

## Orak hücre anemisi

### Sickle cell anemia

Bülent Antmen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

#### Özet

Orak hücre anemisi, deoksijene olan eritrositlerin orak şeklini almasından dolayı hemoglobin S (HbS) olarak adlandırılan hemoglobinin sorumlu olduğu çok geniş yelpazede anemi, sık krizler, geniş organ hasarlarının olduğu yaşam süresinin etkilendiği bir bozukluktur. Oraklaşma mutasyonu,  $\beta$  geninin 6. kodonunda bulunan adenin yerine timinin (GAG→GTG) gelmesi ile, hemoglobinin  $\beta$  zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asitle valinin yer değiştirmesi sonucunda oluşur. S hemoglobini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak disk şeklinde olan eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Hemoglobin S'yi homozigot veya heterozigot durumda taşıyan kişilerde veya diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen bulguların oluşturduğu tabloya "oraklaşma sendromları" adı verilir. (*Türk Ped Arş 2009; 44 Özel Sayı: 39-42*)

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, hemoglobin S, orak hücre anemisi

#### Summary

Sickle hemoglobin (HbS), so called because of the sickle shape it imparts to deoxygenated red cells, is responsible for a wide spectrum of disorders that vary with respect to degree of anemia, frequency of crises, extent of organ injury, and duration of survival. The sickle mutation substitutes thymine for adenine in the sixth codon of the  $\beta$ -gene (GAG→GTG), thereby encoding valine instead of glutamine in the sixth position of the  $\beta$ -chain. This ostensibly minor change in structure is responsible for profound changes in molecular stability and solubility. The tendency of deoxygenated HbS to undergo polymerization underlies the innumerable expressions of the sickling syndromes. (*Türk Arch Ped 2009; 44 Suppl: 39-42*)

**Key words:** Hemoglobin S, pediatric, sickle cell anemia

Orak hücreli anemi ilk kez 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında ağrıları ve kansızlığı olan bir hastanın kan yaymasının incelemesi sırasında oraklaşmış hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Hastalığın merkezi Afrika olmakla birlikte göçler ile tüm dünyaya yayılım gerçekleşmiştir. Hemoglobinopatiler içinde Türkiye'de en sık görülen hemoglobin tipi hemoglobin S'dir. Türkiye genelinde sıklık %0,37-0,6 arasında iken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44 arasında saptanmıştır (1-6).

#### Patojenez

Orak hücre hemoglobini (HbS) ( $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu-Val}}$ ), normal HbA'dan, beta-globin genindeki 6. amino asit olan glutamik asit yerine valinin geçmesi veya glutamik asidi kodlayan GAG nükleotid dizisinde A-T (adenin ile timinin) yer değiştirmesi sonucu oluşur. Elektroforetik "mobilitesi" farklıdır. Hemoglobinin yapısındaki bu değişiklik moleküler denge ve çözünürlüğünde büyük değişikliğe yol açar.

Deoksi durumundaki HbS polimerize olur, eriyebilirliği azalır, buna karşın akışkanlığı azalır. Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 g/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelir. Bu jel polarize ışıkta incelendiğinde küçük, katı, mekik şeklinde cisimler olarak görülür. Bu katı kristallere taktoid de denir. Orak hücre hemoglobininin likid ve solid fazları arasındaki dengeyi dört faktör tayin eder. Bunlar oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve HbS dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. Bu etmenlerdeki patolojik değişiklikler belirgin olarak eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler (1,2).

Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin çoğunluğu kan akışkanlığının azalması ile ilgilidir. Kanın akışkanlığının azalması, eritrosit zarının katılığı, hemoglobinin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin düzeyinin artışı gibi etmenlerle artmaktadır. Oraklaşmış hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Bu durgunluk dokuda oksijen doygunluğunun düşmesine

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Bülent Antmen, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Adana, Türkiye Tel.: +90 322 338 60 60 E-posta: bantmen@cu.edu.tr

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngünün devamına neden olur. Sonuçta dalak, kemik iliği ve plasentada doku enfarktları ve fibroz görülür. Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3'ü makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Total hücre yıkımının 1/3'ü damar içi olmaktadır. Oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapiller damarlardan oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz gerçekleşir (1,2).

Orak hücre hemoglobini genetik olarak homozigot durumda taşıyan hastalar için orak hücre anemisi terimi kullanılır. Otozomal çekinik (resesif) geçiş gösteren bu hastalıkta hasta birey doğması için her iki ebeveynin de taşıyıcı olmaları gerekir. Orak hücre hemoglobini homozigot veya heterozigot durumda taşıyan kişilerde veya diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen bulguların oluşturduğu tabloya "orak hücre sendromları" adı verilir. Prototip hastalık orak hücre anemisi, HbS için genetik olarak homozigot durumdur. Bir ebeveyn HbS, diğerdinden bir diğerk hemoglobinopati, örneğin beta talassemia veya HbC ( $\alpha_2\beta_2^6$  glu-Lys) kalıtılması sonucu birçok orak hücre sendromu oluşur (Tablo 1) (1).

## Klinik

Klinik bulgular şöyle özetlenebilir;

- Sarılık,
- Karaciğer büyüklüğü
- Dalak büyüklüğü; ilk beş yaşta, erişkinde otosplenektomi nedeniyle görülmez.
- Kalpte özellikle mitral ve mezokardiyak odakta sistolik üfürüm
- Maksiler hipertrofi
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Kısa boy
- Seksüel gelişmede gecikme ve gerilik

### Orak hücre anemisinde krizler

Hastalığın patojenezinde oraklaşma ve vazo-oklüzyon kritik rol oynar. Oraklaşma doku perfüzyon bozukluğuna, iskemiyeye neden olmaktadır. Doku oksijenasyonu sağlanamaz, kriz düzeltilmezse doku iskemisi ve işlev bozukluğuna kadar giden değişikliklere yol açar. Kriz fark edildiğinde en kısa sürede hidrasyon ve oksijenasyonun sağlanması çok önemlidir. Orak hücre anemisinde aşağıdaki şekillerde krizler görülebilir;

Vazo-oklüziv krizler; başta sırt, bel ve karın olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde ağrıya sebep olur ve ağrı krizleri olarak ta adlandırılır.

El-ayak sendromu; ilk yaş içinde ortaya çıkan bulgu olabilir.

- Merkezi sinir sistemi krizleri (Serebro-vasküler olay),
- Pulmoner krizler,
- Splenik sekestrasyon krizleri,
- Hepatik sekestrasyon krizi,
- Hiperhemolitik kriz,
- Aplastik kriz,
- Megaloblastik krizler

Vazooklüzyon değişik belirtilere neden olur. Baş dokusu ve kas-iskelet sistemindeki iskemiyeye, akut ağrı, ateş, taşikardi ve anksiyete ile kendini gösterir. Ağrılı krizler olarak adlandırılan bu tekrarlayan nöbetler en yaygın klinik belirtilerdir. Sıklıkları ve şiddetleri büyük oranda değişir. Ağrı vücudun herhangi bir yerinde gelişebilir. Birkaç saatte sonlanabileceği gibi haftalar boyu da sürebilir. Yılda üç defadan fazla hastanede yatışı gerektiren tekrarlayan krizler erişkin yaşta yaşam süresinin kısalması ile ilişkili olarak bulunmuştur. Enfeksiyon, ateş, aşırı egzersiz, anksiyete, ortam ısısında ani değişiklikler, hipoksi krizler için tetikleyici etmenlerdir.

Tekrarlayan mikroenfarktlar, dokulardaki mikrovasküler yatakları çalışamaz hale getirebilir. Yaşamın ilk 18-36 ayları arasında dalakta sıklıkla enfarkt gelişir, enfeksiyona ve özellikle pnömokok, Hemofilus influenza gibi kapsüllü bakterilerle olan enfeksiyonlara karşı duyarlılık olur. Splenik sekestrasyon krizi de denilen dalağın akut venöz göllenmesi erken çocukluk çağında nadiren oluştuğunda, tıkanmış olan dalakta tüm arteriyel debi göllenebilir. Splenik sekestrasyonu önlemek için acil transfüzyon ve/veya splenektomi gerekir. Retinal damarların tıkanması, hemoraji ile neovaskülarizasyona ve sonuçta yırtılmaya neden olabilir. Böbreklerde, renal papiller nekroz değişmez olarak izostenüriye yol açar. Daha geniş yayımlı renal nekroz erişkin yaşta renal yetersizliğe ve ölüme neden olur. Özellikle femur veya humerus başında olan kemik ve eklem iskemileri aseptik nekroza yol açar. Salmonella cinsi organizmalar ile son derece nadir rastlanan osteomyelite yatkınlık görülür. Parmak kemiklerini saran periosttaki ağrılı enfarktlar, daktilitisle birlikte el-ayak sendromuna neden olabilir. İnme (stroke) özellikle çocuklarda sıklıkla görülmektedir. Hastaların bir kısmında tekrarlayan ataklar yaşanır, erişkinlerde inme daha

**Tablo 1. Orak hücreli sendromların klinik özellikleri**

| Durum                       | Klinik tablo  | Hemoglobin düzeyi g/dL |
|-----------------------------|---|------------------------|
| Orak hücre taşıyıcılığı;    | Yok, nadiren ağrısız hematüri   | Normal                 |
| Orak hücre anemisi;         | Vazooklüziv krizlerle beraber dalak, beyin, kemik iliği, böbrek, akciğer infarktı, aseptik kemik ve eklem nekrozları, safra taşları, priyapizm, ayak bileği ülserleri | 7,0-10,0               |
| S/β <sup>o</sup> talassemi; | Vazooklüziv krizler, aseptik kemik ve eklem nekrozları  | 7,0-10,0               |
| S/β <sup>+</sup> talassemi; | Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu  | 10,0-14,0              |
| Hb SC;                      | Nadiren krizler ve aseptik kemik nekrozu  | 10,0-14,0              |

az görülür ve sıklıkla hemorajiktir. Erkeklerde görülen bir diğer ağırlı kriz priyapizmdir. Penil venöz akım yollarında tıkanıklığa bağlı olarak meydana gelir. Erişkinlerde oldukça sık görülen ayakların distal kısmındaki kronik ülserler, distal dolaşımdaki iskemi ve bunun üstüne yerleşen "süperenfeksiyon"dan kaynaklanmaktadır.

Akut göğüs sendromu ayrı bir klinik durum olup göğüs ağrısı, takipne, ateş, öksürük ve arteriyel oksijen doygunluğundaki azalma ile belirgindir. Pnömoni, pulmoner emboli, miyokardiyal iskemi, akut göğüs sendromunu taklit edebilir. Akut göğüs sendromu akciğer dolaşımındaki oraklaşma ve oklüzyondan kaynaklanır. Ağrı ve geçici pulmoner işlev bozukluğu oluşturmaktadır. Akut göğüs sendromunun ayırıcı tanısı zordur. Hastalarda pulmoner enfarkt ve pnömoni sıklıkla birlikte bulunurlar. Tekrarlayan akut göğüs sendromu ataklarının yaşam süresinin kısalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arteriyel oksijen doygunluğundaki akut azalma oraklaşmayı arttıran bir etmen olarak klinik durumu ağırlaştırır. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açmaktadır. Erişkin yaştaki hastalarda artan oranda ani ölüm nedenidir.

Orak hücre sendromlu hastaların klinikleri oldukça heterojenlik göstermektedir. Bazı hastalar erişkin yaşa kadar veya yaşamı boyunca bulgu vermedikleri halde, bazıları erken çocukluk çağından itibaren hastaneye yatış gerektiren tekrarlayan krizlere maruz kalırlar. Orak hücre anemisinde, moleküler bozukluğun saptandığı yerlere göre tanımlanan en az beş haplotipi olduğu gösterilmiştir. Bunlar Senegal, Kamerun, Benin, Orta Afrika Cumhuriyeti ve Hindistan tipidir. Bunlar arasında, Orta Afrika Cumhuriyeti tipi en ağır klinik tabloya yol açarken, Senegal tipi en hafif klinik tabloya neden olur. Orak hücre/talassemi birlikteliği ve Hb S/E birlikteliği olan hastalar benzer şekilde hafif klinik tablo gösterirler. Bunun yanında Hb S/C hastalığı olarak bilinen orak hücre sendromu, orak hücre anemisi tipleri içinde en sık görülenlerden biridir. Hafif hemolitik anemi ve daha fazla oranda aseptik kemik nekrozu ve retinopati gelişimiyle kendini gösterir. Diğer klinik belirtileri homozigot orak hücre anemisini andırır. Bazı ender hemoglobin tipleri gerçekten de oraklaşmayı şiddetlendirmektedir.

Orak hücre taşıyıcılığı, genellikle belirtisizdir. Anemi bazen hafif olarak görülebilir. Yaygın olmamakla birlikte bazen ağrısız hematüri görülebilir. Hematüri çoğunlukla ergenlik çağındaki orak hücre taşıyıcısı erkeklerde görülür. Olasılıkla papiller nekroza bağlıdır, üreteral tıkanıklıkla papillalarda epitelyal dökülme bildirilmiştir. Tek başına masif oraklaşma veya yüksek rakıma maruz kalma veya olağan dışı aşırı egzersiz ve dehidratasyona bağlı ani ölüm olguları bildirilmiştir (1-5,11).

## Tanı

Orak hücre sendromlarında belirgin olarak hemolitik anemi, eritrosit morfolojik bozuklukları ile birlikte olan aralıklı ağırlı iskemi ataklarıyla şüphelenilir. Anamnezde ırk, aile öyküsü, hastalığın ortaya çıkış yaşı, gelişimi sorgulanır. Fizik muayenede solukluk, sarılık, karaciğer büyüklüğü, çocuk yaşlarda dalak büyüklüğü, iskelet bozuklukları saptanabilir.

Hematolojik laboratuvar testlerinden tam kan sayımı ve periferik yaymada; Hb ve Hct düşük, eritrosit indekslerinden MCV, MCH ve MCHC normal, RDW yüksek bulunur, retikülositoz vardır, kemik iliğinde eritroid hiperplazi saptanır, oraklaşma testi pozitifdir. Tanı, hemoglobin elektroforezi ve oraklaşma testiyle konur. Asit ve alkali pH'da yapılan elektroferezde HbS saptanır, HbA<sub>2</sub> ve HbF'in de varlığı tayin edilmelidir. HPLC ve PCR yöntemleri de tanıda kullanılabilir.

Ebeveynlerin her ikisinin hemoglobin profilinin araştırılması önemlidir. S/talassemi ve Hb S/C hastalığı seyir değişiklikleri ve klinik özellikleriyle farklılıklar gösterir. Tanı genelde çocukluk çağında konur. Ancak özellikle hemoglobinin moleküler mutasyonları açısından çift heterozigot durumda olan hastaların puberte başlayana dek, gebelik veya erken erişkin yaşa kadar bulgu vermeyebileceği unutulmamalıdır.

Aile fertlerinin ve potansiyel ebeveynlerin genotiplendirilmesi genetik öğütlemeye yönünden öneme sahiptir. Çocukluk çağındaki özgeçmiş ayrıntıları seyrin kararlaştırılmasında ve tedavilerin seçiminde yardımcıdır. Yılda üç krizden fazla hastaneye yatış gerektiren ağırlı krizler, kronik nötrofil, splenik sekestrasyon, el-ayak sendromu öyküsü, akut göğüs sendromu tekrarı hastalanma ve ölüm oranını arttıran etmenlerdir. Serebro vasküler olay öyküsü olan hastalar tekrarlayıcı ataklar yönünden daha yüksek riske sahiptirler ve yakından izlemi gerektirirler (1-4,6,7,9).

## Tedavi

Akut ağırlı krizlerin tedavisi, yoğun hidrasyon, enfeksiyon gibi altta yatan nedenlerin değerlendirilmesi ve ayakta ve/veya ağırlı pompası ile kuvvetli narkotik analjeziklerin verilmesidir. Morfin (her 3-4 saatte bir 0,1-0,15 mg/kg) veya Meperidin (her 2-4 saatte 0,75-1,5 mg/kg) şiddetli ağrıyı kontrol edecektir. Kemik ağrıları Ketorolac (30-60 mg başlangıç dozu, sonra her 6-8 saatte 15-30 mg) tedavisine çok iyi yanıt verir. Hafif ve orta şiddetteki birçok kriz ağızdan sıvı alımı ve ağızdan analjeziyle beraber evde takip edilebilir. Uygun görüldüğünde arteriyel oksijen doygunluğunu korumak için burundan oksijen verilmelidir. Çoğu krizler 1-7 günde düzelir. Dirençli krizlerde kan değişimi (exchange) transfüzyonu veya eritrosit aferezi yapılmalıdır, ancak transfüzyon krizi kısaltmaz. Orak hücre anemisinde genelde hastalar hipostenüriktir, büyük hacimlerde sıvı verilmesini gerektirirler. Sıvı tedavisi 70-100 ml/kg/24 saat, ergenlik yaşından itibaren 3-4 L/gün şeklinde düzenlenmelidir. Karın problemi yoksa ağızdan sıvı denenmelidir, hayatı tehdit edici bir durum yoksa santral venöz yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Kusma varsa veya karın gergin ise bağırsak sesleri yoksa nazogastrik tüp takılmalı ve ağızdan beslenme kesilmelidir. Düzenli aralıklarla karın, gerginlik yönünden kontrol edilmelidir.

Akut ağırlı krizler için hiçbir tanımlayıcı test yoktur. Hastaların iyi takibi için kriz semptomları olarak adlandırdıklarının gerçekten kriz mi, yoksa başka bir sağlık sorunu olup olmadığı araştırılmalıdır. Erişkinlerde aseptik nekroz veya orak hücre artropatisi olasılığı akılda tutulmalıdır. Özellikle ağrı ve hareketsizlik tek bir bölgede tekrarlıyor veya kronikleşiyorsa akla getirilmelidir. Orak hücre artropatisinde steroid dışı anti enflamatuvar ilaçlar sıklıkla etkindir.

Akut göğüs sendromu, yoğun bakım birimlerinde takip gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Hidrasyon, pulmoner ödem gelişimini önlemek için dikkatli izlem ve oksijen doygunluğunun korunması için oksijen tedavisi gereklidir. Pnömoniler ve pulmoner emboli yönünden tam olarak tanısız değerlendirme yapılmalıdır, bunlar bilinen bulgularla gelmeyebilir. Kritik yaklaşımlar hematokrit düzeyinin %30 üzerinde devam ettirilmesi, arteriyel oksijen doygunluğunun %90'nın altına düşürülmemesi ile kan değişiminin yapılmasıdır.

Dalak sekestrasyonu, genelde bebek ve küçük çocuklarda görülür. Sıklıkla ani kollaps vardır, dalak hızla ağrılı olarak genişler, karın ağrısı çok belirgindir. Hemoglobin hastanın kendi normal değerinden en az 2 gr/dL düşer, sıklıkla septisemiyle birlikte, ölüm oranı yüksektir, çocuk hastaneye ulaştırılmadan kaybedilebilir. Dalağın çıkarılması kararının hızlı bir şekilde verilmesi, hayat kurtarıcıdır.

Orak hücre sendromlu hastalarda yaşam süresi günümüzde 50-60'lı yaşlara uzanmaktadır. Ortalama yaşam erkeklerde 42, kadınlarda 48 yaşa uzamıştır. Hastalık nedenleri olarak son-devre renal yetersizlik ve pulmoner hipertansiyon gittikçe artmaktadır. Daha nadiren orak hücre kardiyomyopatisi ve/veya erken koroner arter hastalığının ileri yaşlarda kalp işlevini bozduğu düşünülebilir. Orak hücre hastaları böbrek nakli olabilirler, fakat genellikle hastalıklarına ait krizlerin sıklık ve şiddeti artar, olasılıkla bağışıklığın baskılanması sonucu enfeksiyonların artması da söz konusudur.

Orak hücre anemisi tedavisinde en belirgin ilerleme, şiddetli belirtileri olan hastalarda hidroksiürenin tedavide kullanılmasıdır. Hidroksiüre (10-30 mg/kg/gün) fetal hemoglobini artırır. Eritrositin kendi hidrasyonu, damar duvar yapışkanlığı, granülosit ve retikülosit sayıları üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Lökosit sayısının 5 000-8 000/mm<sup>3</sup> arasında tutulması için hidroksiüre dozunun ayarlanması gereklidir. Lökositler ve retikülositler orak hücre krizi oluşumunda patojenezde büyük rol oynarlar, hidroksiüre tedavisi ile baskılanmanın önemli yararları gösterilmiştir (8).

Akut göğüs sendromu veya yılda üçten fazla hastaneye yatışı gerektiren ağrı krizleri olan hastalarda hidroksiüre verilmesi düşünülmelidir. Bu ajanın orak hücre anemisinin diğer komplikasyonları olan priyapizm ve retinopati sıklığını azalttığı da gösterilmiştir. Uzun süreli yan etkileri halen değerlendirilmektedir. Bundan dolayı, mümkün olduğunda, tedaviye klinik değerlendirmenin bir parçası olarak başlanmalıdır. Çoğu hastalar birkaç ay içinde fetal hemoglobin yükselişi ile yanıt verirler.

Hematopetik kök hücre nakli günümüzde tek kesin tedavi yöntemidir. Fakat yalnızca çocuklarda etkili ve güvenlidir. Hematopoetik kök hücre nakil endikasyonu kararı verilmesinde çok dikkatli olunmalı ve kabul gören ölçütlere göre karar verilmelidir.

İnme riski bulunan çocuklar, Doppler ultrasonografi tekniklerinin kullanımı ile tanınabilirler. Bu çocuklarda koruyucu amaçlı kan değişimleri inme riskinde belirgin azalma sağlar. Serebro vasküler olay geçiren çocuklar en az 3-5 yıl yoğun kan değişimi programına alınmalıdırlar, bu hastalarda ikinci bir inme geçirme riski oldukça yüksektir (9).

Orak hücre anemisinde gen tedavisi yöntemleri halen deneysel ve araştırma safhasındadır. Bununla birlikte günümüzde hiçbir güvenli tedavi yolu yoktur. Eritrosit hidrasyonunu veya vasküler adezyonu engelleyen clotrimazole gibi blokan ajanlar hidroksiüre tedavisine ek olarak verilebilir, çalışmalar sürmektedir.

Orak hücre sendromlu hastalar hayat boyu devamlı bakım gerektirirler. İlave koruyucu önlemler düzenli olarak retinopati gelişimi yönünden oftalmoskopik gözdenimi, dental veya diğer girişimsel işlemler sırasında dalağı çıkarılmış hastalarda uygun önleyici antibiyotik tedavisi, pnömokoklara ve hemofilus influenza gibi kapsüllü bakterilere karşı aşılama gibi önlemler yaşam kalitesinin artmasında önem taşır. Aşırı egzersiz sonrasında, sıcak veya soğuğa maruz kalma durumlarında, duygusal stres veya enfeksiyonlar da yoğun oral hidrasyon krizlerin önlenmesinde önem taşır (1-4,10-12).

## Kaynaklar

- Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. In: Hematology Basic Principles and Practise. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier 2009: 565-602.
- Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2009: 1038-82.
- Philip Lanzkowsky. Hemolytic anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005: 136-98.
- Mankad W. Sick cell disease and other disorders of abnormal hemoglobins. In Miller D, Baehner RL (eds). Blood Diseases of Infancy and Childhood. 7th ed. St Louis: Mosby Co; 1995: 415-59.
- Sejeant GR. Sick cell disease. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1985.
- Alouch JR, Kılınc Y, Aksoy M et al. Sick cell anemia among Et-Turks: hematological, clinical and genetic observations. Brit J Haematol 1986; 64:1: 45-9.
- Brewer GG, İyengar V, Prasad A. Clinical aspects of hemoglobinopathies. In: Bick RL, (ed). Haematology: Clinical and laboratory practice. 1st ed, St Louis: CW Mosby Company, 1993: 307-13.
- Kılınc Y, Antmen B, Serbest M, Şaşmaz İ, Tanyeli A. Hydroxiurea for sickle cell crises in childhood. ISH-EHA Combined Haematology Congress, British Journal of Haematology 1998; 102 (1): 175.
- Kılınc Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş. Stroke in sickle cell anemia. In: Plasmar RL (ed). Focus on Sickle Cell Research. New York: New Biomedical Books, Nova Publishers, 2004: 59-68.
- Çetiner S, Akoğlu T, Kılınc Y, Akoğlu E, Kümi M. Immunological studies in sickle cell disease: comparison of homozygote mild and severe variants. Clin Immunol and Immunopathol 1991; 53: 32-9.
- Heeney M, Dover GJ. Sick cell disease. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Hematology of Infancy and Childhood Philadelphia: 7th ed. WB Saunders Company, 2009: 949-1014.
- McMahon C. Sick cell disease. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). Pediatric Hematology. Third ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006: 213-30.