



**T.C.**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KARARLI DURUM  
VE KRİZ DÖNEMLERİNDE SERUM YKL40 İLE DİĞER  
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. VEYSİ AKBEY**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. SELMA ÜNAL**

**Bu tez, BAP-2016-2-TP3-1892 kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından desteklenmiştir**

**MERSİN – 2018**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yön veren, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında sonuna kadar destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Selma ÜNAL'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof Dr Lülüfer TAMER e ve Arş. Gör. Dr. Şenay BALCI FİDAN'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN'e, Biyokimya Anabilim Dalı hoca ve çalışanlarına,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emeği olan ve eğitimimde katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma,

Eğitim dönemimin daha kolay geçmesini sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, eğitim yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiğinden beri kocaman yüreği ile beni hiç yalnız bırakmayan, tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan eşime ve dünyaya geldiğinden beri hayatımı değiştiren, dünyama renk katan biricik kızım Ece Nisa ve oğlum Mehmet Yiğit'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Veysi AKBEY

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	7
2.1.1 Orak Hücre Hastalığı.....	7
2.1.2. Tarihsel Gelişim.....	9
2.1.3. Genetik.....	10
2.1.4. Görülme Sıklığı ve Coğrafi Dağılım.....	11
2.1.5. Orak Hücre Hastalığı ve Malarya.....	12
2.1.6. Patofizyoloji.....	13
2.1.7. Klinik Bulgular.....	18
2.1.8. Tanı.....	25
2.1.9. Doğum Öncesi Tanı.....	26
2.1.10. Tedavi.....	27
<b>2.2 İnflamasyon</b> .....	34
2.2.1 Orak Hücre Hastalığı ve İnflamasyon.....	34
2.2.2 Sitokinler.....	40
2.2.3 İnterlokün-6.....	41
2.2.4 Tümör Nekroz Faktör.....	42
2.2.5 YKL-40 Genel Olarak Biyolojisi ve Fizyolojisi.....	43
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	45
3.1 Hastalar.....	45
3.2 Gruplar.....	47

3.3 Biyokimyasal Yöntem.....	47
3.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>64</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>81</b>
<b>9. TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>84</b>
<b>10. ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>85</b>

## ÖZET

### ORAK HÜCRE HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KARARLI DURUM VE KRİZ DÖNEMLERİNDE SERUM YKL40 İLE DİĞER İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Amaç:** Orak hücre hastalığının patogeneğinde inflamatuvar belirteçlerin rolünün araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Biz bu çalışmada; inflamatuvar bir hastalık olan orak hücre hastalığında; kararlı durum ve damar tıkaçıcı kriz dönemlerinde, serum YKL-40 ile diğer inflamatuvar belirteçler olan CRP,IL-6,TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya 38 orak hücre hastalıklı çocuk ve 38 sağlam çocuk dahil edildi. Hasta grubundan tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), YKL-40, kontrol grubundan ise tam kan sayımı CRP ve YKL-40 için kan örnekleri alındı ve çalışma tamamlana kadar saklandı. Hastalar bir yıl boyunca izelendi ve damar tıkaçıcı krize girdikleri dönemde kan örnekleri tekrarlandı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Durağan dönem orak hücre hastalarında serum ortalama CRP ve YKL-40 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Durağan dönem ve damar tıkaçıcı krize giren hastaların ortalama BK, CRP,IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında, damar tıkaçıcı krize giren orak hücre hastalarının ortalama BK, CRP,IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin belirgin olarak arttığı, buna karşın serum ortalama YKL-40 değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda inflamatuvar bir hastalık olan OHH'da, serum YKL-40 düzeyini araştırdık ve durağan dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Bu sonuç YKL-40 düzeyinin OHH'da da diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında hastalar durağan ve damar tıkaçıcı kriz dönemi olarak karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyi arasında fark saptanmamış ve bu sonuçla birlikte YKL-40'ın OHH'da özellikle kronik inflamasyonu gösteren bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre hastalığı, YKL40,IL-6,TNF- $\alpha$ , inflamasyon

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM YKL40 AND OTHER INFLAMMATORY INDICATORS IN STABILITY AND CRISIS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE

**Objective:** Several studies have been conducted to investigate the role of inflammatory markers in the pathogenesis of sickle cell disease (SCD). In this study; sickle cell disease, an inflammatory disease; we aimed to investigate the relationship between serum YKL-40 and other inflammatory markers C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels during steady-state and vascular occlusion periods.

**Materials and methods:** 38 children with sickle cell disease and 38 healthy children were included in the study. The complete blood count, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and YKL-40 from the patient group and CRP and YKL-40 from the control group blood samples were taken and stored until the study was completed. Patients were followed for one year and blood samples were repeated at the time of vascular occlusion. The obtained data were compared statistically.

**Findings:** Mean serum CRP and YKL-40 levels were significantly higher in patients with stable period sickle cell compared to the control group. When the mean white blood cell (WBC), CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  values of patients entering stationary phase and vascular occlusion were examined, the mean WBC, CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  values of sickle cell patients entering vascular obstructive frustration increased significantly, nevertheless it was found that there was no statistically significant increase in mean YLL-40 value.

**Conclusion:** We investigated serum YKL-40 levels in patients with SCD, an inflammatory disease in our study, to be higher in patients who were in stable period compared to the control group. This suggests that YKL-40 is a marker of inflammation in SCD as well as in other inflammatory diseases. However, there was no difference between serum YKL-40 levels in patients with stable and vasoconstructing period vascular occlusion, and it was thought that YKL-40 could be a marker especially for chronic inflammation in SCD.

Key words: Sickle cell disease, YKL40, IL-6, TNF- $\alpha$ , inflammation

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücre hastalığı (OHH), hemoglobinopatiler arasında en sık görülen, otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren, hemoglobin (Hb) sentez bozukluğudur. Beta ( $\beta$ ) geninin 6. kodonundaki adenin (GAG) yerine timin (GTG) geçmesi sonucu, glutamik asit yerine valin sentezlenmesi ve sonuçta hemoglobin (Hb) S üretilmesi ile karakterize bir hemoglobinopatidir<sup>1</sup>. Oksijensiz durumda çözünlüğü azalan HbS, hücreye orak şeklini veren uzun ve sert yapılara polimerize olma eğilimindedir. Oksijen altında polimerize olmuş HbS'ler tekrar eski hallerine dönebilirler. Ancak tekrarlayan oraklaşmalar hücrenin yapısını değiştirir ve sonunda eritrositler kalıcı olarak orak hücrelere dönüşür. Sert yapılı orak hücreler küçük kan damarlarını tıkararak doku infarktlarına neden olup, aynı zamanda endotel hücrelerine yapışarak tromboza zemin hazırlarlar. En sık görülen infarkt alanları dalak, kemik, kemik iliği, böbrek medullası, mezenterik ve pulmoner damarlardır. Ayrıca oraklaşan eritrositlerin, kan hücreleri ve adezyon molekülleri için reseptör görevi yaparak inflamatuvar cevabın oluşmasında ve normal hemostazın devamının sağlanmasında önemli fonksiyonları vardır. Bu nedenle OHH inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1</sup>

Orak Hücre Hastalığı'nda inflamasyon, damar tıkaçıcı krizlerin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Oraklaşmış eritrositlerin, farklı in vitro modellerde endotel hücreleri ile uyarılması halinde, adezyon molekülleri olan vasküler endotel adezyon molekülü (VCAM-1), intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve E-selektin'i artırdığı belirlenmiştir.<sup>2</sup> Deneysel çalışmalar, oraklaşmış eritrositlerin vasküler endotel hücrelerine, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan adeziv molekül VCAM-1'e bağlanan integrin kompleksi  $\alpha 4\beta 1$  sayesinde bağlandığını göstermiş ve endotel hücrelerinin aktivasyonu, aktive olmuş lökositlerden salınan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar sitokinlerin bu etkileşimi daha da arttırdığı belirtilmiştir.<sup>3,4</sup>

Yapılan çalışmalarda orak retiküositler üzerindeki  $\alpha 4\beta 1$  integrin reseptörünün IL-8 tarafından aktive edilebildiği ve IL-8'in inflamasyon alanındaki endotel hücreleri ve lökositler tarafından üretildiği gösterilmiştir. IL-8 üretimi IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından düzenlenmektedir.<sup>4,5</sup> Ayrıca OHH' da kriz dönemi dışında da endotel hücre aktivasyonu ve sitokin yapımı gösterilmiştir. OHH' da sitokin ve kemokinlerin rolü üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır.<sup>5,6</sup>

Damar tıkaçıcı kriz (DTK) tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda etkilenen alanda

hassasiyet, ödem, ısı artışı gibi yerel bulgularla beraber ateş ve lökositoz gibi inflamasyonunsistemik belirtileri de tesbit edilebilir. Ağrılı krizler sırasında C-reaktif protein (CRP),  $\alpha$ 1-glikoprotein ve transferrin gibi akut faz reaktantları belirgin olarak artar. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerden tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1alfa (IL-1 $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), histamin ve lökotrien-B4 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. ÖzellikleTNF- $\alpha$  ve IL-8'in orak şeklini almış eritrositlerin damar endoteline yapışmasını artırarak kanakımını bozduğu ve iskemik atakların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup>

Serum YKL-40 (kitinaz-3-1-benzeri protein veya insan kıkırdak glikoprotein39) glikozil hidrolaz ailesi 18' e ait 40k-Da'luk kitinaz bir proteindir ve gen bölgesi kromozom 1q31.1 üzerindedir.Bu protein nötrofiller, aktive edilmiş makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri tarafından salgılanır.<sup>8</sup> İnflamasyon ,hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozise karşı koruma ve anjiogenezde rol aldığı düşünülmektedir. <sup>9</sup> Daha önce yapılan çalışmalarda; serum YKL40 düzeyinin akciğer ve karaciğer fibrozisi, osteoartrit ve alzheimer hastalığında yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup>

Ayrıca, serum YKL 40 proteinin myokard infaktüsü, olan hastalarda aterosklerotik damar duvarı içinde lipid yüklü makrofajlar tarafından salgılandığı ve artmış düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup>

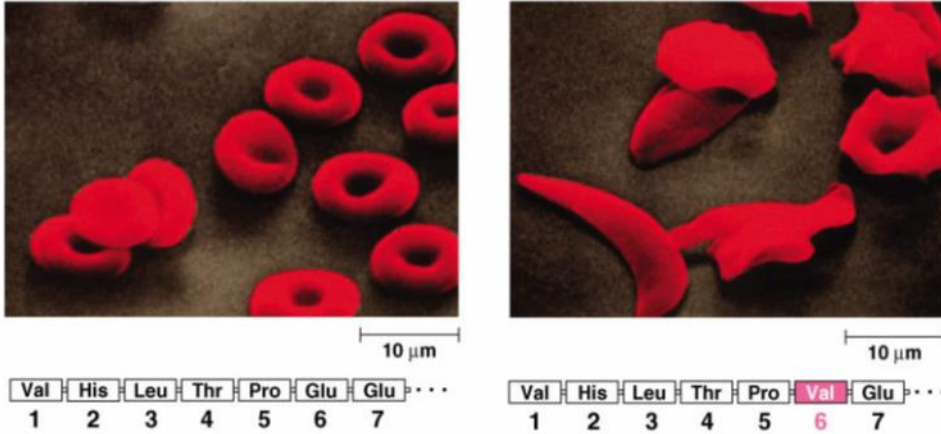
Çalışmamızın amacı, inflamasyon ve endotel değişikliklerinin hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinen OHH'lı çocuk hastalarda, inflamasyonda rolü olduğu düşünülen serum YKL40 düzeyinin damar tıkkayıcı kriz gelişmesindeki rolünün araştırılmasıdır. OHH'lı hastalarda serum YKL40 düzeyindeki değişikliklerin gösterilmesi ve bu değişikliklerin DTK ile ilişkilendirilmesi, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayacaktır. Daha önce literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmayan bu konuda, hem literatüre önemli katkıda bulunacak hem de OHH ve inflamatuvar sistem arasındaki bu karmaşık ilişkiye farklı bir açıdan bakarak ışık tutulmaya çalışılacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.1.Orak Hücre Hastalığı:

Orak hücre hastalığı, kalımsal geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup kırmızı kan hücrelerinin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle ortaya çıkan klinik bir durumdur. Hastalığın temel özellikleri tekrarlayan ağrılı ataklar, kronik hemolitik anemi, akut ve kronik organ işlev bozukluğudur.<sup>12</sup> HbS, beta globin zincirinin amino (-NH<sub>2</sub>) ucunda 6. pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur.<sup>13</sup> Bu mutasyonun sonucu olarak oksijensiz HbS polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şeklini alır. Şekli bozulmuş olan hücreler dalakta erkenden yıkılır ayrıca kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar.<sup>14</sup>



**Sekil 1.** a. Normal kırmızı kan hücresi ve normal hemoglobinin temel yapısı,

b. Oraklaşmış kırmızı kan hücresi ve orak hemoglobinin temel yapısı <sup>15</sup>

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositlerin içindeki yüksek yoğunluğu eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlar.<sup>16</sup> 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 HbA'dır ve HbA2 miktarı çok azdır. Fötal hayat boyunca HbF düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır.<sup>17</sup> Hemoglobinopatiler anormal hemoglobin sentezi ile sonuçlanan değişikliklerin

sonucunda oluşur. Hemoglobinopatiler 5 temel grupta incelenmekte olup bunlar içinde en sık rastlanılanı 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 S- $\beta$  talasemi, S- $\alpha$  talasemi, S-C ve S-D hastalığıdır.<sup>12,18</sup> Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler.<sup>19</sup>

### **2.1.2. Tarihsel Gelişim**

İlk olarak Afrikalılar tekrarlayan ağrıları olan kabile üyelerinde OHH'nı farklı adlarla tarif etmişlerdir. Ganalı bir ailenin 1670 yıllarına giden soy ağacında hastalıklı bireyler tanımlanmıştır.<sup>20</sup>

1904 yılında, Dr. James Herrick, kanında "uzamış ve orak şekilli eritrositler" görülen ilk OHH vakasını bildirmiştir.<sup>21</sup>

1915'de bildirilen 3. orak hücre vakasının, ebeveynlerinden birinin kanında da anormal orak hücreler gösterilmiş ve hastalığın kalıtsal olabileceği düşünülmüştür.<sup>22</sup>

1927'de Hahn ve Gillespie oksijen yokluğunda oraklaşma olduğunu ve tekrar oksijen verilmesiyle eritrositlerin normal şeklini kazandığını bildirmiş ve bozukluğu eritrositlere değil, hücre içindeki hemoglobine bağlamıştır.<sup>23</sup>

1939'da Diggs ve Bibb orak hücre morfolojisini detaylı bir biçimde tanımlamış, oksijenlenmeye rağmen geri dönüşsüz oraklaşmış (GDO) hücrelerin var olduğunu belirtmişlerdir.<sup>24</sup>

1946'da tıp fakültesi öğrencisi olan Sherman normal eritrositlerin değil, sadece orak eritrositlerin, oksijensiz bırakıldığında "ışığın çift kırınım" özelliğini gösterdiğini keşfetmiş, böylece oksijen azlığının Hb(hemoglobin) yapısını değiştirdiğini ileri sürmüştür. Bu, orak Hb'nin, oksijensiz ortamda düzenli bir yapı kazandığına da ilk kanıttır.<sup>25</sup>

1948'da Pauling ve arkadaşları, HbS'nin elektroforetik hareketliliğinin HbA'dan farklı olduğunu göstermiş ve bunu globin zincirindeki yük değişimine bağlamışlardır. Böylece OHH, bir proteindeki bozukluktan kaynaklandığı anlaşılan "ilk moleküler hastalık" olmuştur.<sup>26</sup>

1950'de Haris; oksijensiz HbS solüsyonlarında geri dönüşümlü katı-jel değişimini tanımlayarak katı HbS polimerlerinin patolojideki rolünü açıklamıştır.<sup>27</sup>

Perutz ve Mithicson; oksijensiz HbS'nin solüsyonda çözünürlüğünü kaybettiğini bildirmiştir.<sup>28</sup>

1956 'da Ingram ve Hunt; HbS dizisini belirleyerek altıncı pozisyondaki glutamik asitin valinle yer değiştirdiğini ve her bir Hb molekülü başına iki negatif yükün kaybedildiğini bulmuşlardır. Böylece HbS'nin elektroforez ve çözünürlük bozukluklarını açıklığa kavuşturmuşlardır.<sup>29</sup>

1959'da Perutz, Hb'nin 3 boyutlu yapısını tanımlamıştır.<sup>30</sup>

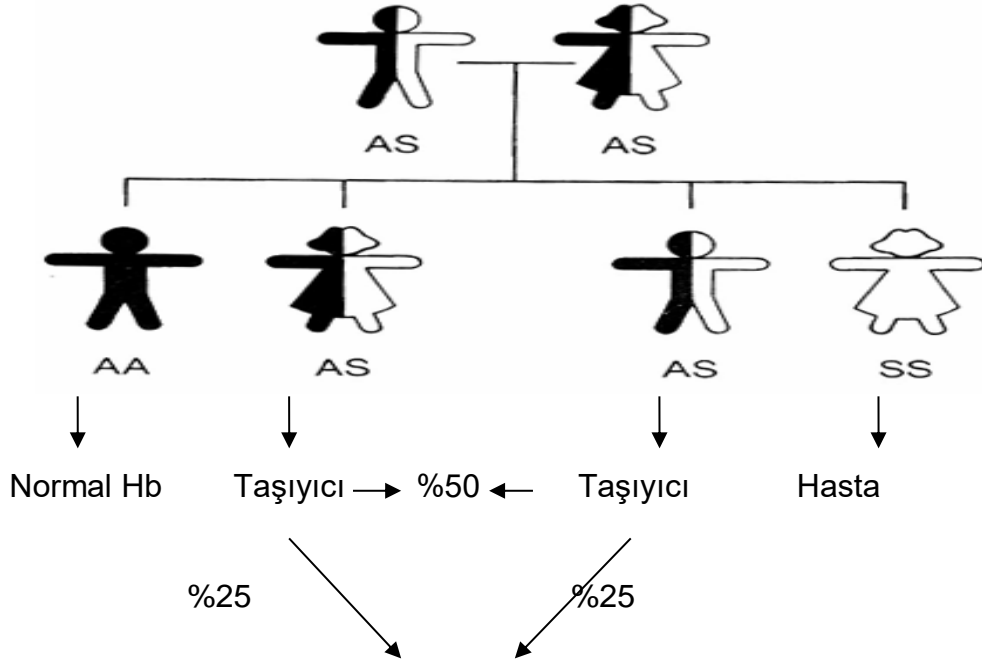
1984 yılında lösemili bir çocuğa yapılan kemik iliği nakli sonrasında, eşlik eden OHH da tamamen iyileşmiş. Bu durumun fark edilmesi üzerine OHH'nın tedavisine yönelik kemik iliği nakli çalışmaları hız kazanmıştır.<sup>31</sup>

1995 yılında Dr. Samuel Charache'ın yürüttüğü "Çok Merkezli, Hidroksiüre'nin OHH'da Kullanımı" araştırmasıyla hidroksiüre OHH'nın yan etkilerini önleyebilen ilk ve tek ilaç olarak duyurulmuştur.<sup>32</sup>

### **2.1.3. Genetik**

OHH otozomal resesif geçiş göstermekle beraber akraba evliliklerinde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Orak hücre mutasyonu homozigot ya da heterozigot durumda olabilir. Heterozigot durumdaki kişi anne ya da babanın sadece birinden mutasyona uğramış geni almaktadır ve eritrositlerde HbA ile birlikte HbS de bulunmaktadır. Bu durum orak hücre taşıyıcılığı olarak adlandırılmaktadır. Taşıyıcılar hastalık belirtilerini göstermez, ancak tetkik ve taramalar sırasında tesadüfen anlaşılırlar. Homozigot durumda ise anne ve babanın her ikisinden de mutasyona uğramış gen alınarak OHH söz konusu olmaktadır. Genotip olarak orak hücre taşıyıcısı (HbAS) olan ebeveynler %25 olasılıkla OHH'lı hasta çocuğa sahip olma

riski taşımaktadır. Böyle anne ve babadan genotipi normal olan (HbAA) çocuk doğma olasılığı ancak %25'tir (Şekil 2) .



Bunlar kendi çocuklarına geçecek şekilde taşıyıcı olabilir

**Şekil 2.** Orak hücre Anemisinin kalıtım modeli <sup>33</sup>

OHH'da, hasta ve taşıyıcılar ile normal bireylerin Hb'leri arasındaki elektroforetik ve kimyasal farklılıkların gösterilmesi, OHH'nın moleküler bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur.<sup>19</sup> HbS ile normal Hb karşılaştırıldığında 'hem' grupları arasında bir fark olmadığı görülmüştür. İki Hb tipi arasındaki fark, globinden kaynaklanmaktadır.<sup>27</sup>

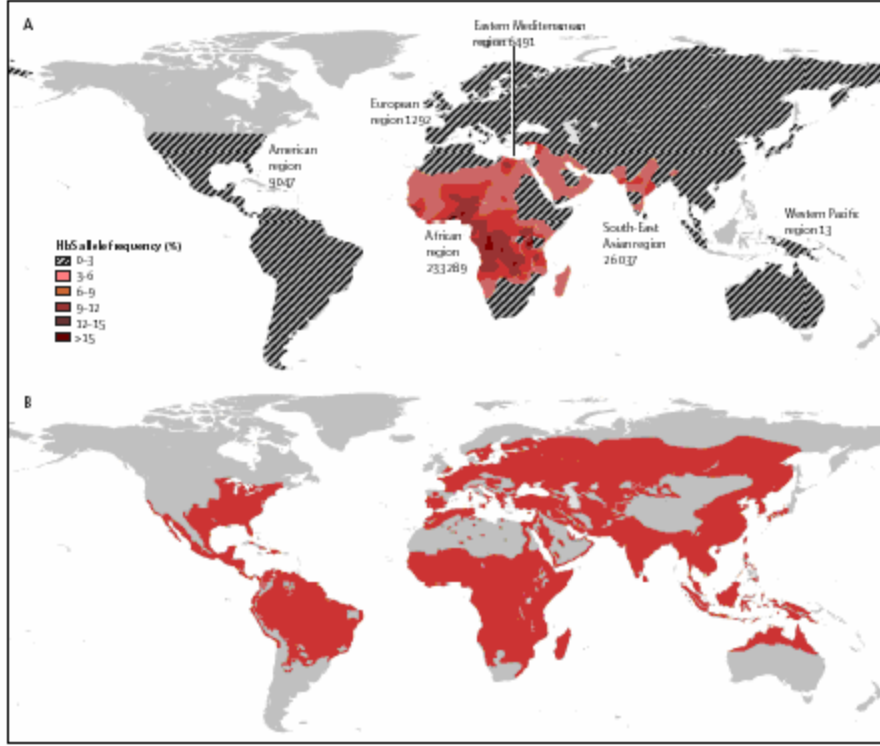
Orak hücre geninin  $\beta$  talasemi geni veya HbC gibi diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması, farklı OHH tiplerinin görülmesine neden olmaktadır. Örneğin; HbA<sub>2</sub>'nin %3-5 arasında olduğu ve daha hafif seyirli klinik bulgulara yol açan orak hücre- $\beta$  talasemi tablosu görülebilir. Bu tür orak hücre-  $\beta$  talasemi hastalarının klinik özelliklerini,  $\beta$  geni mutasyonunun tipi ve HbA miktarı belirlemektedir. OHH ile birlikte görülen diğer heterozigot durumlar ise; orak hücre-hemoglobin C (SC) hastalığı, orak hücre-hemoglobin O (Arab), orak hücre-hemoglobin Lepore (Boston) ve orak hücre-hemoglobin D (Punjab)'dır.<sup>34-35</sup>

#### **2.1.4 Görülme Sıklığı ve Coğrafi Dağılım**

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığının % 5,1 olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yenidoğan siyahi bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı % 8–10 iken; Batı Afrika'da oran % 25-30'a kadar çıkmaktadır. Afrika'da her yıl OHH olan ortalama 120.000 bebek dünyaya gelmektedir. Bir halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve Hb-Arab'dır.<sup>36,37</sup>

#### **2.1.5. Orak Hücre Hastalığı ve Malarya:**

Orak hücre mutasyonunun oluşması ve hastalığın malaryaya karşı sağladığı koruma, hastalığın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli faktördür. HbS heterozigot bireylerin Plasmodium falciparum malarya parazitiye karşı, HbA taşıyanlardan daha dirençli olduğu ve bu bireylerde hastalığın daha hafif seyrettiği saptanmıştır. Bu durum biyolojik direnç ve çevre arasındaki ilişkiye bir örnek olup dengelenmiş polimorfizm olarak bilinir. Malaryanın oldukça yaygın olduğu Orta Afrika, OHH'nin en sık görüldüğü bölgelerden biridir (Şekil 1). Karaibler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz Bölgesi (Türkiye ve Yunanistan'ı içine alan), Ortadoğu ve Hindistan hastalığın sık görüldüğü bölgelerdir.<sup>37,38</sup>



### Şekil 3. HbS ve sıtmanın dünyadaki dağılımı

(A) HbSS, HbSC ve HbS/Beta talasemili hastaların yıllık toplam sayılarını göstermektedir (Wodell ve Darlison'un çalışmasından uyarlanmıştır). Cavalli-Sforza ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadan elde edilen sonuçlarla harita güncellenmiştir.<sup>39,40</sup>

(B) Sıtmanın, sıtma kontrol programından önceki küresel dağılımı gösterilmiştir. (Lysenko ve Semashko ile Hay ve ark.'nın çalışmalarından uyarlanmıştır)<sup>41,42</sup>

Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları; OHH'nin bazı bölgelerde daha sık olduğunu göstermektedir. Çukurova Bölgesi, OHH'nin en sık bulunduğu yöredir. HbS özellikle Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta yüksek olarak bulunmaktadır.<sup>43,44</sup> Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam OHH olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir.<sup>38,39</sup> Ayrıca hastalığın Antalya'da % 2,5, Diyarbakır'da % 0,5, Muğla'da % 0,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.<sup>45</sup>

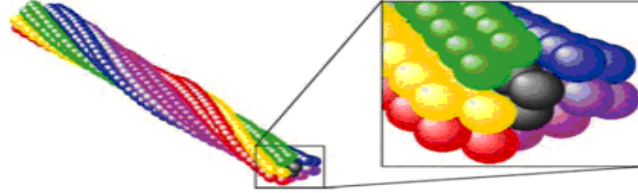
### 2.1.6. Patofizyoloji

Tek nokta mutasyonu ile  $\beta$  globin zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu yani Deoksiribonükleik asit (DNA)'de adenin yerine timin gelmesine bağlı olarak (GAG-GTG) HbS molekülü ortaya çıkar. Küçük bir genetik değişiklik moleküler dengeyi önemli ölçüde etkiler.

Oksijenini bırakan, oksijensiz HbS molekülünün çözünürlüğü azalır, buna karşılık viskozitesi artar, oksijensiz HbS tetramerleri kendi aralarında etkileşerek polimer lifçikleri oluşturur, bunlar da lifler halinde biraraya gelirler.

Temel polimer yapısında; iki sarmallı lifçik yer alıp bunlardan yedi tanesi birleşerek lif yapısını oluşturur. Tetramerin iki  $\beta_6$  val'inden bir tanesi komşu HbS tetramerindeki F heliks hidrofobik cebinde yer alan  $\beta_{85}$  phe ve  $\beta_{88}$  leu aminoasitleri ile etkileşime girerek polimerizasyonu başlatmaktadır.<sup>46</sup>

HbS polimer zincirinin yapısı Şekil 4' de gösterilmektedir.

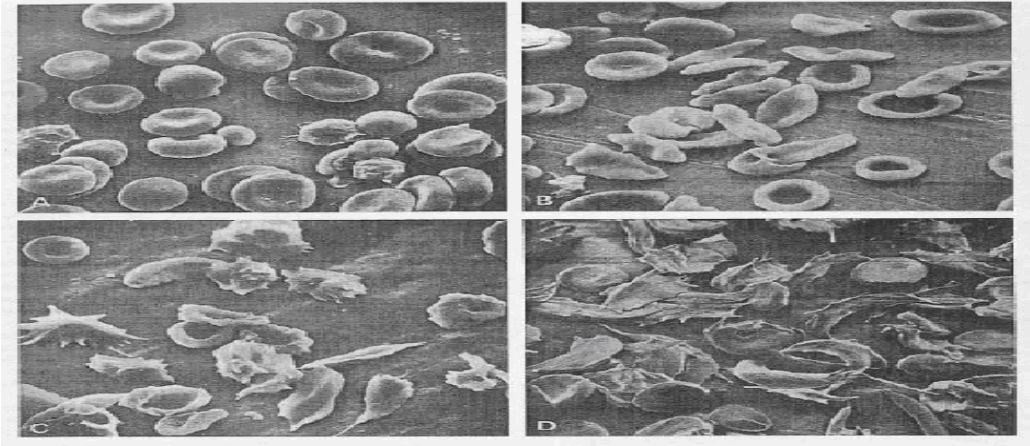


**Şekil 4.** HbS' nin polimer yapısı <sup>46</sup>Her top bir molekül Hb'i temsil eder. Aynı ikili sarmala ait olan moleküller aynı renkte boyanmıştır.

Hb tetramerleri oksijensizliğin süre ve şiddetine bağlı olarak farklı biçimlerde polimerize olmakta ve orak biçimli eritrositlere dönüşmektedirler.

Eritrositler orak şeklini aldıktan sonra dolaşımında akışkanlığı azaltarak kan akımını yavaşlatırlar ve bu durum küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz ortam oluşmasına yol açar. Genellikle yeniden oksijenlenme ile orak eritrositler eski biçimini kazanırken, bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine neden olmaktadır<sup>1</sup>. Hücrelerin geri dönüşsüz oraklaşmasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Her bir hasta için dönüşsüz oraklaşmış hücre sayısı genellikle sabittir ve esas olarak kansızlık derecesiyle ilişkilidir. Bu hücre sayısı hastanın krizleriyle ilişkili olmadığı gibi ağrı atağı gibi durumların da bir belirleyicisi değildir. Periferik yaymada GDO'nun saptanması OHH'nın tanısının konulmasında

çok önemlidir. Tüm OHH genotiplerinde GDO görülürken, orak hücre taşıyıcılarında GDO görülmez. Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma görünüşleri Şekil 5’ de gösterilmiştir.

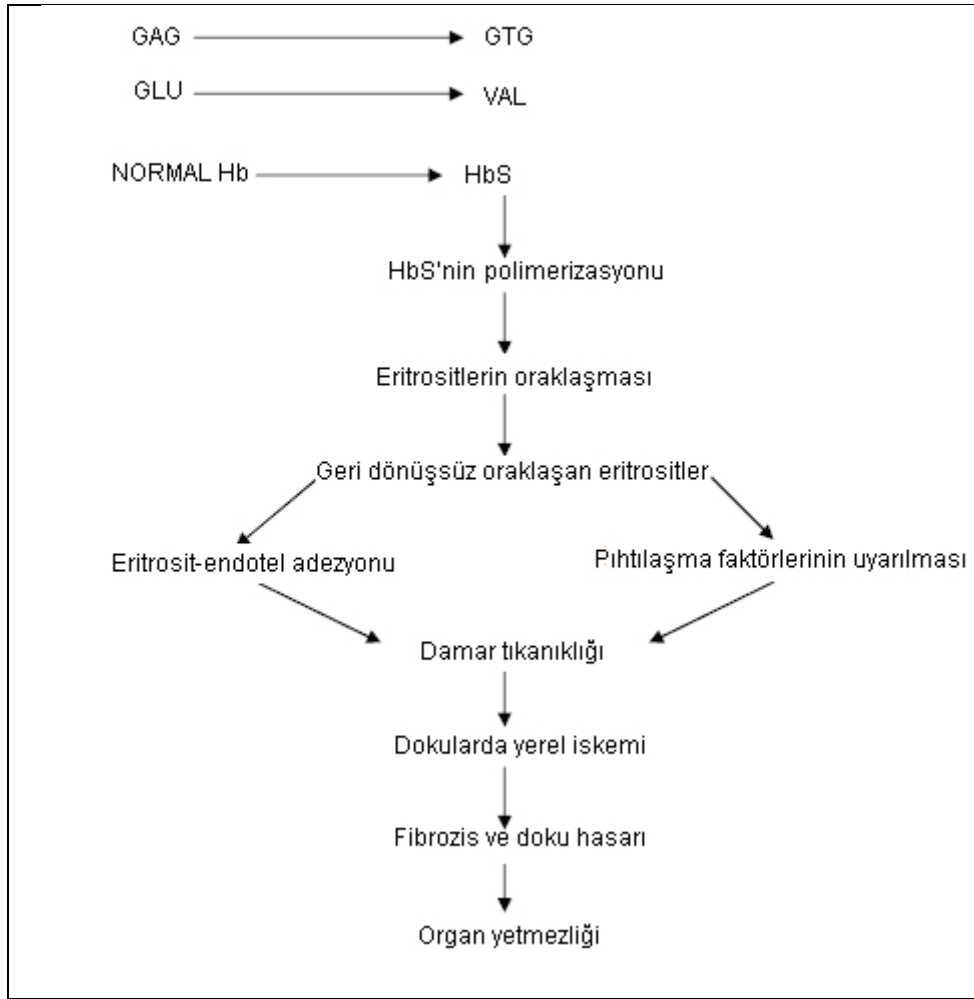


**Şekil 5.** OHH'da eritrositlerin elektron mikroskopik görünümü <sup>47</sup>

- A.** Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında bir tane mikrosferosit
- 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

OHH patogenezi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki HbS'nin polimerizasyonu ile damar tıkanıklığı sırasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde sıvı kaybı, inflamatuvar yanıt ve yeniden kanlanma hasarı önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi görünmektedir.<sup>48</sup>Şekil 6' da OHH'nın fizyopatolojisi özetlenmiştir.





Şekil 6. OHH'nın fizyopatolojisi <sup>49</sup>

### Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler:

Bazı durumlar oraklaşmaya eğilimi artırmaktadır. Bunlar; enfeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, sıvı kaybı, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek HbS, düşük fetal hemoglobin (HbF) miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır.<sup>49,50</sup>

#### a) Hücre İçi Hemoglobin Tipleri ve Yoğunlukları:

OHH patogeneğinde birincil olay oksijensiz HbS'nin polimerizasyonudur. Bu olayda en önemli faktör hücre içi Hb tipleri ve yoğunluklarıdır. Eritrosit içindeki HbS yoğunluğu ile oraklaşmaya yatkınlık arasında bir ilişki mevcuttur. Kişiler arasında

farklılık olmakla beraber taşıyıcıların eritrositlerinde HbS<%50'dir ve geri kalan ise HbA'dır. Böylece heterozigot kişilerdeki eritrositler ciddi hipoksi durumları dışında oraklaşma göstermez. Normal HbA'dan başka diğer Hb'de HbS polimerizasyonunu etkiler. Örneğin; HbF, HbS polimerizasyonunu baskılar. Bundan dolayı HbF'nin erişken düzeyine ulaştığı 5-6. aya kadar hastalık bulguları görülmez.

Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'daki Hb elektroforez sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'daki Hb elektroforez sonuçları<sup>51</sup>.

Fenotip	Hemoglobin Tipi	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	96-98	2 $\alpha$ 2 $\beta$
	HbF	0,5-0,8	2 $\alpha$ 2 $\gamma$
	HbA2	1,5-3,2	2 $\alpha$ 2 $\delta$
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65 HbS: 35-40 HbF: 2-20	2 $\alpha$ 1 $\beta$ 1 orak
Orak hücre hastalığı (homozigot)	HbSS	HbS: 80-90 HbF: 2-20 HbA2: 2-4 HbA: yok	2 $\alpha$ 2 orak

### b) Damarsal Göllenme:

Eritrositlerin düşük oksijen basıncına maruz kalma süresi oraklaşma için önemli bir faktördür. Belirgin eritrosit şekil bozukluğu ve sertliği için 2-4 dakika gereklidir, ama eritrositler venöz dolaşımında normalde 10-15 saniye kalırlar. Böylece, eritrositlerin oraklaşması, kan akımının yavaşladığı mikrovasküler yatakla sınırlıdır. Bu durum, OHH'da en sık etkilenen organ olan dalak ve kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Damar yatağının diğer kısımlarının tıkaçıcı ataklarda etkilenmesinde inflamasyon ve eritrosit yapışkanlığında artış rol oynar. İnflamasyonlu

dokuda kan akımı yavaşlar, lökosit ve eritrositin aktif endotele yapışması ile sıvı sızıntısı olur. Sonuçta inflamasyonlu damar yatağından eritrositlerin daha uzun sürede geçişine bağlı olarak, oraklaşmaya yatkınlık önemli derecede artar. Oraklaşma olunca, azalan akışkanlık daha çok göllenme ve oraklaşmaya yol açar. Sonunda doku hasarı ve ağrılı kriz gibi klinik tablolar ortaya çıkar.

**c) Sıcaklık:**

Düşük sıcaklık damar daralmasından dolayı oraklaşmaya eğilimi artırır.

**d) Asidoz:**

Hidrojen (H<sup>+</sup>) iyonları oksijen (O<sub>2</sub>) disosiasyon eğrisini sağa kaydırır yani pH'da azalma Hb'nin O<sub>2</sub>'ye ilgisini azaltır. Oksijensiz durumdaki HbS çöktüğünden O<sub>2</sub> yüzdesi değişmese bile, düşük pH eritrositlerin oraklaşmasını artırır. Alkaloz ise oraklaşmayı geciktirir ancak dokulara O<sub>2</sub> salınımı bozulur.

**e) Deoksijenasyon:**

HbS içeren eritrositlerde oraklaşma için en önemli faktör deoksijenasyondur (oksijen kaybı). Anestezi, solunum cihazına bağlanma, akciğer veya kalp bozuklukları sırasında hipoksi gelişir ve buna bağlı olarak oraklaşma artar.

**f) Hemoglobin Derişimi:**

HbS polimerizasyon hızı hücrenin ortalama alyuvar hemoglobin derişimi (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration =MCHC) ile ilişkilidir. MCHC >30 ise HbS çökmeye meyillidir. Eritrosit hacminin artmasına neden olan bir ajan MCHC'yi azaltarak oraklaşmayı geciktirebilir. Hem damarsal göllenme hem de hipertonsiteyle sonuçlanan sıvı kaybı, MCHC artımına yol açar, oraklaşmayı kolaylaştırır. Yüksek HbS yoğunluğu, oksijensiz durumunda çökme ve polimerizasyon ihtimalini artırır.

### **g) Enfeksiyon:**

Damar tıkaçıcı kriz enfeksiyonlarla tetiklenir. Enfeksiyon oraklaşmayı artırır. Ateş, kusma, ishal ve sıvı kaybına sebep olur. Beslenmenin azalması asidoza neden olur ve pnömonide hipoksi gelişebilir.

### **2.1.7. Klinik Bulgular**

Orak hücre hastalığı anemi, hemoliz, hayatı tehdit edebilen akut komplikasyonlar ve çeşitli organlarda kronik hasaralar ile sonuçlanabilen karmaşık bir hastalıktır. OHH hastalarında anemi bulguları olmakla birlikte ağrılı kriz dönemleri dışında genellikle belirti vermezler. OHH'da klinik bulguları ciddi hemoliz ve hemolitik anemi tarafından uyarılan dengesel mekanizmalar ile birçok doku ve organı ilgilendiren yaygın damar tıkanıklığı ve doku beslenmesindeki bozukluğa bağlı olarak oluşmaktadır.<sup>1</sup>

Orak hücre hastalarında klinik semptomların başlama zamanı değişkenlik göstermektedir. OHH'lı çocuklar doğumda anemik değildir. OHH'nın fetal ve erken postnatal devrede klinik olarak belirmemesi, oraklaşmayı önleyen yeterli miktarda HbF varlığına bağlıdır. HbF düzeyinin düşmesi ile beraber 4. ayda anemi, 6. aydan sonra splenomegali fark edilmeye başlar.<sup>52</sup> İlk damar tıkaçıcı kriz (DTK) olguların yaklaşık yarısında yaşamın 6-12. ayında, büyük çoğunluğunda 6 yaştan önce, çok azında ise yetişkin yaşta klinik semptom verebilir.<sup>53,54</sup>

Bulgular genotip ve haplotipler arasında değişkenlik gösterir. HbS-β<sup>0</sup> talasemisinde anemi diğer tiplere göre şiddetli seyreder. HbS-β<sup>+</sup> talasemi ve HbSC hastalığında ılımlı bir anemi vardır. OHH hastaları arasında α-talaseminin eşlik ettiği bireylerde anemi en hafif şekilde seyreder.<sup>1</sup>

Hastalığın belirti ve bulguları çok değişken olup akut krizler ve kronik organ hasarları olmak üzere iki gruba ayrılır.<sup>49</sup>

### **A) Akut Sorunlar:**

#### **1) Akut Damar tıkaçıcı, ağrılı olaylar:**

Orak hücre hastalığının en belirgin klinik bulgusu akut, damar tıkaçıcı, ağrılı olaylardır. Bu olaylar acil tedavi ve hastaneye yatma sebeplerinin başında gelir.

Mikrovasküler sistemin tıkanması yerel ağrı ve enflamasyona yol açar. Oraklaşmış eritrositlerin mikrosürkülasyondan geçiş hızını azaltan etkenler eritrositlerin endotele adezyonuna, eritrosit dehidratasyonuna ve vazomotor disregülasyona yol açarak damar tıkanması oluşturur. Bu tıkanıklık özellikle kemik iliğinde görülür ve nekroza yol açabilir. Enflamatuvar araçlar aferen sünür uçlarını uyararak ağrıya neden olurlar.

Akut ağrılı olaylar HbF düzeyinin düşmesiyle orantılı olarak genellikle 6. aydan sonra görülmeye başlar.<sup>55</sup> Üç yaşın altında genellikle el veya ayak parmaklarında görülür ve daktilit (dactylitis) diye adlandırılır.<sup>56</sup> Daha büyük çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde uzun kemikler, kostalar, sternum, vertebralar veya pelvisde olabilir. Bazen birden fazla kemik etkilenir. Ağrılı krizler hastalarda çok değişkenlik gösterir. 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.<sup>57</sup>

### 2) Akut Göğüs Sendromu (AGS):

Orak hücreli anemide mortalitenin en önde gelen ve hastaneye yatırılmanın 2. sıklıktaki nedeni AGS'dir. AGS'nin klinik bulguları göğüs ağrısı, öksürük, ateş, hipoksi, solunum sıkıntısı ve akciğer(AC) filminde beliren yeni lezyonlardır.<sup>58</sup> Tanı koymak için bütün bu bulguların aynı anda görülmesi gerekmez. Özellikle AC filmi lezyonları klinik bulguları 24-48 saat geriden takip eder. AGS çocuklarda 3 kat daha fazla görülür, ancak erişkinlerde daha ağır seyreder. %50'si hastaneye akut ağrı krizi ile yatırılmış hastalarda gelişir. AGS'nin nedenleri pnömoni, kemik iliğinden yağ embolisi, in situ oraklaşmaya bağlı olarak akciğer enfarktı ve pulmoner embolidir. 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.

### 3) İnme:

CSSCD(Cooperative Study of Sickle Cell Disease) verilerine göre akut iskemik felç 20 yaşın altındaki çocukların %11'inde, 45 yaşın altındaki erişkinlerin de %24'ünde görülmektedir.<sup>59</sup> Transkranyal Doppler (TKD) taraması ve inme riski

yüksek olanların kronik transfüzyon tedavisine başlamasından sonra çocuklardaki inme riski %2-3'e düşmüştür. İnme ile gelen hasta stabilize edildikten sonra beyin tomografisi ile kanama olup olmadığına bakılmalıdır. Ondan sonra basit veya exchange transfüzyon kullanılarak HbS yüzdesi %30'un altına düşürülmeye çalışılır. İlk tedavi olarak exchange transfüzyon uygulanan hastaların tedaviye daha iyi cevap verdikleri gözlenmiştir.<sup>60</sup> Bu hastalar akut dönemden sonra sadece klinik izleme alınırsa, tekrar inme geçirme riski %70'dir.

#### 4) Priapizm:

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyonudur. Erkeklerin %5-45'inde görülür. OHH'da priapizmin nedeni vazooklüzyona 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.

#### 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.<sup>61</sup> Bu virüs kemik iliğindeki eritroid kolonilere direkt sitotoksik etki yaparak akut olarak Hb'nin düşmesine neden olur.

b) Dalak sekestrasyonu: Dalak sekestrasyonunun bulguları aniden büyüyen bir dalak, Hb'de 2 gram veya fazlası bir düşüş ve artan eritropoetindir. Trombositopeni de görülebilir. Genellikle 3 ay-5 yaş arası çocuklarda görülür. Hipovolemik şok ve hatta ölüme yol açabilir.

6) Enfeksiyonlar: Orak hücreli anemide dalak tekrarlanan damar tıkanıklığına 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. Erken tanı, penisilin profilaksisi ve S. pneumoniae'ya karşı geliştirilen aşılardan sayesinde bu enfeksiyonlar %80'in üstünde azalmıştır. Ancak yine de özellikle dirençli suşlarla enfeksiyonlar görülmektedir.

## **B) Kronik Sorunlar**

1) Büyüme ve Gelişme: Orak hücreli anemi büyüme ve gelişmeyi ciddi şekilde etkiler. İki yaşına gelmeden ağırlık ve boy geriliği belirginleşir.<sup>62</sup> 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. Artmış hemoliz, HbF düzeyi, yaş, cinsiyet, seks hormonları, body mass index (BMI) ve ağırlı krizlerin sayısı BMD ile orantılıdır. Osteopeniye neden olan 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.

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: OHH'lı çocukların %20'sinde sessiz beyin enfarktları (silent infarct) görülebilir.<sup>63</sup> Bu enfarktlar klinik bulgular oluşturmazken nörokognitif eksikliklere yol açabilirler. Nörokognitif defektler en çok

inme, sonra sessiz enfraktlı 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 enfrakt ve nörokognitif eksiklikler üzerine etkileri araştırılmaktadır.

b) Moya-moya sendromu: İnme 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. 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.<sup>64</sup> Tanı sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAP)  $\geq 25$  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 2-3yıl içinde %40-50'dir.

5) Karaciğer ve Safra Kesesi: OHH'da, hemoliz, viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve transfüzyona bağlı hemosideroz hepatobilier 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 hematüridir. 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. 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 OHH'lı bireylerin 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) Göz etkilenimi:

Orak Hücre Hastalığı, gözde vasküler yatağı ve ilgili yapıları tuttuğu için potansiyel görme kaybına yol açabilir.<sup>65-67</sup>OHH'da göz tutulumu ön ve arka segmentte olabilirken retina bulguları proliferatif ve non-proliferatif olarak ikiye ayrılır. OHH'ya bağlı tanımlanmış 5 seviye proliferatif retinopati bulunmaktadır.<sup>68-70</sup>Orak Hücre Hastalığı'ndaki göz bulguları, yaşam süresi arttıkça artmaktadır. Bu yüzden OHH'lı hastalar özellikle 10 yaşından sonra yılda bir kez olacak şekilde düzenli olarak göz muayenesine tabi tutulmalıdır.

### 8) Bacak ülserleri:

Genellikle travmaya bağlı oluşan bacak ülserleri malleolusun iç veya dış tarafında, sıklıkla da iki taraflı oluşur. Bacak ülserleri tedaviye dirençlidir ve dokuda iltihabın ilerlemesi sonucu osteomyelite de yol açabilir. Bacak ülserleri 10 yaşından önce nadiren oluşur. Tekrarlayan oraklaşma atakları ülserlerin gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunur. İyileşmesi için haftalar gerekebilir.<sup>55-57</sup>

### 9) Enfeksiyonlar:

Ciddi bakteriel enfeksiyonlar OHH'da temel hasarlanma ve ölüm nedenidir. Çocukluk çağında dalak işlevlerinin kaybolması hastalarda H. influenza ve S. pnömonia gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır. Hastalarda en önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjitir.

Çocuklarda sepsis ve menenjitin en sık sebebi S. pnömonia'dır. Bu enfeksiyonla beraber aplastik kriz, yaygın damar içi pıhtılaşma gelişebilir ve % 20-50 oranında ölüm görülebilir. H. influenza tip b, bakteriyemi ve sepsisin 2. sık nedeni olup daha ileri yaştaki çocukları etkiler. S. pnömonia'ya göre daha hafif seyrederek fakat ağır olgularda ölümcül olabilir. Daha ileri yaşlardaki hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi daha çok E. coli ve diğer gr (-) bakterilere bağlı meydana gelir. OHH'da sık görülen enfeksiyon olan pnömonilere en sık Mycoplasma pnömonia nedeni olur. Damar tıkaçıcı krizlerde açıklanamayan 38.°C veya daha yüksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Yaşa, enfeksiyonun yerine ve etkene göre antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

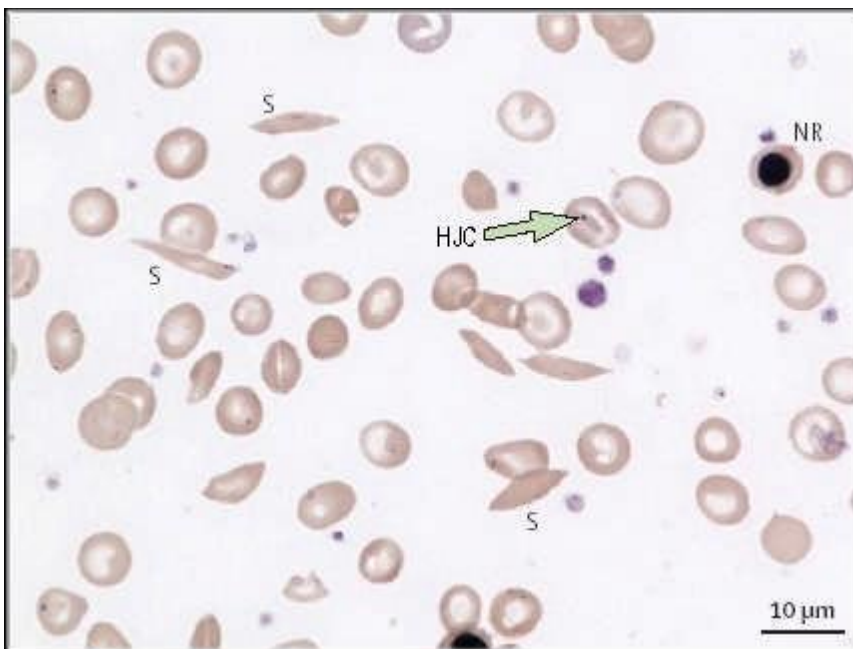
### 2.1.8.Tanı

Hastanın öyküsünden etnik köken, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe OHH bulguları ortaya çıkmaya başlar. Fizik muayenede solukluk, sarılık, dalak büyüklüğü, enfeksiyon bulguları, organ ve iskelet sistemindeki şekil bozuklukları değerlendirilmelidir.

Orak Hücre Hastalığındaki hemolitik anemi; hematokrit, Hb ve eritrosit düzeylerinde hafif ve orta düzeye kadar düşmeye yol açar. Bazal Hb düzeyi 6-9 gr/dl iken retikülositlerin oranı % 3-15 arasındadır. Haptoglobulin düzeyleri de düşmüştür. OHH'da eritrosit ömrü kısalmışken (yaklaşık on gün) eritrosit üretimi 4-5 kat artmıştır. Lökosit sayısı artabilir (12.000-20.000/mm<sup>3</sup>). Trombosit sayısı yüksek, sedimentasyon hızı düşüktür.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bilirubin yüksekliği ve hipergamaglobinemi görülebilir.

Periferik yayma orak şekilli hücrelerin görülmesine imkan verdiği için değerlidir. OHH'nın periferik kan yayma bulguları çeşitlidir; yaymada orak hücrelerin yanı sıra polikromazi, hedef hücreler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly Cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir. Eritrositler talasemi ve demir eksikliği eşlik etmedikçe normokromdur (Şekil 7)



**Şekil 7:** Orak hücre hastalığında periferik kan yayması

S : Geri dönüşümsüz şekilde oraklaşmış hücreleri,

NR : Çekirdekli hale gelmiş eritrositleri,

HJC : Howell-Jolly cisimciğini temsil etmektedir.<sup>82</sup>

Periferik yaymada 3. ayın sonunda GDO hücreleri belirlemeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan hemoglobin elektroforezi, çözünürlük testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir.<sup>71</sup> Daha ileri yaşlardaki çocuklar ve yetişkinlerde amaç, taşıyıcı veya hasta olanların ayrılmasıdır.

Oraklaşma testi (diğer adıyla metabisülfid çözünürlük testi veya quick testi) ile HbS olduğu gösterilebilir ancak bu test ile HbSS, HbAS, HbS-β talasemi ve HbSC ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için hb elektroforezi ve genetik tanı gereklidir.

### **2.1.9. Doğum öncesi tanı**

Günümüzde OHH için var olan tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle doğum öncesi dönemde tanısının konulması önem kazanmıştır. Bu nedenle hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın herikisi de OHH taşıyıcısı ise çocuklarda homozigot SS olma olasılığı % 25'tir.

Hastalığın doğum öncesi tanısı hamileliğin ilk üç ayında yapılan koryon villuslarından alınan fetal hücrelerde genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun homozigot SS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir. DNA bazlı testlerin gelişmesiyle beraber hamileliğin ikinci 3. ayında amniyosentez yoluyla fetal DNA testleri yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde hamileliğin 8-10. haftalarında koryon villuslarından alınan örneklerle fetal DNA çalışmaları yapılarak tanı konmaktadır.

### **2.1.10.Tedavi**

#### **1) Enfeksiyonların tedavisi**

Orak hücre hastalıklı bireylerde ateş ve enfeksiyonlar hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Ateşi olan her OHH'lı hasta enfeksiyon yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kuşak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir.

Ateşi olan her OHH'lı hasta acil olarak kabul edilmeli ve Tablo 2'de belirtilen bulguları olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi düşünülmelidir. Her hastaya tanıdan itibaren penisilin profilaksisi başlanmalı, pnömokok ve H.influenza aşılarının yapılması önerilmelidir.

Protein konjüge pnömokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'li hastalara 2,4,6 ve 12-15 aylarda önerilmeli, bebek 24 aylık olduğunda ise tek doz 23 değerli pnömokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilmelidir.<sup>72</sup>

**Tablo 2:** Ateşi olan OHH'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları

3 yaş altında ve ateşi 38.6°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Ateşi 40°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Septik görünüm
Peteşi ve purpura varlığı
Hipotansiyon
Santral venöz kateter varlığı
Geçirilmiş streptokokus pnömonisine bağlı bakteriyemi öyküsü Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması; -Pulmoner komplikasyonlar -Aplastik kriz -Sekestrasyon krizi -İnme yada diğer nörolojik bozukluklar -Priapizm
Beyaz küre sayısının 30x10 <sup>9</sup> /L üzerinde yada 5x10 <sup>9</sup> /L altında olması
Trombosit sayısının 150x10 <sup>9</sup> /L altında olması
Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

## 2)Transfüzyon Tedavileri

Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.<sup>72</sup>

Hastalarda genellikle Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl

üzerine çıkarılmaması önerilmektedir. Bütün yeni tanı almış OHH'lı hastaların eritrosit alt gruplarına bakılmalıdır. Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar C,c,E,e, Kell ve Kidd (JkA,JkB) antijenleri uygun olan ürünler seçilmelidir. Kısmi eritrosit değişimi, HbS içeren eritrositleri HbA içeren eritrositlerle değiştirerek dokuların oksijenlenmesini artırmak ve oraklaşmayı azaltmak amacıyla yapılır.<sup>72</sup>

Eğer temel hedef, dolaşımdaki HbS konsantrasyonunu bir miktar düşürerek oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ise, basit transfüzyon tercih edilebilir. Viskozite artışına neden olmadan oraklaşmış eritrositlerin oranını akut olarak azaltmak ve oksijen taşıma kapasitesini arttırmak hedefleniyorsa, eritrosit değişimi planlanmalıdır. Temelde Hb düzeyi 10 g/dL ve üzerinde olan ve akut transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ise eritrosit değişimi öncelikli olarak düşünülmelidir (Tablo 3).<sup>73</sup>

**Tablo 3:** OHH'lı hastalarda transfüzyon endikasyonları<sup>72</sup>

	<b>Basit transfüzyon</b>	<b>Kronik basit transfüzyon</b>	<b>Kan değişimi</b>
<b>Önerilen Durumlar</b>	-Semptomatik anemi -Akut nörolojik bulgu -Akut göğüs sendromu -Akut çoklu organ yetmezliği -Cerrahi öncesi -Akut splenik veya hepatik sekestrasyon -Sepsis ve menenjit	-İnmenin önlenmesi -Tekrarlayan akut göğüs sendromu veya çoklu organ yetersizliğinin önlenmesi -Böbrek yetersizliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyenler -Pulmoner hipertansiyon veya kronik hipoksi -Kronik kalp yetersizliği	-Akut nörolojik bulgu -Ağır akut göğüs sendromu -Akut çoklu organ yetersizliği -Cerrahi öncesi -Hipervolemi ve hiperviskoziteden kaçınmak -Demir birikimini azaltmak
<b>Tartışılan Durumlar</b>	-Kontrast madde kullanımından önce -Ciddi göz	-Tekrarlayan ciddi ağrılı kriz atakları -İyileşmeyen bacak	-Akut priapizm

	Komplikasyonları	ülserleri -Tekrarlayan priapriapizm	
--	------------------	---	--

### 3) Kriz ve Komplikasyonların Tedavisi

#### a) Akut Göğüs Sendromu (AGS) Tedavisi

Bütün AGS olan OHH'lı hastalar hastanede yatırılarak izlenmelidir ve intravenöz hidrasyon yapılmalıdır. Günlük total sıvı idamenin 1-1.5 katını geçmemeli ve aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır. Analjezikler ile hastanın ağrısı azaltılmalıdır. İlk tercih olarak narkotik ajanlardan kaçınılmalıdır. Hipoksi ile ilişkili olarak çoklu organ yetmezliğini önlemek için oksijen saturasyonunu % 94'ün üzerinde tutacak şekilde oksijen verilmelidir. Sefalosporinler+makrolid olmak üzere atipik enfeksiyonları da kapsayacak şekilde geniş aralıklı antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.<sup>72</sup>

Ağır anemisi, hipoksisi olan ya da solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon düşünülmelidir, basit kan transfüzyonu ve kısmi eritrosit değişimi kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırmaktadır.<sup>72</sup>

#### b) Ağrılı Krizlerin Tedavisi

Öncelikle ağrıyı oluşturabilen faktörlerden (soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak) kaçınılmalıdır ve hasta eğitimi sağlanmalıdır. Oral analjezikler ile kontrol altına alınabilen ve oral sıvı alımının yeterli olduğu komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Hastanın ağrıları parenteral tedavi gerektiriyorsa ve/veya ağızdan sıvı alamıyorsa ve birlikte komplikasyon mevcutsa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Tüm hastalara yatak istirahati önerilmelidir.<sup>72</sup>

Ağızdan yeteri kadar sıvı alamayan hastalara 5-10 ml/kg, 1 saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir. Hipoksiyi önlemek için oksijen verilmelidir.<sup>72</sup>

Hastaların ağrı şiddetine göre;

1. Hafif ağrıda; narkotik olmayan analjezikler ve yardımcı tedaviler,

2. Orta şiddette ağrıda; zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik analjezikler, narkotik olmayan analjezikler ve yardımcı tedaviler,
3. Şiddetli ağrıda; kuvvetli narkotik analjezikler, narkotik olmayan analjezikler ve yardımcı tedaviler önerilmelidir.

Yardımcı tedaviler; trankilizanlar, laksatifler, antihistaminikler, antiemetikler ve psikoterapiden oluşmaktadır.

Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamıyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir.<sup>72</sup>

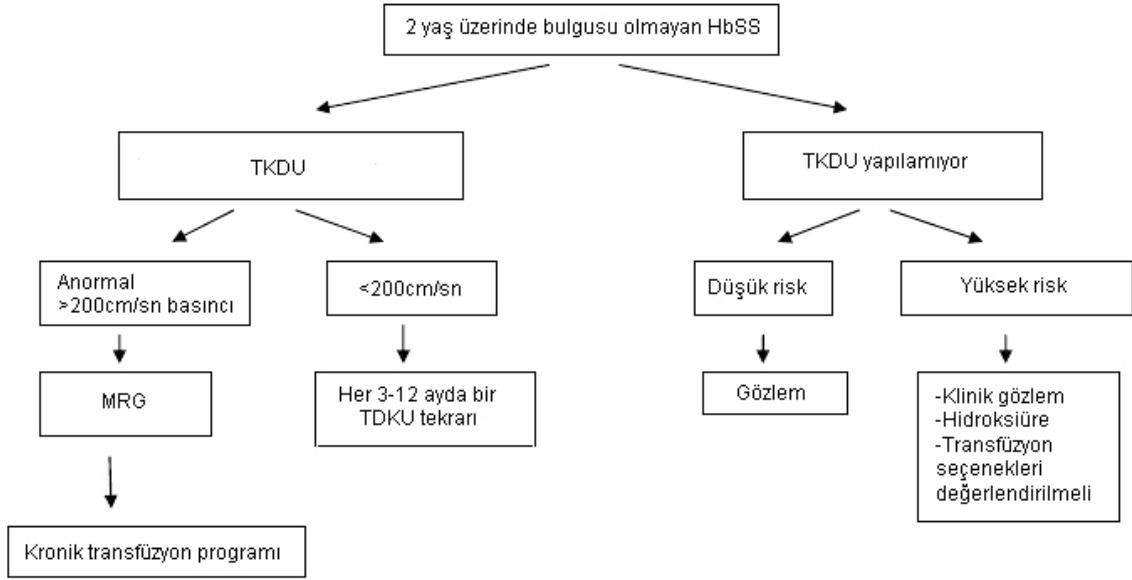
### *c) Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi*

İskemik inme durumunda kan değişimi ile HbS, % 30'un altına düşürülmelidir. Hiperviskositeye neden olmamak için Hb değerinin 10 gr/dl'nin üzerine çıkarılmasından kaçınılmalıdır. İnme tekrarını önlemek amacıyla birkaç yıl için HbS düzeyini düşürecek kronik düzenli kan transfüzyonu yapılmalı ve transkraniyal doppler ultrasonografi (USG) ile hastalar izlenmektedir.<sup>74</sup>

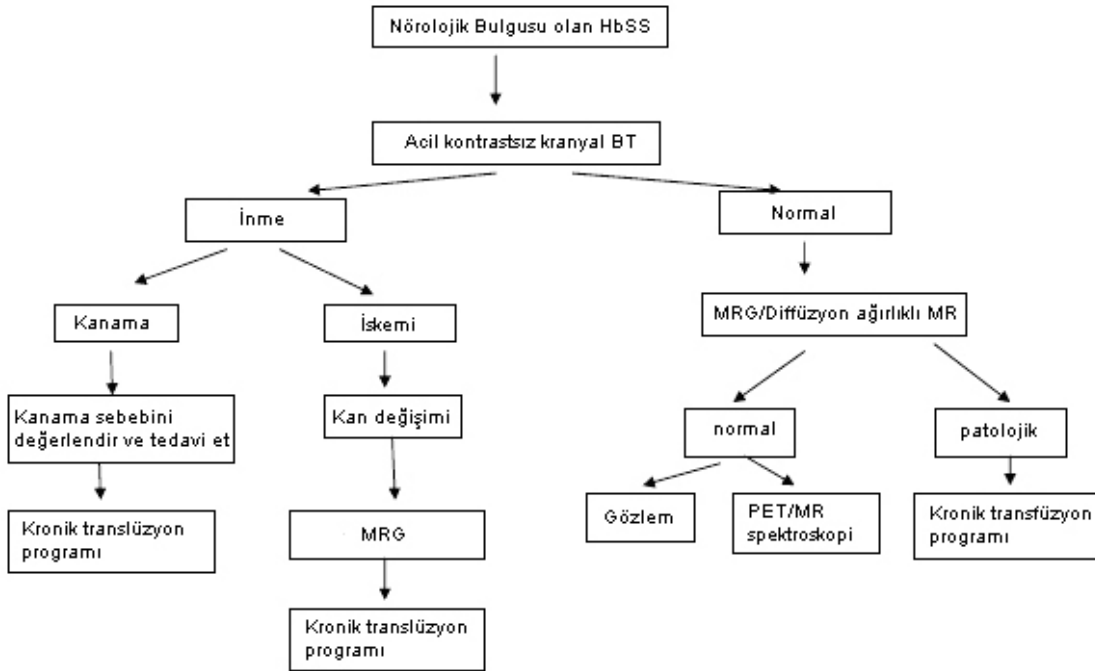
Konvulsiyonlar için sedasyon, oksijen desteği, ağrı için analjezikler, hemipleji gibi durumlarda fizik tedavi faydalı olabilir. Hemoraji olan hastalarda ulaşılabilen anevrizmaların ligasyonu şeklinde cerrahi tedavi yapılabilir.<sup>72</sup>



Şekil 8 ve şekil 9' da OHH'da akut santral sistemi olaylarına yaklaşım şeması bulunmaktadır.



**Şekil 8.** Nörolojik bulgusu olmayan OHH'da akut santral sinir sistemi olaylarına yaklaşım <sup>77</sup> (HbSS: Orak hemoblobin, USG: Ultrasonografi MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, TKDU: Transkranyal Doppler Ultrason)



**Şekil 9.** Nörolojik bulgusu olan OHH'da akut santral sinir sistemi olaylarına yaklaşım <sup>77</sup> (BT: Bilgisayarlı Tomografi, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme)

#### d) Splenik Sekestrasyon Tedavisi

Basit transfüzyon yapılarak hastanın volüm açığı kapatılmalı ve dokulara oksijen gidişi arttırılmalıdır. İlk krizden sonra genellikle 4 ay içinde tekrarlamaya eğilimlidir. Tekrarlayan vakalarda splenektomi düşünülebilir.<sup>75</sup>

#### e) Priapizm Tedavisi

Analjezik, ılık pansuman ve sıvı tedavisi ilk tercihlerdir. Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal aspirasyon ve  $\alpha$ -agonistlerin verilmesi, devam eden vakalarda basit transfüzyon veya kan değişimi önerilebilir, 12-24 saatten uzun süren ergenlik sonrası vakalarda şant operasyonu düşünülebilir.<sup>72</sup>

#### f) Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar

Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç hidroksiüredir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. Üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması olup yakın kan sayımı ile takip yapılmalıdır.

Tedaviden 4-12 hafta sonra HbF düzeyinde % 5-15 ve Hb düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir. İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS/ $\beta$ + talasemi olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

**Tablo 4:** İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS/ $\beta$ + talasemi olan hastalarda hidroksiüre tedavisi

Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar	Hastaya göre karar verilmesi gereken Durumlar
-Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı -Akut göğüs sendromu varlığı -Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük -Beyaz küre ve LDH düzeyinde Yükseklik -Anormal Transkraniyal USG varlığı	-Anormal beyin MRI (sessiz infarkt) -Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk -Büyüme ve gelişme geriliği

## 5) Şelasyon Tedavisi

Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelatörünün başlanması önerilmektedir.<sup>72</sup>

## 6) Hematopoitik Kök Hücre Nakli (HKHN)

İlk HKHN uygulaması Johnson ve arkadaşları tarafından 1984 yılında akut myeloid lösemisi olan OHA'lı 8 yaşında bir kız çocuğuna yapılmış, 1996 yılında Walters ve arkadaşları 22 olguluk ilk geniş seride 2 yılda hastaların % 90'ında yaşamda kalım bildirmişlerdir.<sup>76</sup>

Günümüzde, hematopoitik kök hücre nakli, OHH'lı hastalarda hemoglobin sentezinin normalleşmesini sağlayabilecek potansiyele sahip tek tedavi yöntemidir. Fakat etkinliği ve güvenilirliği, özellikle organ hasarı gelişmemiş ve çok sınırlı sayıda transfüzyon almış çocuklara, HLA tam uyumlu vericilerden yapılan nakillerde gösterilmiştir. Ayrıca, HKHN yapılan OHH'lı hastaların uzun süreli izlemlerinde, hastalıkları ile ilgili ortaya çıkabilecek komplikasyonlara ek olarak HKHN'ye bağlı yan etkilerin de olabileceği akılda tutulmalı ve hastaların bu komplikasyonlar açısından düzenli takip edilerek uygun yaklaşımların benimsenmesi gereklidir.

Bu nedenle, HKHN endikasyonu kararı verilmesinde çok dikkatli olunmalı ve yaygın kabul gören ölçütlere göre karar verilmelidir.<sup>72</sup>

Aşağıdaki komplikasyonların varlığında HKHN önerilebilir;

- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu,
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu,
- Evre I veya II orak hücre akciğeri,
- Tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
- Orak hücre nefropatisi (glomeruler filtrasyon hızı % 30-50'ye düşmüşse).

## 7) Diğer Tedavi Yaklaşımları

Orak Hücre hastalığı'nda gen tedavisi yöntemleri halen deneysel ve araştırma safhasındadır. Bununla birlikte günümüzde hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte antiadeziv, antiinflamatuvar etkisi olan bir çok yeni tedavi ajanları araştırılmaktadır.<sup>72</sup>.

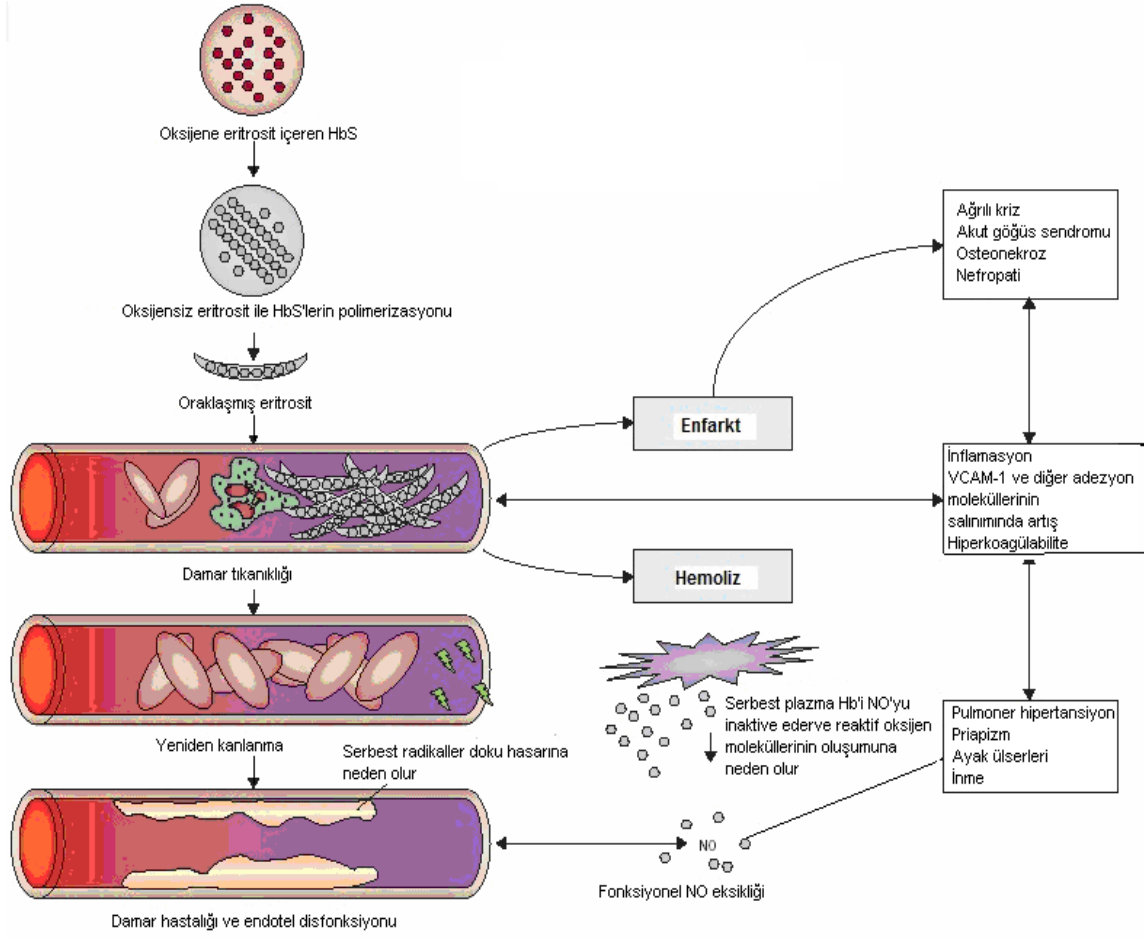
## 2.2. İnflamasyon

### 2.2.1. Orak Hücre Hastalığı ve İnflamasyon

İnflamasyon; patojenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklıkla ilgili reaksiyonların kullanıldığı immün reaksiyondur. İnvazif patojene yanıt olarak nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi, patojenin fagositozu sonrası çeşitli sitokin ve kemokinlerin salgılanması ve bu moleküllerin lenfositleri aktive ederek kazanılmış bağışıklık yanıtı başlatması ile inflamasyon başlar. Bu inflamasyon enfeksiyona yol açan patojenin ortadan kaldırılmasıyla ya da patojenin ortadan kaldırılamadığı durumlarda, uzun süreli inflamatuvar yanıtların başlatılmasıyla sonlanır.

Yapılan çalışmalarda, OHH'nin patofizyolojisinde inflamasyonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>78-80</sup> Şekil 10'da özetlendiği gibi oksijensizlik, HbS polimerizasyonuna neden olur, bu durum da eritrositleri oraklaştırır. Damar tıkanmaları, orak eritrositlerin lökositlerle ve vasküler endotelle olan etkileşimi sonucu meydana gelir. Bu damar tıkanmaları infarktlara, hemoliz ve inflamasyona neden olur, inflamasyon salınan adezyon moleküllerinin sayısını artırır, oraklaşmış eritrositlerin vasküler endotele yapışma eğilimini artırır ve bütün bunlar damar tıkanmalarını arttırarak döngüyü devam ettirir. İskemik dokunun yeniden kanlanması serbest radikalleri oluşturur ve doku hasarına neden olur. Hasarlanmış eritrositler, plazma içerisine serbest Hb salar. Bu serbest Hb NO'e yüksek oranda bağlanır, fonksiyonel NO eksikliğine neden olur ve damarsal hasar oluşmasına yol açar<sup>1</sup>. OHH'da uzun süreli inflamasyon bulguları olmakla beraber, hasta damar tıkaçıcı krize girdiğinde akut inflamasyon bulguları alevlenir.<sup>79</sup> OHH'da uzun süreli hemoliz sonucu açığa çıkan hücre içeriği plazmanın kimyasal bileşimini değiştirmekte ve inflamatuvar bir ortam hazırlamaktadır<sup>80</sup>. Lökosit sayısında artış, lökosit yarı ömründe kısalma,

granülosit ve monositlerin anormal aktivasyonu, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, çözünebilir VCAM düzeylerinin yükselmesi, trombosit sayısında artış görülmesi OHH'nın inflamatuvar hastalık olduğunu kanıtlamaktadır.<sup>81-82</sup> Hücresel aktivasyon, uzun süreli olarak artmış inflamatuvar belirteçlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi) ve akut faz reaktanların (CRP, G-CSF, sekretuar fosfolipaz A2 gibi) seviyeleri ile de uyumludur. Bu biyolojik belirteçler hasta damar tıkaçıcı kriz tablosu dışında iken bile anormal olabilir.<sup>82</sup>



**Şekil 10.** OHH'nın patofizyolojisi <sup>1</sup>

OHH'da HbS polimerizasyonu, hiperviskozite, damar tıkanıklığı, hemoliz ve endotelial disfonksiyon gösterilmektedir.

HbS: Orak hemoglobin, NO: Nitrik oksit, VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

## I. Reperfüzyon Hasarı Patofizyolojisi

Orak hücre hastalığında damar tıkaçıcı krizlerde oraklaşmanın geri dönüşümlü olması ve inflamasyon başlatıcı özelliği nedeniyle; iskemi ve yeniden kanlanma döngüleri sürekli tekrarlamaktadır. Yeniden kanlanma hasarı olarak bilinen bu olay yeniden kanlanma sürecinde tıkanıklığın kaybolması ile meydana gelen doku hasarı olarak tanımlanabilir.

İnflamasyonda; proteinlerin oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ile zararlı oksidan ürünler ortaya çıkar. Bu süreçte; salınan sitokinler tarafından, aktivasyonun gerçekleşmesiyle birlikte tıkanıklık sonrası inflamatuvar süreç başlayabilir. Olaylar dizisi: ATP'nin hipoksantine yıkımı, ksantin dehidrogenaz'ın ksantin oksidaza dönüştürülmesi ve oksijenli kan akımının tekrar gelmesi ile süperoksid radikallerinin üretilmesi şeklindedir.<sup>83-85</sup>

Orak hücre hastalığında inflamatuvar yanıtlar, endotel hasarı ve oksidatif stress yakın ilişkilidir. Doku düzeyinde, aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden, myeloperoksidaz, NADPH oksidaz ve 12/15-lipoksijenaz gibi yüksek düzeyde oksidan üreten enzimler salınır. Bu enzimler, dokuda oksidatif hasar oluşumuna neden olur ve inflamatuvar yanıtları tetikler.

Orak hücre hastalığında, yeniden kanlanma hasarını göstermek amacıyla OHH'lı fareler ile deney yapılmış, fareler geçici olarak hipoksiye (%8-11 oksijen) maruz bırakılıp, daha sonra oda havasına yerleştirilmiş. Bu durumda, normal farelerde sadece hipoksik stress artışı meydana gelirken; orak hücreli farelerde ise geçici oraklaşma oranlarında artış ve buna bağlı olarak (özellikle beklenmeyen bölgelerde) damar tıkanıklığı ile iskemide artış meydana gelmiştir.<sup>86</sup>

## II. Kronik Damar Hastalığı

Orak hücre hastalığında uzun süreli damar hastalığı mevcuttur. En sık tutulum; Willis Poligonu'nun orta ve büyük boyutlu damarlarındadır. Bu damarlarda; intimal hiperplazi, proliferatif değişiklikler ve internal elastik lamina yırtılması gelişimine yatkınlık söz konusudur.<sup>87,88</sup> OHH'lı hastaların beyinlerindeki küçük damarlarda da damar hastalığı gelişimi söz konusudur. Ayrıca benzer patolojik değişiklikler

akciğerde gelişerek pulmoner hipertansiyona, umbilikal kordta gelişerek fetal büyümenin gerilemesine ve ölümüne, dalakta gelişerek otosplenektomiye, peniste gelişerek priapizme ve böbreklerde gelişerek böbrek yetmezliğine neden olabilir.<sup>89,90</sup>

### **III. Anjiyogenezis**

Uzun süreli inflamasyonda anjiyogenezis artmıştır. OHH'da plazma vasküler endotelial büyüme faktörü ve plasenta büyüme faktörü artmıştır. Bu iki madde de, proanjiyojenik faktörlerdir. Plasenta büyüme faktörü, artmış eritropoetin seviyeleri ile vasküler endotelial büyüme faktörü ise hem uzun süreli hipoksi hem de plasenta büyüme faktörü tarafından uyarılabilir. Eritropoetin kendisi de anjiyogenezise neden olmaktadır.<sup>91,92,93</sup>

### **IV. Pıhtılaşma Sisteminin Aktivasyonu**

Endotel, normalde pıhtılaşma sisteminin düzenlenmesine yardımcı olan trombojenik olmayan bir yüzey içerir.<sup>94,95</sup> OHH'lı hastalarda özellikle akut DTK'lar esnasında pıhtılaşma sistemi aktive olmaya meyillidir. Bu durumun gelişmesinde; ciddi trombin üretimi, trombositlerin uyarılması, fibrinolizis ve antitrombotik yapıların tüketimi rol oynamaktadır. Pıhtılaşma sisteminin tetikleyicisi olan doku faktörü; OHH'da monositlerden ve endotel hücrelerinden anormal şekilde salınmaktadır.<sup>96,97</sup>

### **V. Nitrik Oksit Eksikliği**

Orak hücre hastalığında hem damar genişletici hem de damar daraltıcı faktörlerin artmasından dolayı damar gerginliğinde dengesizlik mevcuttur. Endotel hücreleri, vazoaaktif maddeleri (Nitrik Oksit (NO), prostasiklin, endotelin-1 gibi) salgılayarak OHH patofizyolojisinde rol oynamaktadır.<sup>98</sup> Endotel tarafından salınan NO'nun damar koruyuculuğu gibi çok önemli biyolojik rolü mevcuttur. Örneğin; NO, trombosit ve lökosit adezyonunu inhibe eder, düz kas proliferasyonunu azaltır ve endotel hücrelerinden VCAM-1, IL-6 ve doku faktörü salınımını azaltmaktadır.<sup>85,99</sup>

Orak hücre hastalığında, azalmış NO biyoyararlanımını mevcuttur. Bu durum plazma Hb tarafından tüketilme, yeniden kanlanma hasarı nedeniyle ciddi miktarda süperoksit radikali oluşumu ya da damar duvarındaki ksantin oksidaz aktivasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesi ve hatta endotelial NO sentaz enziminin oksidatif olarak

ayrışması gibi birçok farklı nedenle gelişmiş olabilir. NO eksikliğinde endotelial yapıda bozulma meydana gelebilir ve endotel hasarı gelişebilir.<sup>102,103</sup>

## **VI. Oraklaşmış Eritrositlerin Adezyonunun Mekanizması**

Orak hücre hastalığında damar tıkanıklığını başlatıcı faktörlerden biri; orak eritrositlerin damar endoteline anormal yapışmasıdır.<sup>102</sup> Orak eritrositler, oksijenlenmiş olmalarına rağmen damar endotel hücrelerine anormal şekilde yapışırlar.<sup>103,104</sup> DTK'ların klinik olarak şiddeti ile eritrositlerin endotele yapışkanlık derecesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hücre dışı çalışmalarda da damar tıkanıklığının başlangıcında orak hücrelerin damar endoteline yapıştığı gösterilmiştir.<sup>103</sup>

OHH' da adezyonu etkileyen faktörler aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

1. Orak hücre alt popülasyonu (alt tipi)
2. Endotel hücrelerinin kaynağı (kökeni, tipi)
3. Sitoadhezif (hücreye adezyon kuvvet gösteren) ligandlar
4. Hücre membran reseptörleri

Orak hücrelerin, retikülositlerin ve lökositlerin endotelial membrana bağlanması, endotelial adezyon molekülleri tarafından yönlendirilen bir süreçtir. OHH' lı hastaların kanlarında ICAM-1 ve VCAM-1 gibi endotelial adezyon molekülü oranlarının arttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Çözünebilir moleküllerden olan ICAM-1, VCAM-1 ve selektinlerin artması anormal endotelial aktivasyona ve endotel hasarına neden olmaktadır.<sup>2,3</sup>

Orak eritrositlerin uyarılmamış endotele yapışmasında yüksek molekül ağırlıklı Von Willebrand Faktör, glikoprotein Ib, integrin, trombospondin, CD36, sülfatlanmış glikanlar, fibronektin, laminin ve CD44 gibi çeşitli moleküller aracılık etmektedir. Endotel aktivasyonu veya hasarı olduğunda, orak eritrositlerin adezyon mekanizmasına trombositler ve polimorfonükleer lökositler de katılmaktadır.<sup>105</sup>

Dolaşımdaki tıkanıklar, enfeksiyonlar ve hemoliz; akut faz reaktanları ve sitokinlerin üretimini önemli oranda uyarmaktadır. Orak eritrositlerin damar endoteline geri dönüşümlü olarak yapışması ile birlikte uzun süreli endotel aktivasyonu ve hasarı



oluşur. Bunun sorumlusu da aktive endotel hücrelerinin ürettiği proinflamatuvar sitokinlerdir (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ).<sup>4-5</sup> Enfeksiyonlar ya da diğer herhangi bir inflamatuvar süreçte üretilen proinflamatuvar sitokinler akut faz reaktanlarının uyarılmalarına neden oldukları gibi, lökosit ve eritrositlerin aktive olmuş endotele yapışmalarını da uyarabilirler. Bu durum damar tıkaçıcı krizlerin gelişmesine yol açar.  
102,106

Sitokinler gibi proinflamatuvar faktörlerin, DTK'ların patofizyolojisinde rolleri olduğu düşünülse de, rollerinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir<sup>107</sup>. Bunun yanında sitokinlerin hasarlanmış endoteli aktive edebildiği, damar tonus ve geçirgenliğini değiştirebildiği, prokoagülan-antikoagülan dengeyi bozabildiği ve lökosit kaçağı gibi değişikliklere neden olarak OHH'da DTK patofizyolojisinde rol alabildiği belirtilmektedir.<sup>108</sup>

### **2.2.2. Sitokinler**

Sitokinler; doğal ve çok özel immün yanıt oluşumunda rol oynayan, immün sistem hücrelerinin karşılıklı ilişkilerini düzenleyen çözünür peptid ve glikoprotein yapısında maddelerdir. Bunlar, lenfositler tarafından salgılandıkları zaman lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise monokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise interlökin olarak adlandırılmaktadır.

Hücreler arası sinyal proteini olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıt oluşumu, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi farklı birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde rol alırlar. Değişik uyarılara cevap olarak salınan sitokinlerin, hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma, aktivasyon ve doku onarımında önemli biyolojik rolleri vardır.<sup>109,110</sup>

İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılması sitokinler aracılığı ile olur.<sup>111</sup> Bazı dokularda birbirleriyle aynı etkili olabilen sitokinler, başka dokularda zıt etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etkiler gösterebilmektedir. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir ve değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir, başka sitokinlerin sentezlenmesini uyarabilir ya da engelleyebilir. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir.<sup>112</sup>

## Sitokinler Başlıca Altı Ana Gruba Ayrılır:

### 1) Büyüme faktörleri;

- İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1
- İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2
- Epidermal büyüme faktörü, EGF
- Trombosit orijinli büyüme faktörü, PDGF
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Asidik fibroblast büyüme faktörü, aFGF
- Bazik fibroblast büyüme faktörü, bFGF
- Nörolökin; Hepatosit büyüme faktörü, HGF v.b <sup>113</sup>

### 2) Lenfokinler;

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15,IL-37 <sup>114</sup>

### 3)Koloni teşvik eden faktörler;

Granülosit/makrofaj koloni teşvik eden faktör (GM-CSF)

Eritropoetin (EPO)

Lösemi inhibitör faktör (LIF)

### 4)Transforme edici büyüme faktörleri; TGF- $\alpha$ ; TGF- $\beta$ <sup>113</sup>

### 5)Tümör nekroz faktörleri; TNF- $\alpha$ ; TNF- $\beta$ <sup>113</sup>

### 6)İnterferonlar; IFN- $\alpha$ ; IFN- $\beta$ ; IFN- $\gamma$ <sup>113</sup>

## 2.2.3. İnterlokın-6

İnterlökin-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar.

İnterlökin-6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, birçok işlevi olan bir sitokindir. Dört  $\alpha$ -helikal uzun zincirden oluşmaktadır. Lenfoid ve non-

lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. Sistemik inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan akut faz reaktanları arasında IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve TNF ile IL-1 üretiminin sonucunda salınan bir sitokindir. IL-6 ve reseptörü kromozomal yerleşimi 7p21-14(IL-6) genleriyle kodlanmaktadır. IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir.<sup>115,116</sup> Endotoksinler, IL-1 ve TNF- $\alpha$  IL-6 salınımını başlatırlar. Tip 3 Grup B Streptokok bileşenleri IL-6 düzeyini güçlü bir şekilde arttırlar ve Grup B Streptokok infeksiyonu süresince doku inflamasyonunun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedirler. IL-6'nın akut faz cevabı sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir. IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin uyarıcısıdır. T lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik sistem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-10 üretimi, insan T hücreleri içinde IL-6 ve IL-12 tarafından arttırılmaktadır. IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu da ortaya çıkarılmıştır.<sup>115</sup>

Son çalışmalar IL-6'nın ölümcül infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye de kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir. Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir.<sup>117</sup>

Interlökin-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu C-reaktif protein (CRP), kompleman bileşenleri, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. CRP infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir.

Özetle IL-6; T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz reaktanlarının salınımı ve hematopoez gibi birçok immün ve inflamatuvar reaksiyonda rol oynamaktadır.

#### 2.2.4.Tümör Nekroz Faktör:

TNF, mononükleer fagositer hücrelerce salgılanan TNF sistemik ve bölgesel inflamasyonda rol alan temel sitokinlerden birisidir. TNF'nin aynı reseptöre bağlanan iki farklı formu vardır: TNF- $\alpha$  (kaşektin) ve TNF- $\beta$  (lenfotoksin). İkisi arasındaki en önemli fark kaynaklandıkları hücrelerin farklı olmasıdır. TNF- $\alpha$  monosit/makrofaj ve Kupffer hücrelerinden, TNF- $\beta$  ise aktive T lenfositlerinde yapılır. Bu ikisinin genleri 6. kromozomun kısa kolunda bulunur.

TNF- $\alpha$  direk antiviral etki, immünomodülatör aktivite, virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ile apoptoz ve çok sayıda biyolojik fonksiyonlarla birlikte inflamasyon ve hücrel immün cevapta önemli role sahip olduğu bilinmektedir.<sup>159</sup>

TNF- $\alpha$ 'nın genel sistemik etkileri:

**a.**TNF- $\alpha$ , endojen pirojendir. Ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.

**b.**TNF- $\alpha$ , mononükleer fagosit hücreleri ve damar endotelinden; IL-1 ve IL-6, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezlenmesini uyarır.

**c.**TNF- $\alpha$ , damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

**d.**TNF- $\alpha$ , uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir.

TNF- $\alpha$ , osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorpsiyonunu, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin çoğalmasını uyarır. Aşırı miktarda TNF- $\alpha$  salınımı dolaşım yetmezliği ve yaygın damariçi pıhtılaşma ile ölüme sebep olabilir.<sup>159</sup>

#### 2.2.5 YKL-40 Genel Olarak Biyolojisi ve Fizyolojisi

YKL-40, insan kıkırdak glikoprotein 39 (HCgp39), 38 kDa-heparin bağlayıcı glikoprotein veya kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) olarak da bilinen 40 kDa'luk heparin ve kitin bağlayıcı bir glikoproteindir.<sup>118,119,120</sup> YKL-40 kısaltması; ilk üç N-

terminal amino asit olan, tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) ile birlikte, 40 kDa olan molekül ağırlığı üzerine kurulmuştur.<sup>121</sup> İnsan YKL-40 için CHI3L1 geni, kromozom 1q31-q32 üzerindeki oldukça korunumlu bir bölgede lokalizedir ve YKL-40'ın kristal yapısı tarif edilmiştir.<sup>122</sup> YKL-40, çeşitli türlerden gelen kitinazları içeren glikosil hidrolaz ailesine aittir<sup>123</sup>, YKL-40 enzimatik özelliklere sahip değildir.<sup>118,124,125</sup> YKL-40, in vitro ortamda çeşitli hücreler tarafından salgılanmaktadır ve doğal immün sistemin aktivasyonunda ve hücre dışı matriksin yeniden modellenmesiyle ilişkili olarak hücre süreçlerinde rol almaktadır.<sup>123,126</sup> Bu molekül, monositlerin makrofajlara olgunlaşmasını sağlar ve makrofajların farklılaşmasında geç evre sırasında aktif makrofajlar tarafından salgılanır.<sup>120,127,130</sup> Çalışmalar, CD14+ monositlerin CD14+, CD16+ makrofajlarına farklılaşmasının ve olgunlaşmasının, ardından da CD16+ makrofajlardan YKL-40'ın ekspresyonun meydana geldiğini göstermektedir.<sup>129</sup> YKL-40'ın vasküler hücreler için bir adezyon ve migrasyon faktörü olduğu gösterilmiştir ve farklılaşmış vasküler düz kas hücreleri (VSMC) tarafından eksprese dilidği bilinmektedir.<sup>119,130,131</sup> In vivo YKL-40 protein ekspresyonu insan VSMC'lerinde adventisyel damarlarda<sup>133</sup> ve aterosklerotik plaklarda olduğu gibi iltihaplanma ve ekstrasellüler matrikste yeniden şekillendirme ile farklı dokulardaki makrofajların ve VSMC'lerin alt gruplarında mevcuttur.<sup>126,131,134</sup>

YKL-40'ın fizyolojik fonksiyonuna ve etkisine aracılık eden mekanizmalar hakkındaki bilgiler hala azdır. Normal insan dokularının farklı tiplerine ait immünohistokimyasal çalışmalar, yüksek metabolik aktivite veya çoğalma seviyesi olan hücrelerin özellikle YKL-40 ekspresyonuna sahip olduğunu göstermektedir.<sup>135,136</sup> YKL-40 mRNA ve protein ekspresyonu, tüm germ tabakalarından alınan dokularda bulunur ve insan kas iskelet sisteminin erken gelişimi sırasında, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve doku morfogenezi ile ilişkili görünmektedir.<sup>135</sup> Diğer çalışmalar YKL-40'ın insülin benzeri büyüme faktörüne (IGF-1) benzer bir fonksiyonel konsantrasyon aralığında insana bağlı doku hücrelerinin (fibroblastlar, kondrositler, sinoviyal hücreler) çoğalmasını doz bağımlı bir şekilde uyardığını göstermektedir. Suboptimal konsantrasyonlarda YKL-40 ve IGF-1 sinerjik bir şekilde çalışır.<sup>137,138</sup> Fare çalışmalarında, YKL-40, antijen kaynaklı Thelper 2 yanıtını uyarır ve doku iltihabı ile IL-13 aracılı fibrozisi indüklemektedir. Bu bağlamda, YKL-40 doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunda olduğu gibi antijen sensitizasyonunda ve IgE indüksiyonunda da önemli bir rol oynamaktadır.<sup>139</sup> Fibroblastlarda ve sinoviyal hücrelerde, YKL-40, mitolojik olarak aktive protein kinaz (MAPK) ve fosfoinosid-3

kinaz (PI3K) sinyal yollarının hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz-1 ve 2'nin (ERK1 / ERK2) ve protein kinaz B (AKT)'nin fosforilasyonunun başlatılması yoluyla mitojenik bir etkiye aracılık etmektedir. Hücrelerin mitozu tamamlaması için her iki yolak da gereklidir ve bu yolların aktivasyonu bağ dokusu hücrelerinin büyümesini uyarır.<sup>138</sup> Fibroblastlar ve kondrositlerde YKL-40, TNF- $\alpha$  ve IL-1'in inflamatuvar reaksiyonlarına karşı koyan p38 ve SAPK / JNK MAPK'lerin aktivasyonunu azaltır. Bu, matriks metaloproteinazların (MMP'ler) ve IL-8 konsantrasyonlarının azalmasına neden olur.

Bu bilgiler, YKL-40 ekspresyonunun, bir büyüme faktörü olarak görünen fonksiyonunun yanı sıra, TNF- $\alpha$  ve IL-1 aracılı inflamatuvar cevabın bir anti-inflamatuvar karşıtı olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>138</sup> Sitoplazmik sinyal iletimi yollarının aktivasyonu, YKL-40'ın plazma membranında bir veya birkaç sinyal bileşeniyle etkileşime girdiğini gösterir. Bununla birlikte, spesifik hücre yüzeyi reseptörleri veya potansiyel YKL-40 ligandları belirlenmeye devam etmektedir.

Cinsiyetler arasında serum veya plazma YKL-40 düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.<sup>123</sup> Sağlıklı kişilerde serum YKL-40 konsantrasyonlarında belirgin diüurnal, haftalık veya uzun süreli değişme saptanmamıştır.<sup>140</sup> Benzer şekilde, serum YKL-40 konsantrasyonları fiziksel egzersizden etkilenmez.<sup>140</sup> Diyabet, obezite veya atriyal fibrilasyon<sup>141,142,143,144</sup> olan hastalarda yapılan çalışmalarda YKL-40 ile CRP arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur veya hiç korelasyon görülmemiştir.<sup>141,142,143,144</sup> Belirgin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda YKL-40 ile CRP arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.<sup>145,146</sup> Öncelikle hepatositler tarafından IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlere yanıt olarak salgılanan sistemik bir enflamasyon markerı olan CRP karşısında, YKL-40 lokal olarak üretilir ve salınır. Bununla birlikte, YKL-40 ve IL-6 arasındaki ilişkiyi araştıran tüm çalışmalar, ikisi arasında pozitif bir ilişki bulmuştur.<sup>144,147,148</sup> Dahası, morbid obez olan hastalarda monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1) ve YKL-40 arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur [143]. MCP-1, yağ dokusunda monosit dolaşımı ve makrofaj infiltrasyonu ile ilişkilidir<sup>149</sup> ve aynı zamanda kardiyovasküler ölümün güçlü bir öngördürücüsüdür.<sup>150</sup> YKL-40 düzeyleri, morbid obez hastalarda yükselir, ancak YKL-40 ile makrofaj olgunlaşması ve aktivasyonu arasındaki belirgin bağlantıya karşın, YKL-40 ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki bulunamamıştır.<sup>141,143,151</sup>

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin onayı alındı (14.04.2016 tarihli 2016-108 sayılı). Çalışmaya katılan bireyler, çalışma konusunda bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları istendi.

#### 3.1. Hastalar

Otuzsekiz OHH'li ve 38 sağlıklı çocuk ile araştırmanın yürütülmesi planlandı.Çalışmanın hasta grubu; Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvuran 2-18 yaş arasındaki OHA'lı çocuklardan dahil etme kriterleri göz önüne alınarak seçildi. Çalışmaya dahil edilecek kontrol grubu, aynı tarih aralığında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Genel Çocuk Sağlığı Kliniğine başvuran, fiziksel muayene ve tetkiklerinde herhangi bir problem bulunmayan, sistemik açıdan sağlıklı ve dahil etme kriterlerine uyan, yaş ve cinsiyetleri çalışma grubu ile uygun, 38 çocukdan oluşturuldu.

#### **OHH'li Hastalar için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- 1) >2 yaş <18 yaş arasında OHH'li çocuk hastalar
- 2) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,Çocuk Hematoloji BD da düzenli takip edilen
- 3) Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran
- 4) Çalışma öncesinde son bir ayda damar tıkaçıcı kriz geçirmemiş ve eritrosit transfüzyonu almamış
- 5) Çalışma sırasında bilinen bir enfeksiyon ya da inflamatuvar bir hastalığı olmayan OHH'li hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### **OHH'li Hastalar için Çalışmaya Alınmama Kriterleri:**

- 1) Çalışma öncesinde son bir ayda damar tıkaçıcı kriz geçirmiş ve/veya eritrosit transfüzyonu almış
- 2) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,Çocuk Hematoloji BD da düzenli takipte olmayan
- 3) OHH dışında bilinen başka bir inflamatuvar hastalığı olan

- 4) Çalışma sırasında veya 15 gün öncesinde enfeksiyon varlığı olan OHH'lı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **Kontrol grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

- 1) >2 yaş <18 yaş arasındaki sağlıklı çocuklar
- 2) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Genel Çocuk Sağlığı Kliniğinde düzenli takip edilen sağlıklı çocuklar
- 3) Çalışma sırasında bilinen bir enfeksiyon ya da inflamatuvar bir hastalığı olmayan bireyler

#### **Kontrol grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri;**

- 1) >2 yaş <18 yaş arasında olmayan bireyler
- 2) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Genel Çocuk Sağlığı Kliniğinde düzenli takipte olmayan bireyler
- 3) Çalışma sırasında veya 15 gün öncesinde enfeksiyon varlığı

### **3.2 Gruplar:**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD'da OHH tanısı ile izlenen 22'si (% 57,9) erkek, 16'sı (% 42,1) kız , 2-18 yaş aralığında toplam 38 çocuk çalışmaya dahil edildi.Bir yıllık izlem sonrasında hastaların 18'i damar tıkaçıcı krize (DTK) girdi ve DTK'ya girenlerin 11'i (% 61,1) erkek ,7'si (% 38,9) kızdı.Kontrol grubunu oluşturan 38 çocukdan 25'i(%65,8) erkek,13'ü (%34,2) kızdı.Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplamaları şu şekilde yapıldı;

**Grup 1:**Durağan dönem OHH'lı bireyler (n=38)

**Grup 2:** Krize giren OHH'lı bireyler (n=18)

**Grup 3:** Kontrol grubu (n=38)

Çalışmaya dahil edilen bütün OHH'lı bireylerin; öykü ve fizik muayeneleri değerlendirildikten sonra yıllık transfüzyon ve DTK sıklığı, ilk DTK yaşı,geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ve avasküler nekroz öyküsü , şelasyon ve hidroksiüre tedavisi alımı sorgulandı.Hastalardan durağan dönemdeyken tam kan sayımı, CRP , IL-6 , TNF- $\alpha$  , YKL-40 için 5ml kan örnekleri alındı



-20C'de çalışma tamamlanıncaya kadar kan örnekleri saklandı ve hastalar bir yıl boyunca izlendi. İzlem süresince DTK'ya giren hastalardan(n=18) DTK'nın ilk 12 saatinde aynı tetkikler için 5ml kan örnekleri alındı ve saklandı. Benzer olarak kontrol grubunu oluşturan (n=38)sağlıklı çocuklardan da tam kan sayımı, CRP , YKL-40 için 5ml kan örnekleri alındı ve saklandı.

### **3.3 Biyokimyasal yöntem:**

Kontrol ve hasta gruplarına ait venöz kanlar CRP, TNF-alfa, IL-6 ve YKL-40 analizleri için içeriksiz biyokimya tüplerine ve hemoglobin ölçümü için EDTA'lı tüplere alınarak Mersin Üniversitesi, Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına getirildi. İçeriksiz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri alındıktan 15 dakika sonra 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi, serumu ayrıldı ve alikotlandı. TNF-alfa, IL-6 ve YKL-40 analizleri için serumlar, analiz gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Serum örneklerinin alınmasını takip eden bir saat içerisinde CRP düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem ile Cobas Integra 800 cihazı (Roche Diagnostics Mannheim, GmbH) ile çalışıldı. Hemoglobin ölçümleri EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden aynı gün Sysmex XN-1000 cihazında impedans yöntemi ile değerlendirildi. Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -20 derecede muhafaza edilmiş olan serum örnekleri çalışma günü, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi.

Bu çalışmada TNF-alfa düzeyleri TNF-@EASIA (REF:KAP1751,LOT:17110) IL-6,IL-6 EASIA(REF:KAP1261,LOT:170701/A)veYKL40(REF:DZE201122064,LOT:201703)Elisa kitleri kullanılarak, üretici firmanın önerdiği protokole uygun olarak, ELISA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanılarak çalışıldı. Her bir analiz için konsantrasyonları bilenen standartlara karşılık gelen optik yoğunluk (OD) değerleri kullanılarak çizilen grafiklerin eğri ve denklemi kullanılarak her bir örneğin TNF-alfa, IL-6 ve YKL-40 konsantrasyonu hesaplandı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline göre

ortalama±standart sapma ya da ortanca değer (yüzdeler) cinsinden özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve dağılım varsayımı sağlanmadığından sürekli değişkenler medyan [min.-max.] şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak değerlendirilmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki Kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmasında dağılım varsayımı sağlanmadığından Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farklılığın kaynağını bulmak için post hoc testlerden dunn testi, iki grup karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. İki'den fazla bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Friedman testi kullanılmıştır. İki sürekli ölçüm arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Analizler MedCalc v.12.3.0 programları ile yapılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen (Grup1) 22 erkek, 16 kız toplam 38 hastanın yaş ortalaması  $12,66 \pm 4,219$  (yaş aralığı:1-17 yıl) idi. Kontrol grubunu oluşturan (Grup3) 25 erkek,13 kız toplam 38 bireyin yaş ortalaması ise  $11,84 \pm 2,27$  (yaş aralığı:1-17 yıl) idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 5:** OHH'lı bireylerin ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 3		p
		Ort±SS	Medyan(Min-Max)	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	
Yaş		12,66±4,21	14(1-17)	11,84±4,22	12,50(1-17)	0,402
Cinsiyet	K	16(%42,1)		13(%34,2)		0,479
	E	22(%57,9)		25(%65,8)		

#### OHH'lı Bireylerin Demografik ve Klinik Bulguları:

Orak hücre hastalıklı bireylerin 30'u (%78,9)HbSS, 8'i (%22,1)HbSB idi. Hasta grubunda 34 hasta (%89,4) hidroksiüre, 4 hasta (%10,6) hidroksiüre ve deferasiroks

tedavisini en az 1 yıldır almaktaydı. 9 hastada (%23,7) kronik transfüzyon öyküsü mevcuttu.

Orak Hücre Hastalıklı bireylerin ilk ağırlı kriz geçirme yaşı ortalaması 36,04±42,70 ay idi. Son bir yıl içinde 9 (%23,7) hasta DTK geçirmezken, 1-5 arası DTK geçiren 25 (%65,8) hasta, 5 ve üzeri DTK geçiren hasta sayısı ise 4(%10,5)'dü. Hastaların 12'sinde (%34,2) AGS, 6'sında (%15,7) splenik sekestrasyon krizi, 8'inde (%21,1) inme geçirme, 6 (%15,8) hastada ise AVN öyküsü mevcuttu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6:** OHH'lı bireylerin demografik ve klinik özellikleri

<b>Hasta Sayısı (n=38)</b>	
<b>Yaş Ortalaması</b>	12,66±4,21 (yaş aralığı:1-17 yıl)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	22(%57,9)
Kız	16(%42,1)
<b>Genotip</b>	
Hb SS	30(%78,9)
Hb SB	8(%22,1)
<b>İlk DTK Geçirme Yaş Ortalaması</b>	36,04±42,70 ay
<b>Son bir yıldaki DTK Sıklığı</b>	
0	9(%23,7)
1-5	25(%65,8)
>5	4(%10,5)
<b>İlaç Kullanımı Öyküsü</b>	
hidroksiüre	34(%89,4)
Hidroksiüre + Deferasiroks	4(%10,6)
<b>Kronik Transfüzyon</b>	
Var	9(%23,7)
Yok	29(%76,3)
<b>Akut Göğüs Sendromu</b>	
Geçiren	12(%34,2)
Geçirmeyen	24(%65,8)
<b>Splenik Sekestrasyon Krizi</b>	
Geçiren	6(%15,7)

Geçirmeyen	32(%84,3)
<b>İnme</b>	
Geçiren	8(%21,1)
Geçirmeyen	30(78,9)
<b>Avasküler Nekroz</b>	
Var	6(%15,8)
Yok	32(%84,2)

Durağan dönemdeki OHH'lı bireylerin (n=38)(Grup 1) bir yıllık izleminde 18 hasta DTK'ya girdi (Grup 2). DTK ile başvuran 18 OHH'lı bireyin 12'si (%66,6) ağrılı kriz, 5'i (%27,7)AGS ,1'i (%5,5) splenik sekestrasyon kriziyle başvurdu.

**Grup 1 ve Grup 3 hastalarının BK,CRP ve YKL-40 değerleri açısından karşılaştırılması:**

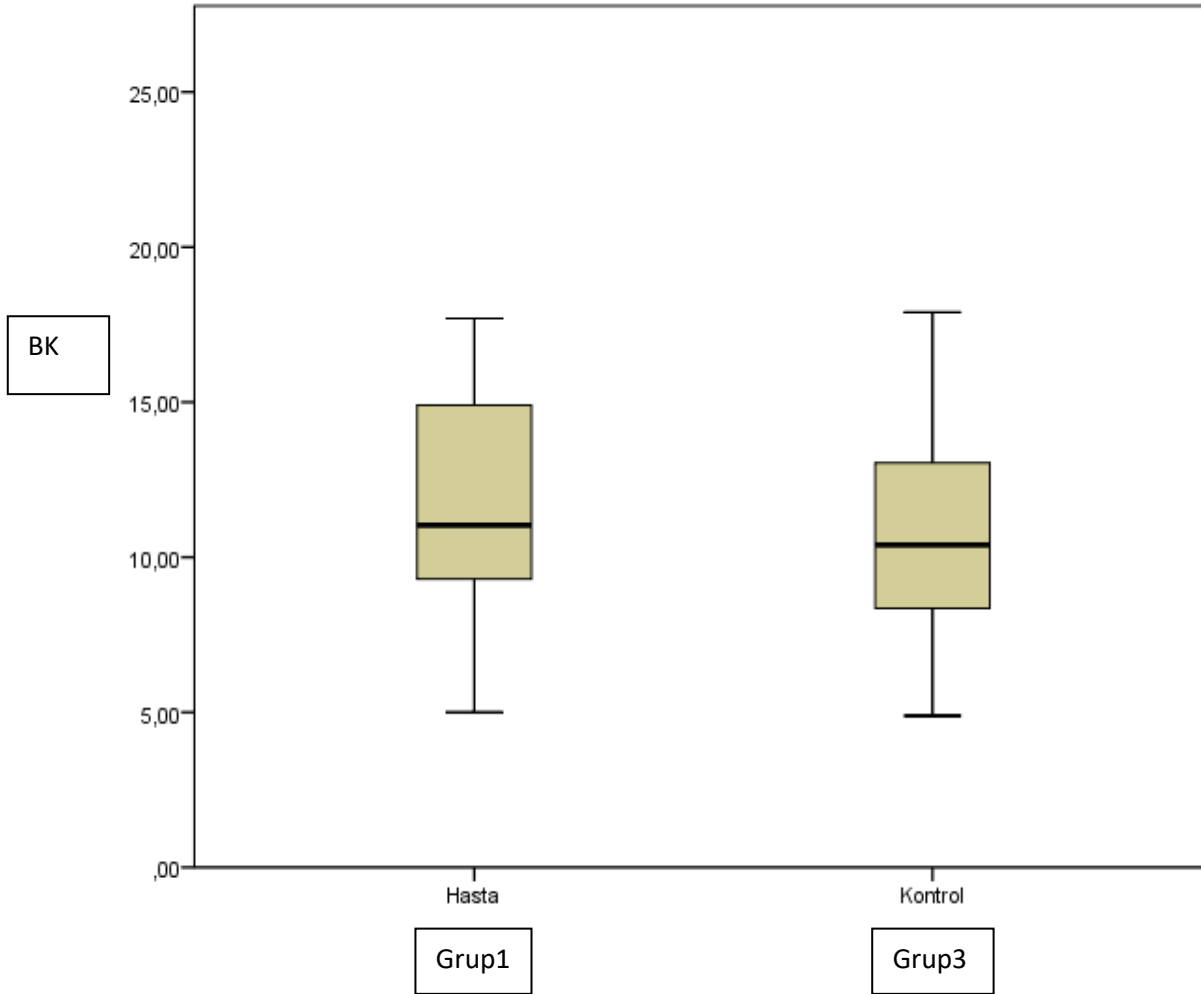
Grup 1'deki hastaların ortalama BK değeri 11,771µ/dL(5-17,70 µ/dL) Grup 3'de ise 10,839 µ/dL (4,89-24,59 µ/dL) bulundu. Her iki grup ortalama BK değeri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p=0,1354), (Tablo 7) (Şekil 11).

Serum CRP değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; Grup 1 'in ortalama serum CRP düzeyi (5,471 mg/L; 0,5-26 mg/L), Grup 3' e (3,812 mg/L; 0-77,10 mg/L) göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (p=0,0001), (Tablo 7) (Şekil 12).

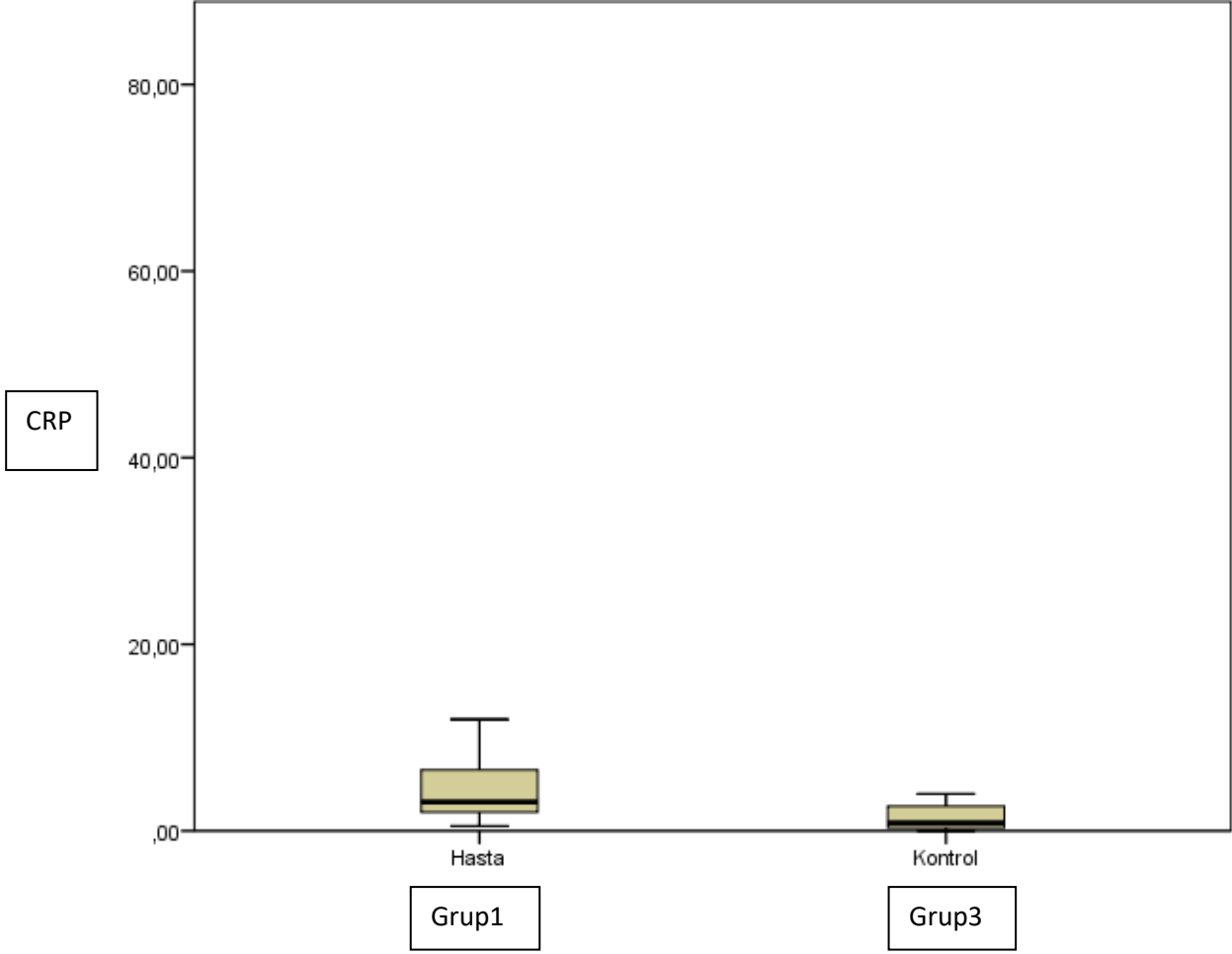
Gruplar serum YKL-40 değeri açısından karşılaştırıldığında Grup 1 'in ortalama YKL-40 değerleri 80,492 ng/ml (9,67-195,27 ng/ml), Grup 3'ün 67,496 ng/ml (6,17-198,70 ng/ml) bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,0514), (Tablo 7) (Şekil 13).

**Tablo 7 :** Grup1 ve Grup3 'ün BK,CRP ve YKL-40 değerleri açısından karşılaştırılması

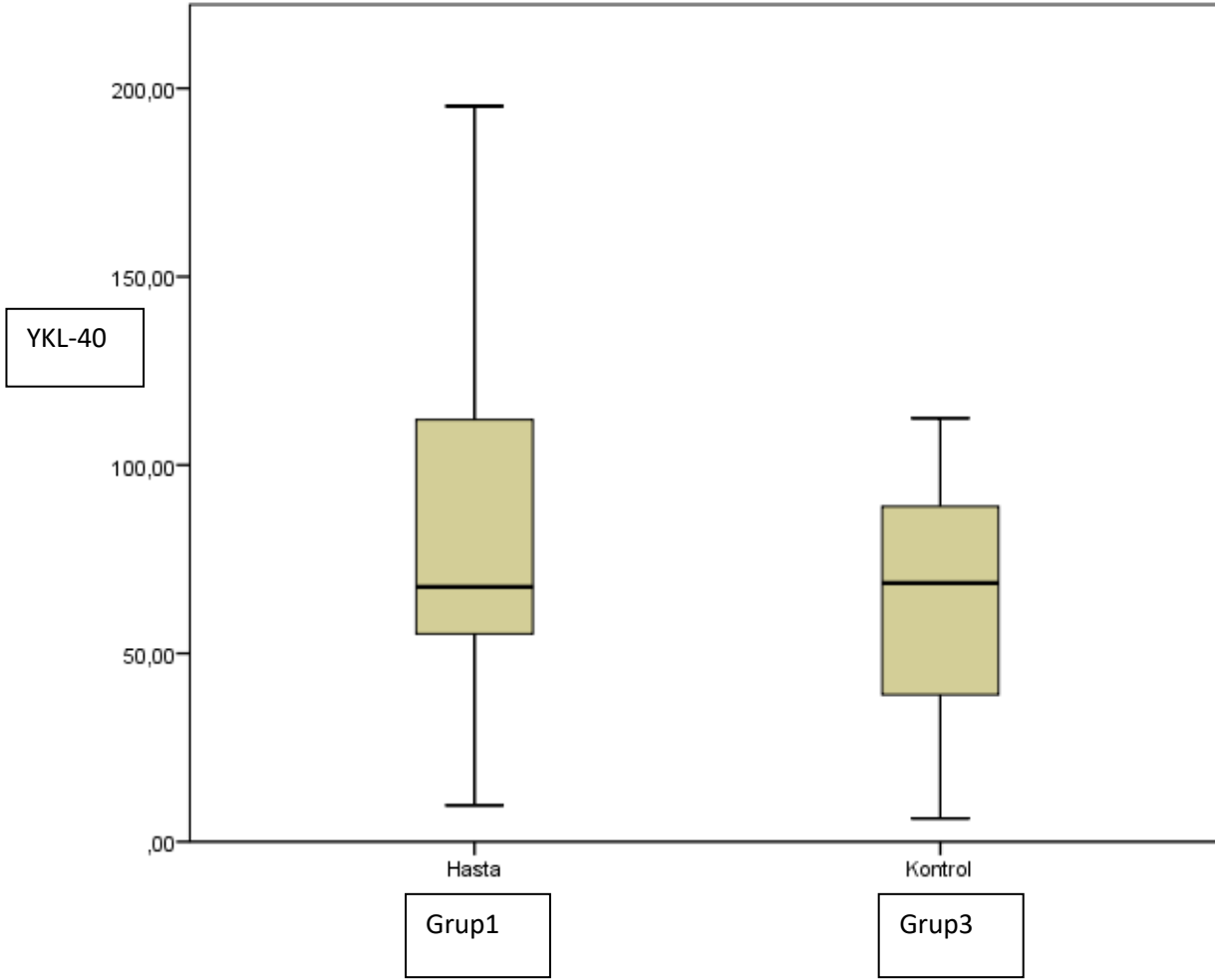
	Grup 1 (n=38)		Grup 3 (n=38)		P
	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	
<b>BK (µ/dL)</b>	11,7711±3,35357	11,0350(5-17,70)	10,8392±3,94385	10,3950(4,89-24,59)	0,1354
<b>CRP (mg/L)</b>	5,4716±6,14170	3,1(0,5-26)	3,8121±12,41375	0,9450 (0-77,10)	<b>0,0001</b>
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	80,4921±40,19863	67,655 (9,67-195,27)	67,4963±36,16980	68,66(6,17-198,70)	<b>0,0514</b>



**Şekil 11.** Grup1 ve Grup3 'ün BK değerleri açısından karşılaştırılması



**Şekil 12** Grup1 ve Grup3 'ün CRP değerleri açısından karşılaştırılması



Şekil 13 Grup1 ve Grup3 'ün YKL-40 değerleri açısından karşılaştırılması

**Grup 2'deki hastaların (n=18) DTK'ya girmeden önceki (durağan dönemdeki) ve DTK'ya girdikleri dönemdeki BK, IL-6, TNF- $\alpha$  ve YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması:**

Grup 2'deki hastaların durağan dönemdeki ortalama BK değerleri 11,429  $\mu$ /dL(6,16-17,70  $\mu$ /dL) DTK döneminde ise 15,044  $\mu$ /dL( 5,50-41,88  $\mu$ /dL) bulundu. Durağan dönemden DTK dönemine girdiklerinde ortalama BK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseldiği tespit edildi ( $p=0,0279$ ), (Tablo 8).

Grup 2'nin serum CRP değerleri durağan ve DTK döneminde karşılaştırıldığında; DTK döneminde ortalama serum CRP düzeyi (54,647 mg/L; 1,82-329,11 mg/L), durağan döneme (7,115 mg/L ; 1,33-26mg/L) göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ( $p=0,0170$ ), (Tablo 8).

IL-6 değerleri bakımından hastalar karşılaştırıldığında DTK dönemi ortalama IL-6 değeri (251,762 pg/ml; 3,412-2467,507pg/ml) durağan döneme (17,227 pg/ml; 2,237-195,27 pg/ml) göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p=0,0479$ ), (Tablo 8).

Benzer şekilde ortalama TNF- $\alpha$  değeri bakımından karşılaştırıldıklarında Grup 2'nin durağan dönemi (23,725 pg/ml; 7,077-66,146 pg/ml) ile DTK dönemi (118,0828 pg/ml; 12,106-496,581 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0148$ ), (Tablo 8).

Serum YKL-40 değeri açısından karşılaştırıldığında Grup 2 'nin durağan döneminde ortalama YKL-40 değeri 82,9372 ng/ml (35,60-154,08ng/ml), DTK döneminde 95,898 ng/ml (43,27-246,42 ng/ml) bulundu ve her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p=0,1913$ ), (Tablo 8).

**Tablo 8 :** Grup 2'deki hastaların durağan ve DTK dönemlerindeki BK,CRP,YKL-40,IL-6,TNF $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması:

	Grup 2 (n=18)				P
	Stabil		Kriz		
	Ort $\pm$ SS	Medyan(Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Medyan(Min-Max)	
BK ( $\mu$ /dL)	11,429 $\pm$ 3,228	(6,16-17,70)	15,0444	(5,50-41,88)	<b>0,0279</b>
CRP (mg/L)	7,115 $\pm$ 7,959	(1,33-26)	54,6472	(1,82-329,11)	<b>0,0170</b>
YKL-40 (ng/ml)	82,937 $\pm$ 37,857	(35,60-154,08)	95,8983	(43,27-246,42)	0,1913
IL-6 (pg/ml)	17,227 $\pm$ 26,237	(2,531-110,017)	251,762	(3,412-2467,507)	<b>0,0479</b>
TNF $\alpha$ (pg/mL)	23,725 $\pm$ 15,678	(7,077-66,146)	118,082	(12,106-496,581)	<b>0,0148</b>



**Tüm gruplarda BK, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  ve YKL-40 düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi:**

Grup 1 'deki hastaların BK, CRP, YKL-40, IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasındaki çapraz korelasyon değerlendirilmesinde; BK ile YKL-40 arasında, TNF- $\alpha$  ile IL-6 arasında anlamlı oranda pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Grup 3'deki hastaların BK, CRP, YKL-40 değerlerinin çapraz korelasyon değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Grup 1'deki hastaların serum YKL-40 düzeylerinin klinik bulgular ile ilişkisi:**

Grup 1'deki hastaların serum YKL-40 düzeyi ile kronik transfüzyon, hidroksiüre ve deferasiroks kullanımı, yıllık ağrılı kriz sıklığı, inme ve AVN öyküsü ile anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Grup1 hastalarının; ilaç kullanım öyküsü, kronik transfüzyon, akut damar tıkaçıcı kriz sıklığı ve inme öyküsü ile YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	YKL-40		P değeri
	Ort $\pm$ SS	Medyan(Min-Max)	
<b>Kullandığı ilaç</b>			
-Hidroksiüre	81,688 $\pm$ 42,261	68,51 (9,67-195,27)	0,617
-Hidroksiüre + deferasiroks	84,66 $\pm$ 29,885	79,65 (55,41-123,93)	
<b>Kronik transfüzyon</b>			
-Var	87,037 $\pm$ 36,704	71,59 (36,29-137,82)	0,583
-Yok	78,460 $\pm$ 41,621	66,42 (45,35-60,67)	
<b>Damar tıkaçıcı kriz sıklığı</b>			
-0	66,767 $\pm$ 27,615	60,67(36,80-198,70)	0,312
-1-5	87,744 $\pm$ 44,860	76,890(9,67-195,27)	
->5	72,5 $\pm$ 22,696	66,42(35,60-83,59)	
<b>İnme öyküsü</b>			
-Var	95,605 $\pm$ 36,169	68,66(35,60-195,27)	0,118
-Yok	76,462 $\pm$ 35,318	65,79(9,67-154,08)	
<b>Avasküler Nekroz öyküsü</b>			
-Var	100,656 $\pm$ 36,765	91,805(66,42-149,58)	0,085
-Yok	76,711 $\pm$ 40,214	63,815 (9,67-195,27)	

## 5.TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı beta globülin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asit yerine valin geçmesi sonucu HbS meydana gelmesi ile karakterize kalıtsal bir kan hastalığıdır. HbS' in deoksijenasyon sonrası rijit, hücre içi çözünmeyen polimerler haline gelmesi, eritrositleri etkileyerek hastalığın karakteristik özelliği olan orak şeklini almasına neden olmaktadır. Oraklaşan eritrositler DTK ve hastalığa bağlı diğer yan etkilerin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır.<sup>1</sup>

Orak hücre hastalığının moleküler yapısı oldukça iyi tanımlanmasına rağmen, DTK'nın karmaşık mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DTK'in çok basamaklı, eritrosit dışında bir çok kan hücresinin de aktif olarak katıldığı, özellikle inflamatuvar uyarı ile birlikte lökositlerin damar endoteline adezyonunun önemli rol oynadığı karmaşık bir durum olduğu ileri sürülmektedir.<sup>105</sup>

Orak hücre hastalığında inflamasyonu gösteren en temel belirteçler BK ve CRP yüksekliğidir. Yapılan çalışmalarda hastaların hem durağan hem de kriz döneminde BK ve CRP düzeylerinin arttığı, hatta bu artışın, hastalığın prognozu ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir.<sup>155</sup>

Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak durağan dönemdeki OHH'larda serum CRP düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptarken, beklenenin aksine bu farklılığı BK düzeyinde göremedik. Buna karşın hastalar DTK'ya girdikleri dönemde hem BK ve hem de CRP düzeylerinin durağan dönemdeki hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığını gözlemledik. Bu bulgular OHH'nın inflamatuvar bir hastalık olduğunu, inflamasyonun DTK sırasında daha belirgin olduğunu en basit bir şekilde göstermektedir.

İnflamasyon, damar endoteline hücre yapışması ve endotel hasarı OHH' da görülen damar tıkanıklığının en önemli nedenleridir. Orak hücre hastalarında aktive endotel hücreleri aşırı pro-enflamatuvar sitokin salgılamaktadır. Dolayısıyla DTK başlaması, gelişmesi ve immün yanıtın oluşumunda sitokinler rol oynamaktadır.<sup>166</sup> Araştırmalar, OHH olan çocuklarda sitokin düzeylerinin, DTK durumunda ve durağan dönemde sağlıklı çocuklardan yüksek olduğu göstermektedir.<sup>161,162</sup>

Yapılan alışmalar DTK dışında da OHH'lı çocuklarda sitokin seviyesinin normal sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>161,162</sup>

Pathare ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada; 26 durağan dönemde, 34 DTK anında toplam 60 OHH'lı ocuk ile 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmada IL-6, IL-1β ve IFN-γ değerlerinin durağan dönemdeki OHH'lı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, kriz durumunda ise IL-6 ve IL-8'in kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığı saptanmıştır.<sup>160</sup>

Bolanle ve ark.'nın 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; DTK olan 27 ve olmayan 27 OHH'lı ocuk ile sağlıklı çocuklar, lökosit, nötrofil yüzdesi ve sitokin düzeyleri yönünden karşılaştırmış ve sonuçta krizi olan ve olmayan OHH'lı çocuklarda bakılan parametrelerin sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>163</sup>

İkiyüz otuz yedi OHH hastası ve 43 kontrol birey ile yapılan bir diğer çalışmada ise IL-8, IL-6, IFN-γ ve TNF-α düzeylerinin OHH'da kontrol grubuna göre arttığı gözlemlenmiştir.<sup>164</sup>

Michaels ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ağrılı krizde substans P ve IL-8 düzeylerinin belirgin olarak arttığı, ancak TNF-α düzeyinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir.<sup>165</sup>

Benzer olarak yapılan bir başka çalışmada, ağrılı krizde endotelin-1 ve PGE<sub>2</sub> düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 düzeylerinde ise artış olmadığı saptanmıştır.<sup>2</sup>

Orak hücre hastalarında kan sitokin düzeylerinin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda kontrol grubumuzun serum IL-6 ve TNF-α düzeyini bakamadığımız için hasta grumuzla karşılaştırma yapamadık. Buna karşın serum IL-6 ve TNF-α düzeylerini durağan ve DTK'ya giren hastalarda karşılaştırdığımızda, literatürle uyumlu olarak DTK döneminde bu inflamatuvar sitokin düzeylerinin belirgin olarak arttığını tespit ettik (p>0.05). Bu sonuçla birlikte özellikle ağrılı krizler sırasında inflamasyonun aktive olduğunu bir kez daha gösterdik.

Daha nce OHH patogenezinde inflamasyonun rolünü aydınlatmak amacıyla pek çok çalışma yürütülmüş ve yapılan bu çalışmalarda OHH patogenezinde

sitokinlerin ve bir çok inflamatuvar aracılarn rol oynadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmaların yanı sıra her geçen gün OHH'daki inflamasyonun etiopatogeneizde rol alabileceği düşünölen yeni belirteçler araştırılmaktadır. Çalışmamızda, son zamanlarda bazı inflamatuvar hastalıklarda araştırılan ve inflamatuvar bir belirteç olabileceği düşünölen YKL-40'ın, OHH'nın durağan ve DTK dönemlerinde serum düzeyini ve diğeri inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

YKL-40, 40 kDa ağırlığında bir plasma glikoproteini olup memeli kitinaz benzeri protein olarak adlandırılmaktadır. Bu protein nötrofiller, aktive edilmiş makrofajlar, vasköler düz kas hücreleri tarafından salgılanırken,<sup>8</sup> İnflamasyon , hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozise karşı koruma ve anjiogenezde rol aldığı düşünölmektedir.<sup>9</sup> YKL-40 vasköler düz kas, kanser hücreleri ve artritlik kondrositler gibi farklı dokulardaki inflamasyon ile aktive olan makrofaj ve nötrofillerden sekrete edilirken, CRP gibi hastalığa spesifik bir belirteç olmadığı bildirilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda; serum YKL40 düzeyinin akciğeri ve karaciğeri fibrozisi, osteoartrit ve alzheimer hastalığında yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Ayrıca, serum YKL-40 proteininin myokard infaktüsü, olan hastalarda aterosklerotik damar duvarı içinde lipid yüklü makrofajlar tarafından salgılandığı ve artmış düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup>

YKL-40 ile sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda ise; bu protein düzeyinin cinsiyetler arasında farklı olmadığı, sağlıklı kişilerde serum YKL-40 konsantrasyonlarında belirgin diürnal, haftalık veya uzun süreli değışme saptandığı ve YKL-40 konsantrasyonunun fiziksel egzersizden etkilenmediği bildirilmiştir.<sup>140</sup>

Fizyolojik fonksiyon ve YKL-40'ın etkisine aracılık eden mekanizmalar hakkındaki bilgiler hala azdır. Normal insan dokularının farklı tiplerine ait immünohistokimyasal çalışmalar, yüksek metabolik aktivite ve / veya çoğalma seviyesi olan hücrelerin özellikle YKL-40 ekspresyonuna sahip olduğunu göstermektedir.<sup>135,136</sup> YKL-40 mRNA ve protein ekspresyonu, tüm germ tabakalarından alınan dokularda bulunur ve insan kas iskelet sisteminin erken gelişimi sırasında, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve doku morfogenezi ile ilişkili görünmektedir.<sup>135</sup> Diğeri çalışmalar YKL-40'ın insölin benzeri büyüme faktörüne (IGF-1) benzer bir fonksiyonel konsantrasyon aralığında insana bağlı doku hücrelerinin (fibroblastlar, kondrositler, sinoviyal hücreler) çoğalmasını doz bağımlı bir şekilde

uyardığını göstermektedir. Suboptimal konsantrasyonlarda YKL-40 ve IGF-1 sinerjik bir şekilde çalışır.<sup>137,138</sup>

Yapılan fare çalışmalarında, YKL-40'ın antijen kaynaklı Th 2 yanıtını uyardığı ve doku iltihabı ile IL-13 aracılı fibrozisi indüklediği gösterilmiş ve YKL-40'ın doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunda olduğu gibi antijen sensitizasyonunda ve IgE indüksiyonunda da önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.<sup>139</sup>

Yapılan bir diğer çalışmada da, YKL-40 ekspresyonunun, büyüme faktörü olarak görünen fonksiyonunun yanı sıra, TNFa ve IL-1 aracılı inflamatuvar cevabın, anti-inflamatuvar karşıtı olduğu gösterilmiştir..<sup>138</sup>

Çalışmamızda serum YKL-40 düzeyini durağan dönem OHH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptadık ( $p<0.05$ ). Benzer olarak OHH'ların DTK'ya girdikleri dönemde durağan döneme göre serum YKL-40 düzeyini artırdığını, ancak bu farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik ( $p>0.05$ ). Bu sonuç, YKL-40'ın özellikle kronik inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu düşündürmekle birlikte, akut inflamasyondan da etkilenebildiğini göstermektedir. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık görememiş olabileceğimizi ve yapılacak daha geniş katımlı çalışmalarla, bu sonucun tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

YKL-40'ın bir diğer inflamatuvar belirteç olan CRP ile korelasyonu, diyabet, obezite, atriyal fibrilasyon<sup>141,142,143,144</sup> gibi hastalıklarda araştırılmış ve yapılan çalışmalarda YKL-40 ile CRP arasında zayıf yada hiç korelasyon saptanmamıştır.<sup>141,142,143,144</sup> Buna karşın belirgin koroner arter hastalığı olan hastalarda YKL-40 ile CRP arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.<sup>145,146</sup> Biz de çalışmamızda durağan ve stabil dönem hastalarda serum YKL-40 düzeyi ile CRP düzeyi arasında korelasyon saptayamadık.

Öncelikle hepatositler tarafından IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlere yanıt olarak salgılanan sistemik bir inflamasyon markeri olan CRP karşısında, YKL-40 lokal olarak üretilir ve salınır. Bununla birlikte, YKL-40 ve IL-6 arasındaki ilişkiyi araştıran tüm çalışmalar, ikisi arasında pozitif bir ilişki bulmuştur.<sup>144,147,148</sup> Çalışmamızda, literatürün aksine serum YKL-40 düzeyi ile IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptayamadık. Bu sonucun hasta sayımız az olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda inflamatuvar bir hastalık olan OHH'da, serum YKL-40 düzeyini araştırdık ve durağan dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptadık.

Bu sonuç YKL-40 düzeyinin OHH'da da diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında hastalar durağan ve DTK dönemi olarak karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyi arasında fark saptanmamış ve bu sonuçla birlikte YKL-40'ın OHH'da özellikle kronik inflamasyonu gösteren bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha önce literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmazken çalışmamız literatüre önemli katkıda bulunacaktır. Ayrıca bu konuda yapılacak daha geniş vaka örnekleri ile yapılacak çalışmalarla, OHH'da, özellikle kronik inflamasyonu değerlendirmede yeni bir belirteç olarak YKL-40 düzeyi kullanılması düşünülebilecektir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD tarafından OHH tanısı ile izlenen, yaşları 2-18 yaş arasında değişen 38 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri benzer 38 birey kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi.

- 1) Çalışmaya dahil edilen 22 erkek, 16 kız toplam 38 hastanın yaş ortalaması  $12,66 \pm 4,219$  (yaş aralığı:1-17 yıl) idi. Kontrol grubunu oluşturan 25 erkek,13 kız toplam 38 bireyin yaş ortalaması ise  $11,84 \pm 2,27$  (yaş aralığı:1-17 yıl) idi.
- 2) Orak hücre hastalıklı bireylerin 30'u (%78,9)HbSS, 8'i (%22,1)HbSB idi.
- 3) Hasta grubunda 34 hasta (%89,4) hidroksiüre, 4 hasta (%10,6) hidroksiüre ve deferasiroks tedavisini en az 1 yıldır almaktaydı.
- 4) Orak Hücre Hastalıklı bireylerin ilk ağırlı kriz geçirme yaşı ortalaması  $36,04 \pm 4,27$  ay idi.
- 5) Son bir yıl içinde 9 (%23,7) hasta hiç ağırlı kriz geçirmezken, 1-5 arası kriz geçiren 25 (%65,8) hasta, 5 ve üzeri ağırlı kriz geçiren hasta sayısı ise 4(%10,5)' dü.
- 6) 9 hastada (%23,7) kronik transfüzyon öyküsü mevcuttu.
- 7) Hastaların 12'sinde (%34,2) AGS, 6'sında (%15,7) splenik sekestrasyon krizi, 8'inde (%21,1) inme geçirme, 6 (%15,8) hastada ise AVN öyküsü mevcuttu.
- 8) Grup 1'deki hastaların ortalama BK değeri  $11,771 \mu\text{dL}$ (5-17,70  $\mu\text{dL}$ ), Grup 3'de ise  $10,839 \mu\text{dL}$  (4,89-24,59  $\mu\text{dL}$ ) bulundu. Her iki grup ortalama BK değeri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p=0,1354$ ).
- 9) Serum CRP değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; Grup 1 'in ortalama serum CRP düzeyi (5,471 mg/L; 0,5-26 mg/L), Grup 3' e (3,812 mg/L; 0-77,10 mg/L) göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ( $p=0,0001$ Grup1 hastalarının DTK'ya girdiğinde YKL-40 değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmediği tespit edildi ( $p=0,0001$ ).

- 10) Gruplar serum YKL-40 değeri açısından karşılaştırıldığında Grup 1 'in ortalama YKL-40 değerleri 80,492 ng/ml (9,67-195,27 ng/ml), Grup 3'ün 67,496 ng/ml (6,17-198,70 ng/ml) bulundu ve her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,0514$ ).
- 11) Grup 2'deki hastaların durağan dönemdeki ortalama BK değerleri 11,429  $\mu$ /dL(6,16-17,70  $\mu$ /dL) DTK döneminde ise 15,044  $\mu$ /dL( 5,50-41,88  $\mu$ /dL) bulundu. Durağan dönemden DTK döneminde girdiklerinde ortalama BK değerlerinin istatikselsel olarak anlamlı oranda yükseldiği tespit edildi ( $p=0,0279$ ).
- 12) Grup 2'nin serum CRP değerleri durağan ve DTK döneminde karşılaştırıldığında; DTK döneminde ortalama serum CRP düzeyi (54,647 mg/L; 1,82-329,11 mg/L), durağan döneme (7,115 mg/L; 1,33-26mg/L) göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ( $p=0,0170$ ).
- 13) IL-6 değerleri bakımından Grup 2'deki hastalar karşılaştırıldığında DTK dönemi ortalama IL-6 değeri (251,762 pg/ml; 3,412-2467,507pg/ml) durağan döneme (17,227 pg/ml; 2,237-195,27 pg/ml) göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p=0,0479$ ).
- 14) TNF- $\alpha$  değeri bakımından karşılaştırıldıklarında Grup 2'nin durağan dönemi (23,725 pg/ml; 7,077-66,146 pg/ml) ile DTK dönemi (118,0828 pg/ml; 12,106-496,581 pg/ml) arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,0148$ ).
- 15) Serum YKL-40 değeri açısından karşılaştırıldığında Grup 2 'nin durağan döneminde ortalama YKL-40 değeri 82,9372 ng/ml (35,60-154,08ng/ml), DTK döneminde 95,898 ng/ml (43,27-246,42 ng/ml) bulundu ve her iki dönem arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p=0,1913$ ).
- 16) Grup1 'deki hastaların BK, CRP, YKL-40, IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasındaki çapraz korelasyon değerlendirilmesinde; BK ile YKL-40 arasında, TNF- $\alpha$  ile IL-6 arasında anlamlı oranda pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).
- 17) Grup3'deki hastaların BK,RP,KL-40 değerlerinin çapraz korelasyon değerlendirmesinde istatikselsel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı bulunamadı ( $p>0,05$ ).
- 18) Grup 1'deki hastaların serum YKL-40 düzeyi ile kronik transfüzyon, hidroksiüre ve deferarsiroks kullanımı, yıllık ağrılı kriz sıklığı, inme ve AVN öyküsü ile anlamlı bir ilişki saptanamadı
- 19) alışmamızda OHH'da, serum YKL-40 düzeyini stabil dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Bu sonuç YKL-40 düzeyinin OHH'da da



diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında hastalar durağan ve DTK dönemi olarak karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyi arasında fark saptanmamış ve bu sonuçla birlikte YKL-40'ın OHH'da özellikle kronik inflamasyonu gösteren bir belirteç olabileceği düşünölmüştür

## 7. Kaynaklar

- [1] Embury SH., "Sickle cell anemia and associate hemoglobinopathies. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition", Philadelphia: WB Saunders Company 893-905, (2000).
- [2] Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, et al. "Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy", J. Leukoc. Biol, 235– 242, (2009).
- [3] Livia EM, Pericles MD, Jussara R, et al. "Up-regulation of NADPH oxidase components and increased production of interferongamma by leukocytes from sickle cell disease patients", American Journal of Hematology, 83:41–45, (2008).
- [4] Nawroyh PP, Bank I, Handley D, et al. "Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to inducerelease of interleukin-1", J Exp Med, 163:1363–1367, (1986).
- [5] Mantovani A, Sozzani A, Vecchi A, et al. "Cytokine activation of endothelialcells: new molecules for an old paradigm", Thromb Haemost, 78:406- 414, (1997).
- [6] Awogu AU. "Leukocyte counts in children with sickle cell anaemia usefulnessof stable state values during infections", West Afr J Med, 19:55–58, (2000).
- [7] Pathare A, Kindi SA, Alnaqdy A, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D. "Cytokine profile of sickle cell disease in Oman", Am J Hematol, 77: 323-328, (2004).

- [8] Filippelli M, Cuppari C, Giacchi V, Lanzafame A, Rotolo N, Garozzo MT, Capizzi A, Musumeci M, Musumeci S, Leonardi S. "Serum and Bal YKL-40 Levels in Different Inflammatory Lung Diseases: an uptodate", J Biol Regul Homeost Agents, Apr-Jun;29(2 Suppl 1):130-6, (2015).
- [9] Julia S Johansen, Nicolai A Schultz & Benny V Jensen "Plasma YKL-40: a Potential New cancer biomarker?", September, Vol.5,No.7, Pages1065-1082, DOI10.2217/fon.09.66 , (2009).
- [10] Quantitative Real-Time PCR Analysis of YKL-40 and Its Comparison with Mammalian Chitinase mRNAs in Normal Human Tissues Using a Single Standard DNA.
- [11] Kucur, Mine; Isman, Ferruh K. ; Karadag, Bilgehan; Vural, Vural A. ; Tavsanoglu, Sedat "Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease Coronary Artery Disease: August - Volume 18 - Issue 5 - pp 391-396, (2007).
- [12] 3. Embury SH. "Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition", Philadelphia WB Saunders Company, 893-905, (2000).
- [13] Canatan D. "Orak Hücre Anemisi" XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, 93-99, (2003).
- [14] Mary EE. "Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine", A Comprehensive Stuy Guide. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 1382-1387, (2000).
- [15] Pearson education, Inc., publishing as Benjamin cummings.
- [16] Beutler E. "Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds.", Harrison's Principles Of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA:McGraw Hill Companies Inc, 645-653, (1998).

- [17] Mary EE. "Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds." Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 1382-1387, (2000).
- [18] Beutler E. "Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds.", Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, 645-653, (1998).
- [19] Stapczynski JS, Martin GA. "Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds.", Current Emergency & Treatment. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc, 788-823, (2004).
- [20] Konotey-Ahulu FI. "The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the "sickle crisis"", Arch Intern Med, 133:611-619, (1974).
- [21] Savitt TL. The second reported case of sickle cell anemia. Va Med Q, 124:84-92, (1997).
- [22] Cook JE, Meyer J. "Severe anemia with remarkable elongated and sickle shaped red blood cells and chronic leg ulcers", Arch Intern Med, 16:644-651, (1915).
- [23] Hahn E, Gillespie E. "Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation", Arch Intern Med, 39:233-254, (1927).
- [24] Diggs L, Bibb J. "The erythrocyte in sickle cell anemia: morphology, size, hemoglobin content, fragility and sedimentation rate", JAMA, 112:695-700, (1939).
- [25] Sherman I. "The sickling phenomenon, with special reference to the

- differentia of sickle cell anemia from the sickle cell trait", Bull John Hopkins Hosp, 67:309-324, (1946).
- [26] Pauling L, Itano HA, Singer SJ. Sickle cell anemia a molecular disease. Science, 110:543-548, (1949).
- [27] Harris JW. "Studies on the destruction of red blood cells. VIII. Molecular orientation in sickle cell hemoglobin solutions", Proc Soc Exp Biol Med, 75:197- 201, (1950).
- [28] Perutz MF, Mitchison JM. "State of haemoglobin in sickle-cell anaemia", Nature, 166:677-679, (1950).
- [29] Ingram VM. "Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin", Nature, 180:326-328, (1957).
- [30] Muirhead H, Perutz MF. "Structure of Haemoglobin. A Three-Dimensional Fourier Synthesis of Reduced Human Hemoglobin at 5.5 Å Resolution", Nature 199:633-638, (1963).
- [31] Johnson FL, Look AT, Gockerman J, et al. "Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia", N Engl J Med, 311:780-783, (1984).
- [32] Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. "Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea", Control Clin Trials, 16:432-446, (1995).
- [33] Tüzmen Ş, Scheter A N. "Genetic Diseases of Hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating Sickle Cell Mutations", Blood Reviews, 15:19-25, (2001).

- [34] Marotta CA, Wilson JT, Forget BJ, et al. "Human  $\beta$  globulin Messenger RNA III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA", Journal of Biological. Chemistry, 252:40-51, (1977).
- [35] Stamatoyannopoulos G, Fessas P. "Observation on hemoglobin 'Pylos'. The hemoglobin Pylos-hemoglobin S combination", Journal of laboratory and clinical medicine, 62:193-200, (1963).
- [36] Canatan D. "Orak Hücre Anemisi", XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 93–99, (2003).
- [37] World Health Organisation. "WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases", WHO. Geneva 94,1, (1996).
- [38] Dover G, Platt O. "Sickle cell disease. Hematology of Infancy and Childhood", Saunders Company, Philadelphia 790- 841, (2003).
- [39] Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. "The history and geography of human genes", New Jersey, USA: Princeton University Pres, 1088, (1994).
- [40] Wodell B, Darlison M. "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators", Bull World Health Organ, 86: 480–87, (2008).
- [41] Lysenko AJ, Semashko IN. "Geography of malaria. A medicogeographic profile of an ancient disease [in Russian]", Moscow, Russia: Academy of Science, 25–146 (1968).
- [42] Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, et al. "The global distribution and population At risk of malaria: past, present, and future", Lancet Infect Dis, 4: 327–36, (2004).
- [43] Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. "Çukurova'da orak hücre anemisi ve talassemii taraması", XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 115, (1991).
- [44] Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M ve ark. "The incidences of and thalasseмии in Cord blood of newborns from Çukurova Province", Med Bull İstanbul Medical

- Faculty 25: 9- 14, (1992).
- [45] Eraslan S. "Beta Talaseminin Moleküler Tanısı", Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye, (2005).
- [46] Eaton WA, Hofrichter J. "Sickle cell hemoglobin polymerization", *Adv Protein Chem*, 40:63-279, (1990).
- [47] Wang W, Lukens JN. "Sickle cell anemia and other sickling syndromes", *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1347-1397,(1999).
- [48] Ballas, Lukens JN. "Sickle cell anemia and other sickling syndromes", *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1347-1397, (1999).
- [49] Canatan D. "Orak Hücre Anemisi", XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 93-99, (2003).
- [50] Mary EE. *Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc*, 1382–1387, (2000).
- [51] Mary EE. "Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc 1382–1387, (2000). Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112:3927-3938, (2008).
- [52] Mankad VN, "Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin, In:Miler R, Baehner RL.", *Blood Disease of Infancy and Childhood Seventh ed*, St Loui, Mosby 415-49, (1995).
- [53] Serjeant, GR. "Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease". *Curr Opin Hemato*, 2:103-10, (1995).
- [54] Turgeon, ML, "The principles of hematology", *Clinical hematology: theory and procedures*, 4<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 171-90, (2005).

- [55] Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, et al. "Clinical presentation of homozygous sickle cell disease", *J Pediatr.*, 106:881-885, (1985).
- [56] Stevens MCG, Padwick M, and Serjeant GR. "Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease", *Clin Pediatr.*, 20:311-317, (1981).
- [57] Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. "Pain in sickle cell disease. Rates risk factors", *N Engl J Med.*, 325:11-16, (1991).
- [58] Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al. "Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course", *Blood*, 89:1787-1792, (1997).
- [59] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. "Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors", *Blood*, 91:288-294, (1998).
- [60] 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 anemia of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia", *J Pediatr.*, 149(5):710-712, (2006).
- [61] 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*, 146:1328-1330, (1992).
- [62] Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. "Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development", *N Engl J Med*, 311:7-12, (1984).



- [63] Armstrong FD, Thompson RJ Jr., Wang W, et al. "Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease", *Pediatrics*, 97:864- 870, (1996).
- [64] 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*, 350:886-895, (2004).
- [65] Savitt TL, Goldberg MF. "Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia. The rest of the story", *JAMA*, 261:266-71, (1989).
- [66] Babalola OE, Wambebe CO. "Ocular morbidity from sickle cell disease in a Nigerian cohort", *Niger Postgrad Med J*, 12:241-4, (2005).
- [67] Popma SE. "Ocular manifestations of sickle hemoglobinopathies", *Clin Eye Vis Care*, 8:111-17, (1996).
- [68] Harlan JB Jr, Goldberg MF. "Management and Therapy of Eye Disorders in Sickle Cell Disease, 2000", <http://sickle.bwh.harvard.edu/eye.html>. (24.04.2008).
- [69] Cohen SB, Fletcher ME, Goldberg MF, et al. "Diagnosis and management of Ocular complications of sickle hemoglobinopathies: Part V.", *Ophthalmic Surg*, 17:369-74, (1986).
- [70] Penman AD, Talbot JF, Chuang EL, et al. "New classification of peripheral retinal vascular changes in sickle cell disease", *Br J Ophthalmol*, 78:681-9, (1994).
- [71] Wang W, Lukens JN. "Sickle cell anemia and other sickling syndromes", *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore:

Williams and Wilkins Company 1347–1397, (1999).

- [72] Türk Hematoloji Derneği. "Orak hücre anemisi tanı ve tedavi kılavuzu;Ulusal Tedavi kılavuzu", VI. Bölüm Türk Hematoloji Derneği. 53-63, (2011).
- [73] Wanko SO, Telen MJ. "Transfusion management in sickle cell disease", Hematol Oncol Clin North Am, 19(5):803-26, (2005).
- [74] Kirkham FJ. "Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease", Nat Clin Pract Neurol, 3(5):264-78, (2007).
- [75] Ünal S. "Orak hücreli anemide komplikasyonlara yaklaşım", 5. Uluslararası talasemi yaz okulu, Antalya, (2008).
- [76] Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. "Bone marrow transplantation for sickle cell disease", N Engl J Med, 335:426-28, (1996).
- [77] Türk Hematoloji Derneği. "Orak Hücre Anemisi Tanı Tedavi Kılavuzu", (2011).
- [78] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT, "Sickle-cell disease", Lancet, 376:2010-31, (2010).
- [79] Redding-Lallinger R, Knoll C, "Sickle cell disease pathophysiology and treatment", Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 36:346-376, (2006).
- [80] Platt O.S. "Sickle cell anemia as an inflammatory disease", J Clin Invest, 106:337-338, (2000).
- [81] Steinberg MH, Mohandas N, "Laboratory values. In: Sickle Cell Disease", Basic Principles and Clinical Practice New York: Raven 469-484, (1994).
- [82] Boggs DR, Hyde F, Srodes C, "An unusual pattern of neutrophil kinetics in sickle cell anemia", Blood, 41:59-65, (1973).
- [83] Granger DN, Korthuis RJ, "Physiologic mechanisms of postischemic Tissue

- injury”, *Annu Rev Physiol*, 311-332, (1995).
- [84] Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ, “Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: Relevance to ischemic heart disease”, *Free Radic Biol Med*, 25:404-433, (1998).
- [85] De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. “Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduce endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines”, *J Clin Invest*, 96:60-68,(1995).
- [86] Kaul DK, Hebbel RP, “Hypoxia/ reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice”, *J Clin Invest*, 106:411-420,(2000).
- [87] Hillery CA, Panepinto JA, “Pathophysiology of stroke in sickle cell disease”, *Microcirculation*, 11:195-208, (2004).
- [88] Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, et al. “Sickle cell disease: the neurological complications”, *Ann Neurol*, 51:543–552, (2002).
- [89] Koshy M, Thomas C, Goodwin J, “Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology)”, *J Assoc Acad Minority Phys*, 1:71-78, (1990).
- [90] Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS, “Sickle cell anemia and central nervous system infarction:Neuropathological study”, *Ann Neurol*, 20:684-690, (1986).
- [91] Solovey A, Gui L, Ramakrishnan S, et al. “Sickle cell anemia as a possible state of enhanced anti-apoptotic tone: survival effect of vascular

- endothelial growth factor on circulating and unanchored endothelial cells”,  
Blood, 93:3824-3830, (1999).
- [92] Perelman N, Selvaraj SK, Batra S, et al. “Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity”, Blood, 102:1506-1514, (2003).
- [93] Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. “Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotyp in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo”, Blood, 93:2627--2636, (1999).
- [94] Preissner KT, Nawroth PP, Kanse SM, “Vascular protease receptors: Integrating haemostasis and endothelial cell functions”, J Pathol, 190:360–372, (2000).
- [95] Silverstein RL. “The vascular endothelium. In: Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates “, JI Gallin and R Snyderman, Eds. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 207-225, (1999).
- [96] Kurantsin-Mills J, Oforu FA, Safa TK, et al. “Plasma factor VII and thrombinantithrombin III levels indicate increased tissue factor activity in sickle cell patients”, Br J Haematol, 81:539-544, (1992).
- [97] Tomer A, Harker LA, Kasey S, et al. “Thrombogenesis in sickle cell disease”, J Lab Clin Med, 137:398-407, (2001).
- [98] Nath KA, Katusic ZS, Gladwin MT, “The perfusion paradox and vascular instability in sickle cell disease”, Microcirculation, 11:179-193, (2004).
- [99] Fiorucci S, Mencarelli A, Meneguzzi A, et al. “NCX-4016 (NO-aspirin) inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in vivo: role

- of nitric oxide”, *Circulation*, 106:3120-3125, (2002).
- [100] Aslan M, Ryan TM, Adler B, et al. “Oxygen radical inhibition of nitric oxidedependent vascular function in sickle cell disease”, *Proc Natl Acad Sci USA* 98:15215-15220, (2001).
- [101] Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. “Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension”, *J Clin Invest*, 111:1201-1209, (2003).
- [102] Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, et al. “Transgenic sickle mice have Vascular inflammation”, *Blood*, 3953-3959, (2003).
- [103] Hebbel RP, Yamada O, Moldow CF, et al. “Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium. Possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease”, *J Clin Invest*, 65:154-160, (1980).
- [104] Hoover R, Rubin R, Wise G, et al. “Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures”, *Blood*, 54:872-877, (1979).
- [105] Brittain, Parise L.V. “Cytokines and plasma factors in sickle cell disease”, *Curr Opin Hematol*, 14:438-443, (2007).
- [106] Bourantas KL, Dalekos GN, Makis A, “Acute phase proteins and interleukins in steady state sickle cell disease”, *Eur J Haematol*, 61:49–54, (1998).
- [107] Awogu AU, “Leukocyte counts in children with sickle cell anaemia usefulness of stable state values during infections”, *West Afr J Med*,

- 19:55–58, (2000).
- [108] Belcher JD, Marker PH, Weber JP, “Activated monocytes in sickle celldisease: Potential role in the activation of vascular endothelium and vasoocclusion”, *Blood*, 96:2451–2459, (2000).
- [109] Roitt I, Brostoff J, Male D, “Immunology”, International Edition: Mosby and WB Saunders, 119-129, (2001).
- [110] Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS, “Cellular and Molecular Immunology”, USA: Saunders Company, 235-269, (2000).
- [111] Kılıçturgay K, “İmmünolojiye Giriş”, 2.Basım. Bursa: Güneş Kitabevi 1-150, (1991).
- [112] Onat T, Emerk K, Sözman E, “İnsan Biyokimyası”, 12:557-569, (2002).
- [113] Güneş H. “Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri”, *Tr. J. Of Biology*, TÜBİTAK 23:283-292, (1999).
- [114] Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., et al. “Interleukins, from 1 to 37, and interferon-  $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3):701-721, (2011).
- [115] Woodroffe MN, Cuzner ML, “Cytokine mRNA expression in inflammatory MS lesions, detection by non-radioactive in situ hybridization”, *Cytokine*, 5(6):583-588, (1993).
- [116] Licinio L, Kling M, Hauser P, “Cytokines and brain function: relevance of interferon  $\alpha$  induced mood and cognitive changes”, *Semin Oncol*, 25:30-38, (1998).
- [117] Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, et al. “Interleukin -1s induction of

tumor necrosis factor -alpha gene expression in human astroglioma cells”,  
J. Neuroimmunol, 36:179 -191, (1992).

- [118] Hakala BE, White C, Recklies AD, “Human cartilage gp-39, a major secretory Product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family”, J Biol Chem, 268:25803-25810, (1993).
- [119] Shackelton LM, Mann DM, Millis AJ “Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of ba group of proteins associated with tissue remodeling”, J Biol Chem, 270:13076-13083, (1995).
- [120] Rehli M, Krause SW, Andreesen R, “ Molecular characterization of the gene For human cartilage gp-39(CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation”, Genomics, 43:221-225, (1997).
- [121] Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD, “ Report of the Ad Hoc Committee on Nomenclature and Standards for Bone Proteins and Growth Factors”, J Bone Miner Res, 1:485-486, (1986).
- [122] Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E, Dijkstra BW, “ Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39”, J Biol Chem, 278:37753-37760, (2003).
- [123] Johansen JS, “ Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer” Dan Med Bull, 53:172- 209, (2006).
- [124] Renkema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers AO Hrebicek M, Aerts JM, “ Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human Cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages”, Eur J

- Biochem, 251:504-509, (1998).
- [125] Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM, "Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages", J Biol Chem, 270:26252-26256, (1995).
- [126] Rathcke CN, Vestergaard H, " YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis", Inflamm Res, 55:221-227, (2006).
- [127] Kirkpatrick RB, Matico RE, McNulty DE, Strickler JE, Rosenberg M, " An abundantly secreted glycoprotein from *Drosophila melanogaster* is related to mammalian secretory proteins produced in rheumatoid tissues and by activated macrophages" Gene, 153:147-154, (1995).
- [128] Krause SW, Rehli M, Kreutz M, Schwarzfischer L, Paulauskis JD, Andreesen R, Differential screening identifies genetic markers of monocyte to macrophage Maturation", J Leukoc Biol, 60:540-545, (1996).
- [129] Baeten D, Boots AM, Steenbakkers PG, Elewaut D, Bos E, Verheijden GF, Berheijden G, Miltenburg AM, Rijnders AW, Veys EM, de Keyser F, Human cartilage gp-39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 43:1233-1243, (2000).
- [130] Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, Krause SW, "Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation", J Biol Chem, 278:44058-44067, (2003).
- [131] Nishikawa KC, Millis AJ, "gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells", Exp Cell Res, 287:79-87, (2003).
- [132] Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ, "Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional



- migration of human umbilical vein endothelial cells”, *Exp Cell Res*, 250:168-173, (1999).
- [133] Johansen JS, Baslund B, Garbarsch C, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I, Price PA: YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant Cell Arteritis”, *Arthritis Rheum*, 42:2624-2630, (1999).
- [134] Boot RG, van Achterberg TA, van Aken BE, Renkema GH, Jacobs MJ, Aerts JM, de Vries CJ, “Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19:687-694, (1999).
- [135] Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Møllgaard K, “ YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system”, *J Histochem Cytochem*, 55:1213-1228, (2007).
- [136] Ringsholt M, Hogdall EV, Johansen JS, Price PA, Christensen LH, “ YKL-40 protein expression in normal adult human tissues an immunohistochemical study”, *J Mol Histol*, 38:33-43, (2007).
- [137] De CF, Gauffillier S, Bonnaud A, Sabatini M, Lesur C, Pastoureau P, “YKL-40(cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes”, *Biochem Biophys Res Commun*, 285:926-931, (2001).
- [138] Recklies AD, White C, Ling H, “The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39(HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cell and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B mediated signalling pathways”, *Biochem J*, 365:119-126, (2002).
- [139] Lee CG, Hartl D, Lee GR, Koller B, Matsuura H, Da Silva CA, Sohn MH,

- Cohn L, Homer RJ, Kozhich AA, Humbles A, Kearley J, Coyle A, Chupp G, Reed J, Flavell RA, Elias JA, "Role of breast regression protein 39(BRP-39)/chitinase 3- like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis", *J Exp Med*, 206:1149-1166, (2009).
- [140] Johansen JS, Lottenburger T, Nielsen HJ, Jensen JE, Svendsen MN, Kollerup G, Christensen IJ, "Diurnal, weekly, and long-time variation in serum concentration of YKL-40 in healthy subjects", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17:2603- 2608, (2008).
- [141] Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H, "YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance", *Inflamm Res*, 55:53-59, (2006).
- [142] Rathcke CN, Raymond I, Kistorp C, Hildebrandt P, Faber J, Vestergaard H, "Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: Association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population", *Int J Cardiol* 2009 in press.
- [143] Hempen M, Kopp HP, Elhenicky M, Hobaus C, Brix JM, Koppensteiner R, Scherthner G, Scherthner GH, "YKL-40 is Elevated in Morbidly Obese Patients and Declines After Weight Loss", *Obes Surg*, 19(11):1557-63, (2009).
- [144] Henningsen KM, Therkelsen SK, Johansen JS, Bruunsgaard H, Svendsen JH, " Plasma YKL-40, a new biomarker for atrial fibrillation?", *Europace*,11:1032-1036, (2009).
- [145] Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S, "Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease", *Coron Artery Dis*, 18:391-396, (2007).
- [146] Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, Gabrielsen A, Steinbruchel DA, Friis T, Bindselev L, Haack-Sorensen M, Jorgensen E, Kastrup J, "YKL-40 a new

biomarker In patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease”, *Scand Cardiovasc J*, 42:295-302, (2008).

- [147] Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Lindegaard B, Pedersen BK, “Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes”, *Diabetes*, 57:3078-3082, (2008).
- [148] Johansen JS, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK, Bruunsgaard H, “High serum YKL-40 level in a cohort of octogenarians is Associated with increased risk of all-cause mortality”, *Clin Exp Immunol*, 151:260- 266, (2008).
- [149] Kralisch S, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M, “Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. *Mini Rev Med Chem*, 7:39-45, (2007).
- [150] de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E, “Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes”, *Circulation*, 107:690-695, (2003).
- [151] Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, KroghMadsen R, Taudorf S, Lindegaard B, Pedersen BK, “Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes”, *Diabetes*, 57:3078-3082, (2008).
- [152] Pathare A, Kindi SA, Alnaqdy AA et al., “Cytokine Profile of Sickle Cell Disease in Oman”, *American Journal of Hematology*, 77:323-328, (2004).
- [153] Singhal A, Doherty IF, Raynes IG, et al., “Is there an acute-phase response in steady- state sickle cell disease?”, *Lancet*, 341:651–653, (1993).
- [154] Moore C, Ehlayel M, Inostroza J, et al., “Increased circulating levels of

- soluble HLA class I heterodimers in patients with sickle cell disease”,  
 J Natl Med Assoc, 90:157– 163, (1998).
- [155] Bolanle OP, Geoffrey CO, Joseph OH, et al.,”Pattern of serum cytokine expression and T-cell subsets in sickle cell disease patients in vaso-occlusive crisis”, Clin Vaccine Immunol, 17: 602–608, (2010).
- [156] Raghu pathy R, Haider MZ, Azizieh F, et al., “Tumor necrosis factor- $\alpha$  is Undetectable in the plasma of SS patients with elevated HbF”, Am J Hematol, 64:91–94, (2000).
- [157] Michaels LA, Frempong KO, Zhao H, et al. Serum levels of Substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vasoocclusive crisis. Blood, 92:3148, (1998).
- [158] Beutler E., “Disorders of Hemoglobin”, Harrison’s Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, 645-653, (1998).
- [159] Makhatadze NJ., “Tumor necrosis factor locus: genetic organization and biological implications”, Human Immunology, 59:571-579, (1998).
- [160] Pathare A, Kindi SA, Alnaqdy AA et al. Cytokine Profile of Sickle Cell Disease in Oman. American Journal of Hematology 2004; 77:323-328.
- [161] Croziat H. Circulating cytokines in sickle cell patients during steady state. Br J Haematol 1994; 87:592-594.
- [162] Raghupathy R, Haider MZ, Azizieh F, et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in sickle cell disease. Acta Haematol 2000; 103:197-199.
- [163] Bolanle OP, Geoffrey CO, Joseph OH, et al. Pattern of serum cytokine expression and T-cell subsets in sickle cell disease patients in vaso-occlusive crisis. Clin Vaccine Immunol 2010; 17: 602–608
- [164] Raghu pathy R, Haider MZ, Azizieh F, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is Undetectable in the plasma of SS patients with elevated HbF. Am J Hematol

2000; 64:91–94.

- [165] Michaels LA, Frempong KO, Zhao H, et al. Serum levels of Substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood* 1998; 92:3148.
- [166] Duits AJ, Schnog JB, Lard L. Elevated IL-8 levels during sickle cell crisis. *Eur J Haematol* 1998; 61:302-305.

## 8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**AGS** : Akut Göğüs Sendromu

**α** : Alfa

**ATP** : Adenozin Trifosfat

**β** : Beta

<b>Cdna</b>	: Komplementer Deoksiribonükleik Asit
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>γ</b>	: Gamma
<b>GAG</b>	: Guanin-Adenin-Guanin (Adenin)
<b>G6PD</b>	: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
<b>GDO</b>	: Geri Dönüştürülebilir Orak Hücre
<b>GTG</b>	: Guanin-Timin-Guanin (Timin)
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbA</b>	: Erişkin hemoglobin
<b>HbF</b>	: Fetal hemoglobin
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen; Doku uygunluk antijeni
<b>ICAM</b>	: İntersellüler Adezyon Molekülü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IGF</b>	: İnsulin Like Growth Factor
<b>IGFBP</b>	: İnsulin Like Growth Factor Binding Protein
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>İv</b>	: İntravenöz
<b>MCHC</b>	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; Ortalama eritrosit hemoglobin derişimi
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit

<b>OHA</b>	:Orak Hücre Anemisi
<b>OHH</b>	: Orak Hücre Hastalığı
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen molekülü
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor.
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>RT-PCR</b>	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>TKDU</b>	: Transkranyal Doppler Ultrason
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VCAM</b>	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'daki Hb elektroforez sonuçları.....	<b>16</b>
<b>Tablo 2</b> Ateşi olan OHH'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme önerileri.....	<b>27</b>
<b>Tablo3</b> OHH hastalarında transfüzyon endikasyonları.....	<b>28</b>
<b>Tablo 4</b> Hidroksiüre tedavisi başlama önerileri.....	<b>33</b>
<b>Tablo 5</b> OHA hastaları ve Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından	

karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 6</b> OHH'lı hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	50
<b>Tablo 7</b> Grup1 ve Grup3 'ün BK,CRP,YKL-40 açısından karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo8</b> Grup 2'deki hastaların durağan ve DTK dönemlerindeki BK, CRP,YKL-40,IL-6,TNF $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 9</b> Serum YKL-40 düzeyi ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması.....	57

## 10.ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>ŞEKİL</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> Oraklaşmış ve normal Hb yapısı.....	8
<b>Şekil 2</b> Orak hücre Anemisinin kalıtım modeli.....	11
<b>Şekil 3</b> Epidemiyolojik olarak dünya üzerinde HbS geni görülme Sıklığı.....	12
<b>Şekil 4</b> HbS' nin polimer yapısı .....	13
<b>Şekil 5</b> OHH'da eritrositlerin elektron mikroskopik görünümü.....	14
<b>Şekil 6</b> OHH'nın fizyopatolojisi .....	15
<b>Şekil 7</b> OHH'da periferik kan yayması .....	26



<b>Şekil 8</b> Nörolojik bulgusu olmayan OHH'da akut santral sinir sistemi olaylarına yaklaşım.....	<b>31</b>
<b>Şekil 9</b> Nörolojik bulgusu olan OHH'da akut santral sinir sistemi olaylarına yaklaşım.....	<b>32</b>
<b>Şekil 10</b> OHH'nın patofizyolojisi.....	<b>36</b>
<b>Şekil 11</b> Grup1 ve Grup3 'ün BK açısından karşılaştırılması.....	<b>52</b>
<b>Şekil 12</b> Grup1 ve Grup3 'ün CRP açısından karşılaştırılması.....	<b>53</b>
<b>Şekil 13</b> Grup1 ve Grup3 'ün YKL-40 açısından karşılaştırılması....	<b>54</b>