro vasküler olaylar	13.1	0.6-47.1	8.8
Kronik Akciğer Hastalığı	24.2	6.0-43.3	4.2
Renal harabiyet	25.1	12.8-62.9	4.1
Osteonekroz	23.1	1.3-60.9	9.4
Bacak Ülserleri	24.5	4.0-52.5	10.2
Priapizm	22.3	6.2-47.9	6.7
Retinopati	25.8	8.9-65.3	5.6

hastalarda oraklaşma daha sıktır, parazit ya oraklaşma sonucu eritrosit içi öldürülür veya dalakta sekestre edilerek uzaklaştırılır. Otosplenektomili hastalarda bu nedenle malarya çok ağır ve öldürücü seyredir

Tanı

1.Öyküde; ırkı, geldiği yöre, aile öyküsü,yakınmalarının başlangıcı, tetikleyen etkenler değerlendirilir.

2. Fizik incelemede solukluk, ikter, splenomegali, enfeksiyon bulgular, organlarda ve iskelet deformite bulguları değerlendirilir.

3. Tam kan sayımında normokrom normositer tipte anemi yanında lökositoz ve trombositoz olabilir, retikülosit sayımı %5-20, periferik yaymada orak hücreler, target hücreler, polikromazi, normoblastlar, siderosit granüller ve howel-jolly cisimcikleri görülebilir.

4. Hemoglobin S miktarı; sellüloz asetat elektroforezi (pH 8.4) veya agaroz jel elektroforezi (pH 6.0-6.5), izoelektrik fokus (IEF) veya yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile ölçülür. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları vardır. Alkali ortam olan sellüloz asetatta Hb S; D ve G ile aynı yerde Hb C ise, E ve O-Arab ta aynı yerde hareket eder, ayırıcı tanısı için asidik ortam olan agaroz jel elektroforez kullanmak gerekir, veya IEF ve HPLC ile kesin tanı konabilir. Bu olanaklar yok ise Hb S diğerlerinden oraklaşma testi (sodyum metabisüfit kullanılarak) veya solubulite (konsantre fosfat tampon, hemolizat ajan ve sodyum ditiyonate kullanarak) testi ile yapılır.

Hb C^{Harlem}, Hb C^{Ziquincho}, Hb S^{memphis}, Hb S^{Travis}, Hb Alexandra, Hb Porto-Alegre gibi anormal hemoglobinlerde de solubulite testi pozitif sonuç verir.

En sık görülen Hb S sendromlarında hematolojik parametreler ve elektrofoerez sonuçlarını Tablo 2'de özetlenmiştir.(3)

Moleküler Tanı: Her zaman tek tip nokta mutasyonunun neden olduğu HbS'in DNA analizi ile en etkin ve ekonomik şekilde Ddel restriksiyon enzimi ile yapılır. Bunun için β -globin geninin 5' ucunda, 1. eksonu kapsayan bir bölge oraya özhün primer çifti ile çoğaltılır; elde edilen PCR ürünü Ddel restriksiyon enzimi ile kesilir.%1.5 agaroz jelinde üç değişik migrasyon şeması elde edilir. Sağlıklı birey, taşıyıcı birey ve orak hücreli anemili yani HbS'i her iki geninde taşıyan birey olarak tanı konur (12,13).

Tedavi

Tedavide temel prensipler; HbF yapımını artırmak, HbS solubilitesini veya oksijen affinitesini değiştirmek, orak hücrelerin mikrovasküler bölgede tutulmasını azaltmak, ve anormal orak hücre genini değiştirmektir (3,7).

Hb F yapımı: Oraklaşmada en önemli Hb S polimerizasyonudur, HbF yükselmesi hücre içi Hb S polimerizasyonunun azalmasına yol açar. Hb F yapımını artıran ilaçların başında Hidroksiüre(HU) gelmektedir.HU, HbF sentezini artırarak eritroid stem hücrelerinin son farklılaşmalarına etki ederek eritrosit yaşam süresini etkiler ve oraklaşma azalır. HU kısa sürede oral olarak aktif ve emin ve çoğu hastada yanıt verir.Ağrı krizlerini, hastanede kalış sürelerini, pulmoner ve nörolojik olayları azaltmada %60 başarılı olmuştur, hastaların %40 nda yanıt vermeyebilir. Önemli bir yan etkisi görülmedi, kronik transfüzyon tedavisine alternatif bir tedavi yöntemi olarak son on yıldan beri kullanılmaktadır (3,7,14-18).

Kısa zincirli yağ asitleri (valporik asit) eritropoetin, 5-Azactadin HbF yapımını etkileyen diğer ilaçlardır (7,19).

Tablo 2. Hb S sendromlarında hematolojik veriler ve elektroforez sonuçları:

Hastalık durumu	Klinik (gr/dl)	Hb (%)	Rtk (fl)	EOV (%)	Hb S (%)	Hb F (%)	HbA2 (%)	HbA1 (%)
SS	Ağır	6-10	5-20	>80	>90	<10	<3.5	0
S β^0	Ağır-orta	6-10	5-20	<80	>80	<20	>3.5	0
S β^0	Orta-hafif	9-12	5-10	<75	>60	<20	>3.5	20
S C	Orta-hafif	10-15	5-10	75-95	50	<5	-	50(C)
S α	Orta-hafif	10-12	5-10	<75	>80	<20	-	-
S HFPH	Aseptomatik	12-14	1-2	<75	>70	>30	<2.5	-

Eritrosit solubilitasını etkileyen ilaçlar: Clotrimazol, Gardos kanal inhibisyonu ile, Mg pidolate K:Cl transport inhibisyonu ile hücre dehidratasyonunu engelleyen ilaçlardır (7,20,21).

Orak hücrelerin mikrovasküler bölgede tutulmasını azaltmak: Anti von Willebrand faktör, Anti adezyon antikorları, anti-integrin reseptörleri gibi bir çok anti adezyon molekülleri, sulfalazin, flocor gibi endotel aktivasyon inhibitörleri araştırılmaktadır. Nitrik oksid (NO) oraklaşmada kritik bir rolü vardır, eksikliği saptanmıştır, prekürsörü L-argininin tedavisi özellikle pulmoner hipertansiyon düzelmiştir. NO veya argininin HU ile sinerjik etkileşimi bilinmektedir (7,22).

Serbest oksijen radikallerinin oraklaşmayı tetiklemesinden dolayı oksijen radikallerinin inhibisyonu için NO yanında, demir şelatörü Deferiprone, glutathion metabolizmasını etkileyen glutamine ve n-asetil sistein gibi antioksidan ilaçlar kullanılmaktadır (7,8,23).

Nutrisyonel antioksidanlar, hidroksi radikal toplayıcı maddeler ve demir bağlayan şelatörler dense hücrelerin oluşmasını engellenmiştir. HU ile kombine edilerek kullanılması araştırma aşamasındadır (24-26).

OHA'lı hastalarda Zn eksikliği de oraklaşma krizini tetiklemektedir, aynı zamanda büyüme geriliğine, iskelet, kas kitlesinde azalmaya da yol açmaktadır, bu nedenle düzenli çinko desteği sağlanmalıdır (27).

OHA'lı hastalarda kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Transfüzyon: OHA'lı hastalarda transfüzyon iki farklı amaçla yapılmaktadır.

1. KK lerin oksijen taşımalarını sağlamak amacıyla basit transfüzyon:

a. Dispne, postural hipotansiyon, kalb yetmezliği, anjina veya serebral disfonksiyonu olan anemili hastalar

b. Splenik veya hepatik sekestrasyon krizi nedeni ile Hb ve Hkt'de ani düşme

Tablo 3. OHA de tedavi ajanları

<i>İlaç grubu</i>	<i>Mekanizma</i>	<i>İlaç</i>
KK rehidratasyonu	Gardos kanal inhibisyonu K:Cl transport inhibisyonu Klor hareket blokajı	Clotrimazole, ICA-17403* Mg pidolate NS 1652*, NS3623* * Araştırma aşamasındaki ilaçlar
Anti adezyon	KK endotel adezyon PAF-etkili adezyon Anti BK adezyon Endotel aktivasyonu	RGD peptide, Antiadezyon antikorları Anti- von-Willebrand faktör Anti integrin reseptörleri Sulphasalazine
Hb F yapımı	Ribonükleotid redüktaz Histon deasetilaz DNA hipometilasyon Stress eritropezi	Hidroksiüre Kısa zincirli yağ asitleri 2-Deoksi -5-Azactadine Eritropoetin
Anti oksidatif tedavi	Membran demir şelasyonu Glutathion metabolizması	Deferiprone Glutamine N acetyl-cystein
Antitrombotik tedavi	Trombini azaltma Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu	Acenocorol, Heparin N3 yağ asitleri
Anti oraklaşma	Vazodilatasyon Azalmış adezyon, polimerizasyon Anti adezyon, anti-inflamasyon, artmış akım	Nitric oxide(NO) Arginine Flocor(non-ionic surfactant)
Transfüzyon tedavisi	HbS hücrelerini azaltmak	Aferezis, Basit transfüzyon
Transplantasyon	Hemopoetik stem cells	Allojenik, Non myeloablative
Gen tedavisi	Direkt gen replasmanı	Beta globin genin viral transferi

c. Eritroid hipoplazisi veya aplazisi nedeni ile Hb 5 gr/dl veya Hkt %15 altına düşmüş hastalar

2. Hb S içeren eritrositleri azaltarak mikrovasküler çevreyi düzeltmek için yapılan Eritrosit Exchange transfüzyonu;

a. İnme veya geçici iskemik ataklar gibi hayatı tehdit eden serebrovasküler olaylar

b. Arterial hipoksi sendromu (yağ embolizasyonu)

c. Akut ilerleyici akciğer hastalığı

d. Tedaviye yanıt vermeyen priapizm

e. Genel anestezi için hazırlık

Özellikle sık transfüzyon alan hastalarda demir yükü dikkate alınarak, düzenli şelasyon programlarına alınmalıdır (28-30).

KIT: Semptomatik OHA'lı hastalar için önerilmektedir. HLA idantik kardeşten kök hücre transplantasyonu yapıldığında başarı %93, hastalıklı yaşam oranı %82'dir. Akraba olmayan donörlerden yapıldığında başarı %70'dir (31).

Gen tedavisi çok büyük bir umut fakat uygun olmayan gen transferi ve etkisi düşük gen ekspresyonu nedeni ile yavaş ilerliyor (32).

OHA'lı hastayı korumada ve ağrılı kriz anında yapılması gerekenler

1.Genel prensipler;

a. Hipoksi, dehidratasyon ve aşırı soğuktan kaçınma

b. Dağa tırmanma, basınçsız uçaklarda uçuş, soğuk suda yüzme,aşırı soğukta oynama gibi aktivitelerden kaçınma,

c. Sıvı alımının önemi,

d. Hafif ağrılarda ilaçların evde verilmesi, tıbbi müdahale gerektiren semptomların tanınması

e. Yüksek risk faktörlerden biri mevcut olduğunda aileler hemen hekime başvurmalarıdır, bunlar ailelere öğretilmelidir.

i. Ateş, letarji, dehidratasyon veya solukluk

ii. Ciddi karın ağrısı, safralı kusma, karın şişliği

iii. Akut pulmoner semptomlar

iv. Nörolojik semptomlar

v. Ekstremitelerde şişlik

vi. Uzamış priapizm

vii. Evde sıvı alımı ve oral analjezikle geçmeyen ağrılar

2. Ağrılı krizlerin tedavisi:

a. Hidrasyon: Evde oral tedavi başarısız olursa hastanede 2500-3000 cc/m²/24s 1/3 veya 1/4'lük serum fizyolojik

b. Ağrı tedavisi; ciddi ağrılarda i.v. morfin meperidine ,orta ağrılarda p.o. oxycodone,meperidine hafif ağrılarda codeine,aspirin veya acetoaminophen verilir.

3. Acil odasında tedavi

a. Ateş, toksik tablo, eklem şişliği,pulmoner veya nörolojik semptomları olan hastalar direkt hastaneye yatırılmalıdır

b. İ.v. sıvı tedavisi ve parenteral narkotikler verilir, 3-4 saatte rahatlar ise oral narkotikler verilir, ağrı kontrol edilirse oral analjezik verilerek eve gönderilir

c. Ağrı ısrar eder ise hastaneye yatırılır, hipoksi var ise oksijen, asidoz var ise sodyum karbonat ve gerekir ise transfüzyon yapılır.

4. Koruyucu tedavi:Pnömonokok, H.Influenza ve Hepatit aşılarının yapılması, koruyucu penisillin tedavisi uygulanmasıdır.(33-36)

5. Hastalığın önlenmesi: esas hedef koruyucu hekimlik olmalıdır, bunun için toplum eğitimi, taşıyıcıların taranması,genetik rehberlik hizmetlerinin verilmesi, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı önemlidir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bu amaçla 33 riskli ilde ulusal hemoglobinopati kontrol programı başlatarak, belli bir sürede hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı hedeflemiştir (37).

Sonuç olarak; OHA de tanı,tedavi ve komplikasyonların tedavisinde son ilerlemeler ile yaşam beklentisi uzatmıştır. Son gelişmeleri özetlersek;

1. Yeni doğan taramaları: aile eğitimi, genetik danışmanlık ve yeni doğan bakımı

2. Enfeksiyon: koruyucu penisillin, pnömokok aşıları

3. Beyin hasarının önlenmesi: transkranial doppler ve MRI ile incelenme ve yüksek riskli hastalara transfüzyon

4. Transfüzyon emniyeti ve şelasyon tedavisi: Rh subgrupları ve kell uygun eritrosit transfüzyonları, eritrosit exchange aferezi

5. Akciğer hasarının önlenmesi: insentif spirometri, antibiyotikler, transfüzyon, hidroksiüre ile önleme, pulmoner hipertansiyon taraması

6. Cerrahi ve anestezi emniyeti: pre-operatif transfüzyon

7. Femur başı avasküler nekroz: dekompresyon işlemleri

8. Priapizm: adrenerjik agonistler, antiandrojen tedavisi

9. Ağrılar: hidroksiüre ile önleme, hasta tarafından kontrollü analjezik aletleri, yeni non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, orak hücre bakım üniteleri

10. Renal: proteinüri için ACE inhibitörleri, renal transplantasyon

11. Safra kesesi hastalığı: laparoskopik cerrahi

12. Ağır olgular (yineleyen akut göğüs sendromu, ağır krizleri ve SSS hastalığı olanlar): Allojenik transplantasyon (16 yaş altı), Kronik transfüzyon ve/veya Hidroksiüre tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. WHO Guidelines for control hemoglobin disorders.WHO/HDP/GL 94.1 Control of hereditary diseases. WHO.Geneva.1996.
2. Modell B and Kuliev A: The history of community genetics: the contribution of the hemoglobin disorders.Community Genet,1998; 1:3-11.
3. Harmening DM:Hemoglobinopathies In: Harmening DM (Editor): Clinical hematology and fundamentals of hemostasis. 3rd Edition.Philadelphia. USA.1997; pp:173-192.
4. Aksoy M, Lekin EW, Maurant AE and Lehman H: Blood groups, hemoglobins and thalassemia in Southern Turkey and Eti Turks. Brit Med J,1958; 2: 937.
5. Arcasoy A, Canatan D: Dünya'da ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2.Baskı, Antalya, 2003; sayfa:11-19.
6. Brugnara C: Sick cell anemia: patophysiology. 2. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi. 30 Ekim-1 Kasım 2002; Adana, sayfa:40-51.
7. Vichinsky E: New therapies in sickle cell disease. Lancet,360:620-31,2002
8. Aslan M, Ryan TM, Adler B, Twines TM, Dale AP et al: Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. PNAS, 2001; 98 (2):15215-15220.
9. Bengü A, Özcan M, Canatan D, Oğuz N: Orak hücreli anemisi hastalarının plazmalarında doku faktörü aktivitesi. XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 11-13 Kasım 1999; İstanbul, No:121.
10. Canatan D., Oğuz N., Özsancağ A., Aslan İ., Bengü A., Gürman A., Sarıca B: Natural coagulation inhibitors and lipids in sickle cell anemia. Turkish J Haematology 2000; 17 (3):119 -122.
11. Powars DR: Sick cell anemia and major organ failure. Hemoglobin,1990; 14(6):573-598.
12. Huisman THJ, Carver MFH, Efremov GD: A syllabus of hemoglobin variants. The sickle cell anemia foundation (1996).
13. Başak N: Moleküler tanı ve yöntemleri, Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı,2.Baskı, Antalya, 2003; sayfa:47-59.
14. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C et al: Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2001; 97(11):3628-32.
15. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Balas SK et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. JAMA, 2003; 289(13):1692-4.
16. Canatan D, Oğuz N, Coşan R, Balta N, Karadoğan C, Sarıca B, Gürman A: Düşük doz hidroksiüre ile orak hücre anemide klinik deneyim. XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi,11-13 Kasım 1999; İstanbul, No:122.
17. Ballas SK: Sick cell disease:current clinical management.Semin Hematol 2001; 38(4):307-14.
18. Kılınç Y: Orak Hücre Anemi tedavisi, Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı,2.Baskı, Antalya, 2003; sayfa:117-125.
19. Koshy M, Dorn L, Bressler L et al. 2 deoxy 5 azacitidine and fetal hemoglobin induction in sickle cell anemia. Blood, 2000; 96:2379-84.
20. Brugnara C, Gee B, Armsby CC et al: Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patient with sickle cell disease. J Clin Invest, 1997; 97:1227-34 .
21. Brugnara C, De Franceschi L, Beuzard Y: Erythrocyte active agents and treatment of sickle cell disease. Semin Hematol, 2001; 38:324-332.
22. Morris CR, Kuypers FA, Larkin S et al: Arginin therapy: anovel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease. Br J Haematol, 2000; 111:498-500.
23. Pace BS, Shartava A, Pack-Maiben A, Mulekar M, Ardia A, Goodman SR: Effects of N-acetylcysteine on dense cell formation in sickle cell disease. Am. J. Hematol,2003; 73:26-32.
24. Chan AC: A cocktail approach to antioxidant therapy. Nutrition, 2000;16:1098-1099.
25. Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogunmola GB: Sick cell anemia: a potential nutritional approach for a molecular disease. Nutrion, 2000; 16:330-338.
26. Ballas SK: Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract(Pfaffia paniculata) in vitro. Br. J. Haematology2000; 111:359-362.
27. Arcasoy A., Canatan D., Sınay B., Kutlay L., Oğuz N., Şen M., Bengü A: Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassemia. J Trace Elem Med Biol. 2001;15:85-87.
28. Cohen AR, Martin MB: Iron chelation therapy in sickle cell disease. Semin Hematol, 2001; 38(suppl1):69-72.
29. Olivieri NF: Progression of iron overload in sickle cell disease. Semin Hematol, 2001; 38 (suppl1):57-62.

30. Valbonesi M, Bruni R: Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis(TEA). *Transfus Sci*, 2001; 22(3):183-194.
31. Hope CC, Walters MC: Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Cur Opin Oncol* 2001; 13(5):85-90.
32. Tisdale J, Sadelain M: Toward gene therapy for disorders of globin synthesis. *Semin Hematol*, 2001; 38:382-92.
33. Eufemia J, Miaskowski RN, Savedra M, Beyer JE, Treadwell M, Styles L: Management of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *J. Pediatr. Hemat/Oncol*. 2003; 25(4):307-311.
34. Fixler J, Styles L: Sick cell disease. *Ped. Clin. North Am.* 2002; 49(6):1193-1210.
35. Dampier C, Ely E, Brodeck D, O'neal P: Home management of pain in sickle cell disease: daily diary study in children and adolescents. *J. Pediatr. Hemat/Oncol*. 2002; 24(8):610-612.
36. Jenkins TL: Sick cell anemia in the pediatric intensive care unit: novel approaches for managing life-threatening complications. *AACN Clin Issues* 2002; 13(2):154-168.
37. Sağlık Bakanlığı-AÇSAP Genel Müdürlüğü; Hemoglobinopati Kontrol Programı Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı*, 2.Baskı, Antalya, 2003; sayfa:21-29.