

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2014: 4-1

Dr. Banu Aygün

Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of
New York, New York, USA
e-posta: baygun@nshs.edu

Anahtar Sözcükler

Fizyopatogenez, Orak hücreli anemi, Klinik bulgular

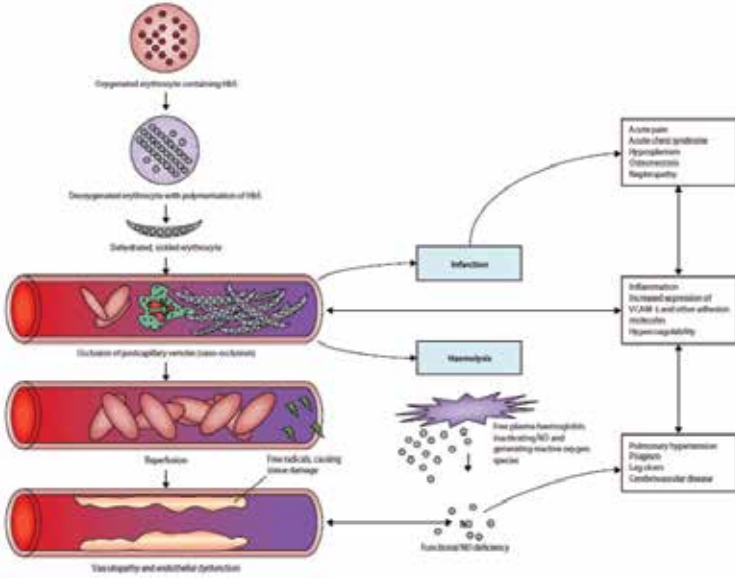
ORAK HÜCRELİ ANEMİ: FİZYOPATOGENEZ VE KLİNİK BULGULAR

ÖZET

Orak hücreli anemi bir çok sistemi akut veya kronik olarak etkileyebilen bir hemoglobinopatidir. Aynı fenotipi taşıyan insanlarda bile klinik seyir birbirinden çok farklıdır. Akut bulguların çoğu kemik ve kemik iliği, akciğerler, beyin veya penisteki ani vazo-obstrüksiyona bağlıdır. Ayrıca anemiyi daha da artıran olaylar gözlenebilir. Akut ağrılı olaylar bu hastalığın en belirgin bulgularından biridir ve hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. Kronik vazo-oklüzyon bir çok organ sisteminde yıllar içinde hasara yol açar. Bunlar adolesan ve genç erişkin döneminde klinik olarak belirginleşmeye başlar ve hastaların erken ölümüne neden olur. Yaşam beklentisi HbSS hastalığı olan erkeklerde 42, kadınlarda 48 yaşdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bile günümüzde kullanılan tedavilerin bu beklentiyi artırmadıklarını göstermiştir. Hastaların orak hücreli anemi konusunda eğitilmiş bir ekip tarafından takip edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltır.

FİZYOPATOGENEZ

HbS mutasyonu deoksijene hemoglobin molekülünde $\beta 1$ ve $\beta 2$ zincirlerinin bağlanarak hidrofobik bir motif oluşturmaya neden olur. Bu polimerizasyon eritrosit yapısını ve esnekliğini bozar, selüler dehidratasyonu tetikler (1). Polimerizasyonun derecesi deoksijenasyon süresi ile intraselüler HbS ve HbF düzeylerine bağlıdır (2). Günümüzde orak hücreli anemide iki tür fizyopatolojinin rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 1):



Şekil 1. Orak hücre anemisinin fizyopatogenezi (Lancet 2010;376:2018-31)

1) Vazo-oklüzyon: Oraklaşan eritrositler ve diğer enflamatuar araçlar endotelin aktivasyonuna yol açar (3). Eritrositler ve lökositler aktive olan endotele yapışarak mikrosirkulasyonda tıkanmaya ve doku iskemisine yol açar. Tıkanma açılıp da kan akımı düzelinece, bu da reperfüzyon ile doku zedelenmesine neden olur (4). Tekrarlayan iskemi-reperfüzyon olayları oksidan ve enflamatuar stresi artırır ve lökositoz oluşturur. Orak hücreli anemideki kronik enflamasyon, koagülasyon sistemini de aktive eder, trombositler aktive olur, doku faktörü (tissue factor) düzeyi artar. Bu değişiklikler kısır döngü şeklinde vazo-oklüzyonu daha da artırır.

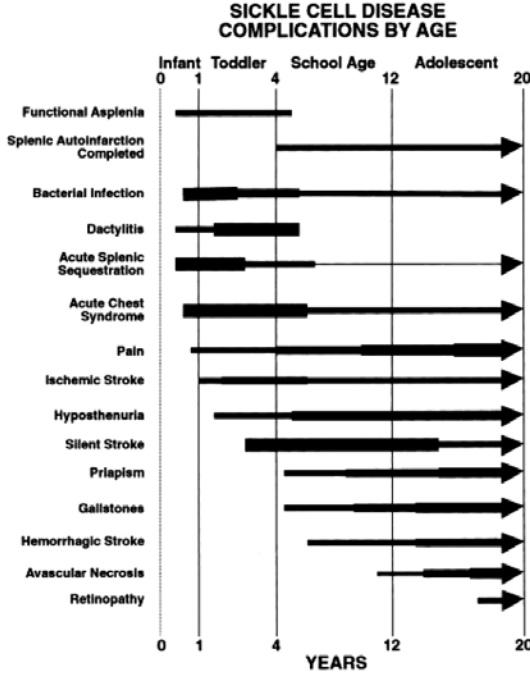
2) Hemoliz: Orak hücreli anemideki ikinci önemli olay da hemolizdir. İnvasküler hemoliz sonucu plazmaya serbest hemoglobin salınır. Serbest plazma hemoglobini reaktif oksijen radikalleri oluşturur ve nitrik oksit değerlerini düşürür (5). Hemoliz sonucu eritrositlerdeki arginaz enzimi de plazmaya çıkar ve arjinini ornitine dönüştürerek nitrik oksit üretimi için gerekli substratları azaltır (6). Nitrik oksit bazal vasodilatör tonu ayarlar, trombosit ve hemostatik aktivasyonu ve NFkB'ye bağlı enflamatuar adhezyon moleküllerini inhibe eder (7). Bu patofizyolojilerin sonucu olarak hemoliz progresif vaskülopatiyeye yol açabilir. Orak hücreli anemide görülen kolelitiazis, cilt ülserleri, priapizm ve pulmoner hipertansiyonun artan hemolize bağlı olduğu düşünülmektedir (8).

KLİNİK BULGULAR

Orak hücreli aneminin klinik bulguları aynı fenotipi taşıyan hastalar arasında bile büyük bir değişiklik gösterir. Bazı hastalar hiç ağrılı kriz yaşamadıkları halde, bazıları yılda 6 kereden fazla hastaneye yatmak zorunda kalabilir (9).

Şu ana kadar hastalığın seyri etkileyen iki genetik etmen tanımlanmıştır: HbF düzeyi ve α -talasemi taşıyıcılığı (9). Bebeklikten sonra HbF düzeyi yüksek seyreden hastaların mortalitesi, ağırlı kriz ve cilt ülseri olma riskleri daha düşüktür (9–11). Alfa-talasemi taşıyıcılarında da felç, kolelitiazis, cilt ülseri ve priapizm riski daha düşüktür (12,13).

Farklı yaşlarda değişik klinik sorunlar gözlenir (Şekil 2). Bulgular akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.



Şekil 2. Orak hücreli anemide değişik yaşlarda görülen komplikasyonlar (Current Problems Pediatric and Adolescent Health Care 2006;36:346–376)

A) AKUT SORUNLAR

1) Akut Vazo-oklüzif, Ağrılı Olaylar:

Orak hücreli aneminin en belirgin klinik bulgusu akut, vazo-oklüzif, ağrılı olaylardır. Bu olaylar acil tedavi arama ve hastaneye yatma sebeplerinin başında gelir. Mikrovasküler sistemin oklüzyonu yerel ağrı ve enflamasyona yol açar. Oraklaşmış eritrositlerin mikrosirkülasyondan geçiş hızını azaltan etkenler eritrositlerin endotele adezyonuna, eritrosit dehidratasyonuna ve vazomotor disregülasyona yol açarak vazo-oklüzyonu oluşturur. Bu oklüzyon özellikle kemik iliğinde görülür ve nekroza yola açabilir. Enflamatuvar araçlar afferen sinir uçlarını uyararak ağrıya neden olurlar.

Akut ağrılı olaylar HbF düzeyinin düşmesiyle orantılı olarak genellikle 6 aydan sonra görülmeye başlar (14). Üç yaşın altında genellikle el veya ayak parmaklarında görülür ve daktilit (dactylitis) diye adlandırılır (15). Daha büyük çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde uzun kemikler, kostalar, sternum, vertebralara veya pelvisde olabilir. Bazen birden fazla kemik etkilenir. Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD) 1978 ve 1988 yılları arasında 4082 hastayı takip etmiş ve hastaların %39'unda, bu 10 yıl boyunca hiç ağrılı kriz olmadığını, %1'inde ise yılda 6 kereden fazla ağrılı kriz olduğunu göstermiştir (9). Etkilenen bölgede ağrının yanında şişlik ve eriteme de olabilir ve bazen ostemyeliti andırır.

Akut ağrılı olayların tedavisinde henüz fizyopatogeneze yönelik kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Tedavi semptomatik olup hidrasyon ve analjeziden ibarettir (16). Çoğu ağrılı kriz evde oral hidrasyon, steroid-olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID), opioid-olmayan ve opioid analjeziklerle kontrol altına alınabilir (17). Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalar poliklinikte veya acilde intravenöz hidrasyon, parenteral anti-enflamatuvar ilaçlar ve analjeziklerle tedavi edilir (18). Durumlarında yeterince iyileşme görülürse buradan eve taburcu edilebilirler. Görülmezse hastaneye yatırılmaları gerekir. Yatan hastaların akut göğüs tablosu gelişmesini önlemek için insentif spirometri kullanmaları önerilir. Genelde akut ağrılı krizler 3-7 gün sürerler.

2) Akut Göğüs Sendromu:

Orak hücreli anemide mortalitenin en önde gelen ve hastaneye yatırılmanın 2. sıklıktaki nedeni akut göğüs sendromudur. Akut göğüs sendromunun klinik bulguları göğüs ağrısı, öksürük, ateş, hipoksi, solunum sıkıntısı ve AC filminde beliren yeni lezyonlardır (20,21). Tanı koymak için bütün bu bulguların aynı anda görülmesi gerekmez. Özellikle AC filmi lezyonları klinik bulguları 24-48 saat geriden takip eder. Akut göğüs sendromu çocuklarda 3 kat daha fazla görülür ama erişkinlerde daha ağır seyredir. %50'si hastaneye akut ağrı krizi ile yatırılmış hastalarda gelişir (22).

Akut göğüs sendromunun nedenleri pnömoni, kemik iliğinden yağ embolisi, in situ oraklaşmaya bağlı olarak akciğer enfarktı ve pulmoner embolidir (22). Hastaların %50'sinden fazlasında etkenin ne olduğu bulunamaz. Enfeksiyöz etkenler arasında klamidya, mikoplazma, respiratuvar sinsityal virus, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. hominis*, parvovirus, rinovirus başta gelir (21).

Akut göğüs sendromunun önlenmesi ve tedavisinin en önemli noktalarından biri intensif spirometre kullanımınıdır (22). Spirometre ventilasyonu destekleyerek sendromun ilerlemesini engelleyebilir. Tedavinin diğer etmenleri intravenöz antibiyotikler (hem 3. jenerasyon sefalosporin, hem de makrolid veya kinolon), oksijen, ağrı kesiciler ve transfüzyondur. Ağrı kesici ve intravenöz hidrasyona dikkat edilmeli, hastanın sıvı dengesi ve sedasyon durumu sık sık kontrol edilmelidir. Hipoksisi olan hastalarda erken transfüzyon ile olayın ilerlemesi engellenebilir (23). Hemoglobini yüksek olan hastalarda hipervizkoziteyi önlemek için veya basit transfüzyondan sonra hastanın klinik durumunda düzelleme gözlenmezse, "exchange" transfüzyon yapmak gerekebilir. Solunum sıkıntısı olan hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaçları olabilir. Astım tanısı olan ve/veya "wheezing"i olan hastalarda bronkodilatör ve steroid kullanılabilir (24). Ancak steroidler orak hücreli anemideki yan etkilerinden dolayı çok dikkatli kullanılmalıdır.



3) Felç:

CSSCD verilerine göre akut iskemik felç 20 yaşın altındaki çocukların %11'inde, 45 yaşın altındaki erişkinlerin de %24'ünde görülüyordu (25). Transkranyal Doppler (TKD) taraması ve felç riski yüksek olanların kronik transfüzyon tedavisine başlamasından sonra çocuklardaki felç riski %2-3'e düşmüştür. Felç ile gelen hasta stabilize edildikten sonra beyin tomografisi ile kanama olup olmadığına bakılmalıdır. Ondan sonra basit ve exchange transfüzyon kullanılarak HbS yüzdesi %30'un altına düşürülmeye çalışılır. İlk tedavi olarak exchange transfüzyon uygulanan hastaların tedaviye daha iyi cevap verdikleri gözlenmiştir (26). Bu hastalar akut dönemden sonra sadece klinik izleme alınırsa, tekrar felç geçirme riski %70'dir (27). Bunu önlemek için HbS yüzdesini %30'un altında tutacak şekilde kronik transfüzyon tedavisine başlanır (28). Buna rağmen hastaların %15-20'sinde felç tekrarlayabilir. Hatta bu hastalar MRI ile takip edilirse, %45'inde sessiz veya klinik beyin enfarktları olduğu görülmüştür (29). Transfüzyon tedavisini belli bir süre sonra durdurma çalışmaları başarısız olmuş, hastalar tekrar felç geçirmişlerdir (30). Günümüzde çocuklar 2 yaşından itibaren yıllık TKD taramaları ile takip edilmekte ve TKD hızı anormal olanlara (TAMV \geq 200 cm/sec) kronik transfüzyon tedavisi önerilmektedir. Transfüzyon tedavisi bu grup çocuklarda felç riskini %90 azaltmıştır (31). Transfüzyon tedavisinden sonra beyin MRA sonuçları ve TKD sonuçları normal olan çocuklarda transfüzyon tedavisi kesilince TKD hızı tekrar yükselmiş ve bazı çocuklar felç geliştirmiştir (32). O yüzden şu anda tek önerilen tedavi kronik transfüzyondur.

4) Priapizm:

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyonudur. Erkeklerin %5-45'inde görülür. Orak hücreli anemide priapizmin nedeni vazodilasyona bağlı venöz tıkanmadır. 3 saatten uzun süren olaylara "uzun" (prolonged), 3 saatten az fakat birkaç dakikadan uzun süren olaylara kekeleyen (stuttering) priapizm denir. Uzun süren vakaların ürolojik aciliyeti vardır. Tekrarlayan vakalar fibroz ve empotansa yol açabilirler. İdrarla dolu mesane, uzun süreli cinsel temas, travma, enfeksiyonlar ve ilaçlar (kokain, alkol, psikotropik ilaçlar, sildenafil, testosteron) priapizme yol açan etmenler arasındadır. Tedavinin amacı ağrıyı gidermek, ereksiyonu tedavi etmek ve fertilitiyi korumaktır. Hastalara priapizm başlar başlamaz, sıvı alımını arttırmaları ve oral analjezik kullanmaları, idrar çıkarmaya çalışmaları ve ılık su ile duş yapmaları önerilir. İki saatten uzun süren durumlarda hastalar acile gitmeli ve burada intravenöz sıvı ve ağrı kesicilerle tedavi edilmelidir. 4-6 saatten uzun süren vakalarda penil aspirasyon ve korporanın 1:1.000 epinefrin ile irrigasyonu denenebilir (33). Hasta buna da cevap vermiyorsa basit veya exchange transfüzyon yapmak gerekebilir. Orak hücreli anemi, priapizm, exchange transfüzyon ve sonrasında gelişen felç sendromuna ASPEN sendromu adı verilmiştir (34). Tekrarlayan olgularda her gece yatmadan önce ağızdan 30 mg psödoefedrin, leuprolide enjeksiyonu (gonadotropin salgılayan hormon analogu), kronik transfüzyon tedavisi ve "shunt" ve benzeri cerrahi müdahaleler gerekebilir.

5) Akut Hematolojik Olaylar:

a) **Aplastik kriz:** Aplastik kriz, akut hematolojik olayların en sık görülenidir. Genellikle çocuklukta ve ateşli bir hastalık ertesinde belirir. Bu krizlerin çoğu parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlıdır (35). Bu virüs kemik iliğindeki eritroid kolonilere direkt sitotoksik etki yaparak akut olarak hemoglobinin düşmesine neden olur. Tedavi, semptomatik olarak gerekiyorsa, kan transfüzyonu vermektir. Eritropoez yaklaşık 10 gün içinde kendiliğinden düzelir.

b) **Dalak sekestrasyonu:** Dalak sekestrasyonunun bulguları aniden büyüyen bir dalak, hemoglobinde 2 gram veya fazlası bir düşüş ve artan eritropoezdir. Trombositopeni de görülebilir. Genellikle 3 ay–5 yaş arası çocuklarda görülür (36). Hipovolemik şok ve hatta ölüme yol açabilir. Tedavisi dikkatli kan transfüzyonudur. Bazen transfüzyon sonrası dalaktaki kan tekrar dolaşıma girdiğinden genellikle transfüzyonla amaçlanan hemoglobin düzeyi 8 g/dL'nin altında olmalıdır. %50 vakada dalak sekestrasyonu tekrarlar. Uzun dönemli tedavisi kronik transfüzyon veya dalağın cerrahi olarak çıkarılmasıdır (37).

6) Enfeksiyonlar:

Orak hücreli anemide dalak tekrarlanan vazo-oklüzyonlara bağlı olarak fonksiyonunu kaybeder. Howell–Jolly cisimleri, eritrosit “pit”leri 6–12 ay arasında görülmeye başlar. Buna bağlı olarak orak hücreli anemisi olan çocuklarda enkapsüle bakteriler özellikle *S. pneumoniae* ile enfeksiyon hızı genel popülasyona göre çok yüksektir (38). Erken tanı, penisilin profilaksisi ve *S. pneumoniae*'ya karşı geliştirilen aşılar sayesinde bu enfeksiyonlar %80'in üstünde azalmıştır (39). Ancak yine de özellikle rezistan suşlarla enfeksiyonlar görülmektedir. Bu yüzden orak hücreli anemisi olan çocuklarda ateş acil olarak tedavi edilmelidir. Bu çocuklar hemen hastaneye getirilmeli, tam kan sayımı ve kan kültürü yapılmalı ve intravenöz sefalosporin ile tedavi edilmelidir. 6 aylıktan büyük, genel durumu iyi ve enfeksiyon açısından yüksek risk taşımayan çocuklar (toksik görünüm, ≥ 40 °C ateş, alyuvarlar $< 5000/\text{mm}^3$ veya $> 30,000/\text{mm}^3$, daha önce bakteriyemi geçiren çocuklar) hastaneye yatırılmadan (iki gün üstüste intravenöz seftriakson ile) da tedavi edilebilir. Konjuge pnömokok aşısı (PCV–13) ve 23-değerlikli polisakkarit–konjuge pnömokok aşısı bütün orak hücre anemili çocuklara verilmelidir. Ayrıca bu çocuklar, özellikle HbSS, HbS β^0 talasemi grupları, 2 aydan 5 yaşına kadar penisilinle profilaksi almalıdır (39).

Orak hücreli anemide osteomyelit riski genel topluma göre daha yüksektir. Bunun nedeninin vazo-oklüzyon sonucu kemik iliğinde oluşan iskemi ve enfarkt olduğu düşünülmektedir. En yaygın etkenler *Salmonella* ve *Staphylococcus* (40). Antibiyotik seçimi buna göre yapılmalıdır.

B) KRONİK SORUNLAR

1) Büyüme ve Gelişme:

Orak hücreli anemi büyüme ve gelişmeyi ciddi şekilde etkiler. İki yaşına gelmeden ağırlık ve boy geriliği belirginleşir (41). Erişkinler genelde beklenen boya ulaştıkları halde, kiloları düşüktür. Bunun da hızlı eritrosit dönüşümü nedeniyle artan metabolik ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmektedir. Puberte de gecikir. Menarş toplum genelinden 2–3 yıl sonra görülür. Erkek ve kızların Tanner V evresine ulaşmaları median 17,3 ve 17,6 yaşlarında olur.



2) Kemik ve Eklemler:

a) Osteopeni: Osteopeni veya düşük kemik mineral dansitesi (BMD) %30–80 arasında görülür ve genellikle lomber vertebraları etkiler (42). Artmış hemoliz, HbF düzeyi, yaş, cinsiyet, seks hormonları, body mass index (BMI) ve ağırlık krizlerin sayısı BMD ile orantılıdır. Etmenler hipogonadizm, geciken büyüme ve gelişme, artan hemoliz nedeniyle artan kemik iliği hacmi, vitamin D ve mikronutrient eksikliği, tekrarlayan kemik infarktları, kronik enflamasyon ve sedanter hayat tarzıdır. Transfüzyona bağlı hemosideroz da kemikleri etkiler. Tedavisi çocukluktan başlayarak yeterince kalsiyum ve vitamin D alınmasını sağlamak, ağırlık–kaldırıcı egzersizler, hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğinin erken tanısıdır.

b) Avasküler nekroz: Avasküler nekroz, orak hücreli anemide sık görülen bir komplikasyondur. Son çıkan yayınlarda HbSS hastalığı olan çocukların (ortalama yaş 9,8) %26'sında ve erişkinlerin (ortalama yaş 26,7) %49'unda tanımlanmıştır. Özellikle femur başı, humerus başı ve vertebralarda görülür. Erken evrede tedavisi ağırlık–kaldırmadan yapılan egzersizler, vitamin D ve çinko eksikliği varsa bunun replasmanıdır. Yapılan bir çalışmada kor dekompresyon ve fizik tedavi aynı sonuçları vermiştir (43). İleri evrelerde ise “resurfacing”, kısa–köklü kalça artroplastisi uygulanabilir, ancak esas tedavi total eklem replasmanıdır.

c) Radyografik değişiklikler: Kemiklerdeki bir diğer karakteristik değişiklik ise omurgalarda görülen “balık ağzı” deformitesidir. Omurgaların orta bölümleri vertebral arterlerdeki kronik iskemik olaylar nedeniyle yeterince beslenemez ve çöker. Kenarlar ise apofizel arterler tarafından beslenir ve sağlam kalır. Bu da filmlerde balık ağzı görüntüsüne yol açar.

3) Merkezi Sinir Sistemi:

a) Sessiz enfarktlar ve nörokognitif eksiklikler: Orak hücreli anemili çocukların %20'sinde sessiz beyin enfarktları (silent infarct) görülebilir (44). Bu enfarktlar klinik bulgular oluşturmazken nörokognitif eksikliklere yol açabilirler. Nörokognitif defektler en çok felç, sonra sessiz enfarktlı çocuklarda görülmekle birlikte, MRI'ı normal olan çocuklarda bile görülür. En çok etkilenen alanlar görsel–motor bağlantı, dikkat, konsantrasyon, aritmetik, hafıza ve okumadır. Benzer şekilde HbSS hastalığı olan erişkinlerde de artan yaş ve aneminin derecesi ile bağlantılı olarak IQ'de azalma gözlenmiştir. Kronik transfüzyon ve hidroksiürenin sessiz enfarkt ve nörokognitif eksiklikler üzerine etkileri araştırılmaktadır.

b) Moya–moya sendromu: Felç geçiren hastalarda vasküler patolojinin ilerlemesine bağlı olarak görülen bir durumdur. Major serebral arterlerin tıkanması sonucu oluşan kollateraller duman görünümünü andırır ve Japonca'da moya–moya diye adlandırılmıştır. Bu hastalarda tekrar geçici iskemik atak veya felç olma riski çok yüksektir (45). Özellikle performans IQ'sünde düşüş görülür. Bu hastalarda kronik transfüzyon tedavisinin yanısıra tek veya çift taraflı serebral arter anastomozları denenmiş ve az sayıda çocukta başarılı sonuç vermiştir.

4) Pulmoner Hipertansiyon:

Pulmoner hipertansiyon (PHT) erişkin hastaların %6–33'ünde görülür ve morbidite ve mortalitenin önemli etmenlerinden biridir (46). Tanı sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAP) ≥ 25 mmHg olması ile konur. Fakat kateterizasyon invaziv bir test olduğu için

tarama için uygun bir yöntem değildir. Onun yerine peak/sistolik PAP'ı tahmin edebilmek için ekokardiografi ile ölçülen triküspid regurjitasyon jet hızı (TRJV) kullanılmıştır. Ancak TRJV PHT olgularının %25-33'ünü doğru olarak tahmin eder. Yine de yüksek TRJV olan hastaların mortalitesi yüksektir ve bu ölçüm tekniğinin diğer kardiyak/endotelial risk faktörlerine bağlı artmış PAP'ını ölçtüğü düşünülmektedir. PHT'si olan hastaların prognozu çok kötüdür ve mortalite yüzdesi tanıdan sonraki 2-3 yıl içinde %40-50'dir.

5) Karaciğer ve Safra Kesesi:

Orak hücreli anemi, hemoliz, viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve transfüzyona bağlı hemosideroz hepatobiliar hastalıklara yol açabilirler.

a) Safra kesesi taşları: Hastalar 18 yaşına geldiklerinde %30'unda safra kese taşları olabilir. Asemptomatik vakalara cerrahi önerilmez. Ancak kolesistit gelişirse cerrahi endikasyonu vardır. Taşlar koledok kanalı tıkanmasına da yol açabilirler.

b) İntrahepatik kolestaz/hepatopati: Hastalar sağ üst kadran ağrısı, hepatomegali ve ciddi düzeyde hiperbilirubinemi (>50 mg/dL; çoğu direkt bilirubin) ile gelir. Hafif vakalar (bilirubin 10-30 mg/dL, hepatik disfonksiyon ve koagülopati yok ise) yakından takip edilir. Ağır vakalarda exchange transfüzyon gerekebilir.

c) Hepatit: Viral ve otoimmün hepatit görülebilir.

6) Orak Hücre Nefropatisi:

a) Tubuler defektler: Medullanın hipertonic ortamı eritrositlerin oraklaşması ve tortulaşması için ideal bir ortam oluşturmaktadır. Bu da idrarda konsantrasyon bozukluğuna yol açar. Çocuklarda 6-12 aydan itibaren hipostenüri görülür. Bu kısmen kronik transfüzyon tedavisi ile düzelebilir. Bu konsantrasyon bozukluğu büyük miktarda sıvı alımına ve sonuç olarak enürece yol açar. Kısmi distal renal tubuler asidifikasyon nedeniyle idrar asidifikasyonu bozulur. Ayrıca potasyum atılım defekti ve hiperkalemi, artmış fosfat geri emilimi ve artmış ürik asit atılımı da tarif edilmiştir.

b) Hematüri: Sık görülen problemlerden biri de hematürüdür. Ağrısız hematürinin en sık nedeni papiller nekrozdur. Ayırıcı tanı poststreptokokal glomerulonefrit, renal medullar karsinom veya hemoglobinopatiye bağlı olmayan nedenlerdir.

c) Hiperfiltrasyon: Glomerüler filtrasyon hızı çocuklukta beklenenden yüksektir. Yaş arttıkça, adolesan dönemde normal değerlere düşer.

d) Nefrotik sendrom: Adolesan ve erişkinlerde nefrotik sendrom görülebilir (47). En sık görülen patolojik bulgu glomerüler hipertrofi ve fokal segmental glomerülosklerozdur. Membranoproliferatif ve immün kompleks nefropati de görülebilir. Enalapril glomerüler kapiller hipertansiyonu düzelterek proteinüriyi azaltır.

e) Hipertansiyon: CSSCD çalışmasından edinilen verilere göre orak hücreli hastaların tansiyonu genel topluma göre düşüktür. HbSS hastalığı olanlarda hipertansiyon yüzdesi (%2-6), ABD'de yaşayan zencilere (%28) göre çok azdır. Fakat aralıklı hipertansiyon felç ve mortalite için risk faktörüdür.

f) Böbrek yetmezliği: Orak hücreli hastaların %4'ünde görülen böbrek yetmezliği erişkin mortalitesinin önemli nedenlerinden biridir. Median başlangıç yaşı 23'tür ve tanıdan sonraki hayatta kalabilme süresi 4 yıldır.

Tedavi diğer nedenlere bağlı böbrek yetmezliği ile aynıdır: hemodiyaliz, peritoneal diyaliz ve böbrek transplantasyonu.

7) Retinopati:

Retinadaki arteriollerde oluşan damar tıkanıklığı sonucu geri dönüşümsüz retina hasarı oluşabilir (48). Retinal değişiklikler çoğalan (proliferatif) ve çoğalmayan (non-proliferatif) olarak ikiye ayrılır.

a) Çoğalmayan (non-proliferatif) değişiklikler:

- Somon yamalar (salmon patches): küçük intraretinal kanamalar
- İri desen noktalar: demir yüklü retinal makrofajlar
- Parçalanma oyukları: Kan emildikten sonra artakan boşluklar
- Siyah güneş ışığı (black sunburst): Duyusal retina ve pigment epitelinin arasına girip pigment yapımı ve göçü sonrası siyah, disk şeklinde ize yol açan kanamalara denir.

b) Çoğalan (proliferatif) değişiklikler:

- Arteriovenoz anastomozlar
- "Sea fan" adı verilen eğreltiotu görünümlü damarlar. Bu damarlar büyük kanamalara yol açabilir. Bu kanamaların çoğu periferdedir ve klinik bulgu vermez. Tekrarlayan kanamalar vitrenin dejenerasyonu, vitreoretinal çekilme, retinal delikler, yırtılmalar ve ayrılmaya yol açabilir.

Bu lezyonlara bağlı görme kaybı daha çok HbSC hastalığında görülür ve yaş, cinsiyet, sistemik komplikasyon ve hematolojik bulgular arasında bir ilinti yoktur. Yalnızca HbF düzeyi yüksek olanlarda daha az görülür.

Bir diğer komplikasyon da hifemadır. Ön odacıkta kanama, orada orak hücrelerin birikmesine, mekanik tıkanmaya, göz sıvısının (aqueous humor) dolaşım bozukluğuna, göz içi basıncının yükselmesine ve ani körlüğe yol açabilir. Bu komplikasyonun tedavisi ön oda parasentezi ile basıncın düşürülmesidir.

Ağrı krizleri sırasında göz kapaklarında hafif şişme görülebilir. Orbital kemiğin vazo-oklüzif krizi çok nadiren de olsa görülebilir.

8) Cilt Ülserleri:

Malleol ve distal ayakta görülen ülserler erişkinlerde sık görülen ve tekrarlayan komplikasyonlardan biridir (Şekil 3). Bu bölgeleri besleyen küçük



Şekil 3. Orak hücreli anemide cilt ülseri

damarlarda kan dolaşımının yavaşlaması yüzeysel yaraların iyileşmesini önler. Bu ülserler HbSS fenotipinde, erkeklerde, 20 yaş üstünde, Hb ve HbF düzeyi düşük olanlarda daha sık görülür (11). Tedavisi yatak istirahati, ayağın yüksekte tutulması, yaş-kuru pansuman, enfeksiyonların tedavisidir. Akut enflamasyon geçtikten sonra Unna botları (çinko oksite daldırılmış jel botlar) ve kısmi ambulasyona geçilebilir. Refrakter vakalarda HbS düzeyini %40'ın altında tutma amaçlı kronik transfüzyon tedavisi uygulanabilir. Bazen cilt "graft"ı gerekebilir. Ayrıca oral çinko tedavisi, eritropoietin ve hidroksiüre, kolajen matriks pansumanlar da kullanılmıştır.

9) Fertilite ve Hamilelik:

Hamilelik hem anne, hem de bebek için yüksek risklidir (49). Bu hamileler takip edilmezlerse anne mortalitesi %20, yenidoğan mortalitesi de %50'ye yaklaşır. Fakat takip yapılırsa, morbidite ve mortalite önemli ölçüde azalır. Plasentada oksijen yetersizliği eritrositlerin oraklaşması, venöz göllenme ve enfarkta yol açar. Ağır anemi, piyelonefrit, hematüri ve tromboflebit hamilelik boyunca görülebilir. Üçüncü trimester ve post-partum dönemde akciğer, böbrek, MSS enfeksiyonları, toksemi, kalp yetmezliği ve endometrit riski genel topluma oranla daha yüksektir.

Kaynaklar

1. Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood*. 1985;65: 183-189.
2. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762-769.
3. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122:3892-3898.
4. Osarogiagbon UR, Choong S, Belcher JD, Vercellotti GM, Paller MS, Hebbel RP. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood*. 2000; 96: 314-320.
5. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002;8:1383-1389.
6. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005;294:81-90.
7. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96:60-68.
8. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21:37-47.
9. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991;325:11-16.
10. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-1644.
11. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood*. 1989;74:1403-1408.
12. Higgs DR, Aldridge BE, Lamb J, et al. The interaction of alpha thalassaemia and homozygous sickle-cell disease. *N Engl J Med*. 1982;306:1441-1446.



13. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2009;114:742–743.
14. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1985;106:881–885.
15. Stevens MCG, Padwick M, and Serjeant GR. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. *Clin Pediatr*. 1981;20:311–317.
16. Rees DC, Olujuhunbe AD, Parker NE, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120:744–752.
17. Dampier C, Ely E, Brodecki D, O’Neal P. Home management of pain in sickle cell disease: a daily diary study in children and adolescents. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2002;24:643–647.
18. Raphael JL, Kamdar A, Beavers MB, Mahoney DH, Mueller BU. Treatment of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease in a day hospital. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:82–85.
19. Charache S, Scott JC, Charache P. “Acute chest syndrome” in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment, and prevention. *Arch Internal Med*. 1979;139:67–69.
20. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*. 1997;89:1787–1792.
21. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *New Engl J Med*. 2000;342:1855–1865.
22. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *New Engl J Med*. 1995;333:699–703.
23. Saylor RL, Watkins B, Saccente S, Tang X. Comparison of automated red cell exchange transfusion and simple transfusion for the treatment of children with sickle cell disease acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1952–1956.
24. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*. 1998;92:3082–3089.
25. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288–294.
26. 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*. 2006; 149(5):710–712.
27. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*. 1978;65:461–471.

28. Aygun B, McMurray MA, Schultz WH, et al for the SWiTCH Trial Investigators. Chronic transfusion practice for children with sickle cell anemia and stroke. *Br J Haematol.* 2009; 145:524–528.
29. Hulbert ML, McKinstry RC, Lacey JL, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood.* 2011;117:772–779.
30. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1991;118:377–382.
31. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339:5–11.
32. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353:2769–2778.
33. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood.* 2000;95:78–82.
34. Siegel JF, Rich MA, Brock WA, Noe HN. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: aspen syndrome. *J Urol.* 1993;150:1480–1482.
35. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease: B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Children.* 1992;146:1328–1330.
36. Topley JM, Rogers DW, Stevens MCG, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Childhood.* 1981;56:765–769.
37. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1990;117:194–199.
38. Johnston RB Jr. Increased susceptibility to infection in sickle cell disease: review of its occurrence and possible causes. *South Med J.* 1974;67:1342–1348.
39. Gaston MH, Verter JL, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Eng J Med.* 1986;314:1593–1599.
40. Burnett MW, Bass JW, Cook BA. Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. *Pediatrics.* 1998;101:296–297.
41. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med.* 1984;311:7–12.
42. Miller RG, Segal JB, Ashar BH et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006;81:236–241.
43. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, et al. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease: results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg-Series A.* 2006; 88:2573–2582.
44. Armstrong FD, Thompson RJ Jr., Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 1996;97:864–870.



45. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002;99:3144–3150.
46. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *New Engl J Med*. 2004;350:886–895.
47. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2000;63:205–211.
48. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005;19:957–973.
49. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol*. 1996;87:199–204.