



## DERLEME / REVIEW

# Erişkin orak hücre anemili hastalarda pulmoner komplikasyonlar

## Pulmonary complications in adult patients with sickle cell disease

Nazan Şen

Başkent Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(3):706-717.*

### Abstract

Sickle cell disease (SCD) is an inherited hemoglobin disorder, associated with recurrent painful episodes, ongoing hemolytic anemia and progressive multi-organ failure. While survival beyond the fourth decade of life for a patient with SCD was previously considered unusual; nowadays, in countries with developed health care systems, patients with SCD could reach into adulthood. However, irreversible organ damages have become more prevalent along with the patients' reaching adulthood. The lungs as well are among the organs involved in SCD. Pulmonary complications are significant causes of morbidity and mortality and are substantially responsible for deaths. Although our understanding of these conditions has improved over the past 10-15 years, there remains no specific treatment of pulmonary complications of SCD. Limited data on health care issues, particularly in older adults with SCD, poses multiple challenges to patients, their families and health care providers. The incidence and severity of pulmonary complications require the physicians' further interest in this subject. The present review comprises the following pulmonary complications of SCD: i) acute chest syndrome, ii) venous thromboembolus, iii) asthma, iv) respiratory dysfunction, v) respiratory disorders during sleeping, vi) pulmonary hypertension.

**Key words:** Sickle cell disease, older adults, pulmonary complications.

### Öz

Orak hücreli anemi (OHA) tekrarlayan ağrılı krizler, süregiden hemolitik anemi ve çoklu organ yetmezliğine yol açan kalıtsal bir hemoglobin hastalığıdır. Önceleri OHA'lı bir hastanın tahmini yaşam süresinin dördüncü dekati aşması beklenen bir durum değilken; günümüzde, gelişmiş sağlık bakım sistemleri olan ülkelerde hastaların çoğu erişkin yaşlara ulaşabilmektedir. Hastaların erişkin yaşlara ulaşmaları ile birlikte geri dönüşümsüz organ hasarları ile daha sık karşılaşmaya başlanmıştır. Akciğerler OHA'da tutulan organlardan biridir. Pulmoner komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, ölümlerden büyük oranda sorumludur. Bu konuyla ilgili bilgilerimizin son 10-15 yılda artmasına rağmen, OHA'lı hastalarda pulmoner komplikasyonların spesifik bir tedavisi henüz yoktur. Özellikle erişkin OHA'lı hastalarda sağlık bakımı konusunda sınırlı verilerin olması hem hastalar ve aileleri ve hem de sağlık bakım hizmeti verenler için sorun yaratır. Pulmoner komplikasyonların sıklığı ve ağırlığı, hekimlerin bu konuya daha çok ilgisini gerektirmektedir. Bu derlemede OHA'nın aşağıda belirtilen pulmoner komplikasyonlarına yer verilmiştir: a) akut göğüs sendromu, b) venöz tromboemboli, c) astım, d) solunum fonksiyon bozukluğu, e) uykuda solunumsal bozukluklar, f) pulmoner hipertansiyon.

**Anahtar kelimeler:** Orak hücreli anemi, erişkin hastalar, pulmoner komplikasyonlar.

## GİRİŞ

Orak hücre hastalığı dünyada en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir. Her 600 Afrika kökenli Amerikalı'dan biri (%0.15) orak hücre hastalığı ile doğmaktadır ve yaklaşık %8'inde orak hücre geni heterozigottur<sup>1</sup>. Orak hücreli anemide

(OHA) hemoglobinin (Hb) beta-globin zincirinde altıncı pozisyondaki glutamik asit yerine valinin geçmesi ile HbS oluşur. HbS deoksijenasyona bağlı polimerize olur. Bu durum eritrositlerde oraklaşmaya neden olarak, mikrovasküler yapıda obstrüksiyona ve kronik hemolizle birlikte eritrositlerin yaşam süresinin kılmasına yol açar. HbS polimerizasyonunun düzeyi orak hücre hastalığının

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nazan Şen, Başkent Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Adana, Turkey E-mail: nazansen68@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.07.2017 Kabul tarihi/Accepted: 21.09.2017

ağırlığının başlıca belirleyicisidir<sup>2</sup>. Eritrositlerde fetal hemoglobin (HbF) varlığı, HbS konsantrasyonunu azaltarak polimerizasyonu inhibe eder<sup>1</sup>.

OHA'lı hastalarda pulmoner komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>3,4</sup>. Akut pulmoner komplikasyonlar akut göğüs sendromu (AGS), pnömoni ve pulmoner embolidir (PE). Pulmoner hipertansiyon (PHT) en sık görülen kronik pulmoner komplikasyonlardandır ve mortalitede artışa yol açar. Astım OHA'lı hastalarda sık görülen bir komorbid durum olup, başta AGS olmak üzere OHA'nın morbiditesini artırır. Uyku apne sendromu ve solunum fonksiyon testi değişiklikleri kronik pulmoner komplikasyonlar arasında yer alır. Bu derlemede erişkin hastalarda OHA'nın akut ve kronik pulmoner komplikasyonları tartışılmıştır.

## AKUT GÖĞÜS SENDROMU

AGS OHA'lı hastalarda sık görülen akut akciğer hasarı sendromudur. Bu sendrom akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonlara ek olarak ateş, göğüs ağrısı, takipne, öksürük ve nefes darlığı gibi bazı semptom ve bulguların bir veya birkaçının bulunması şeklinde tanımlanır. Çoğu zaman kendisini sınırlamakla birlikte bazı ataklar hızla morbidite ve ölüme yol açan ağır solunum yetmezliğine ilerler. Vazookluziv krizden (VOK) sonra ikinci en sık hastane başvuru nedenidir<sup>4,5</sup>. AGS'nin OHA'lı hastalarda %15-43 arasında görüldüğü bildirilmektedir. Önceden atak geçiren hastaların ise %80'inde tekrarlayan ataklar izlenir<sup>6,7</sup>. İnsidansı yaşla birlikte azalır (2-4 yaş arası çocuklarda 8.8 olay/100 hasta-yılı, 20 yaş üzeri erişkinlerde 25.3 olay/100 hasta-yılı)<sup>6</sup>. İleri yaşlarda, daha çok kemik iliği ve yağ embolisi ve diğer komorbiditelere bağlı olarak, hastalığın şiddeti ve mortalitesi daha yüksektir<sup>4</sup>.

AGS'ye ilişkin farkındalığın artmasına rağmen halen tanısı gecikebilmekte, optimal tedavisi bilinmemekte ve yol açan neden çoğu zaman tanımlanamamaktadır. Başlıca üç mekanizmanın rol oynadığı düşünülür: enfeksiyon, kemik iliğinden yağ embolisi ve pulmoner damar yatağının oraklaşmış eritrositler ile oklüzyonu<sup>1,3,5,8</sup>.

## Enfeksiyon

OHA'lı hastaların enfeksiyonlara artmış yatkınlıkları vardır. Bu durum fonksiyonel aspleni, azalmış serum

opsonik aktivitesi ve bakteri kapsülünün polisakkarit içeriğine karşı yetersiz antikor yanıtı nedeniyle ortaya çıkar. Enfeksiyon daha çok pediatrik yaş grubundaki OHA'lı hastalarda görülürken, erişkinlerde majör bir rol oynamaz. Etkenler viral veya bakteriyel olabilir<sup>8</sup>. "National Acute Chest Syndrome Study Group (NACSSG)" prospektif çalışmasında 538 hastada 671 AGS atağı incelenmiş ve tüm AGS ataklarının %29'unda enfeksiyöz etyoloji saptanmıştır<sup>9</sup>. Tanımlanan 27 farklı etkenden en sık (%28.5) görülen *Chlamydia pneumoniae* olmuş, bunu *Mycoplasma pneumoniae* (%20.5) ve respiratuvar sinsityal virüs (%10.5) izlemiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* ise sırasıyla %4.8 ve %4.4 oranında izole edilmiştir.

## Yağ embolisi

Yağ embolisi pulmoner vasküler oklüzyon yoluyla AGS'ye neden olabilir. Daha çok erişkin OHA'lı hastalarda görülür. Ağır VOK sırasında kemik iliğinde infarkt ve bunun sonucunda da kemik iliği nekrozu gelişir. Kemik iliği içeriği kan akımı yoluyla akciğerlere ulaşarak ciddi inflamasyon, vazooklüzyon, hipoksemi ve akut pulmoner hipertansiyona yol açar<sup>8</sup>. Pulmoner yağ embolisinde sekretuar fosfolipaz A2'nin (s-PLA2) aktive olarak kemik iliği fosfolipidlerini serbest yağ asitlerine dönüştürdüğüne ve böylelikle infalamatuvar yanıtı ve akciğer hasarına neden olduğu düşünülmektedir<sup>4,8</sup>. Bronkoalveoler lavajda alveoler makrofajlar içerisinde yağ partiküllerinin gösterilmesi yağ embolisi için tanısaldır<sup>5</sup>.

## Pulmoner vasküler oklüzyon

AGS'nin üçüncü nedeni de pulmoner vasküler yatağın oraklaşmış eritrositlerle doğrudan oklüzyonudur. Vasküler adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte pulmoner mikrodamar yatağının endotelial disfonksiyonu, artmış trombosit ve plazma koagülasyon aktivitesi ve bozulmuş nitrik oksit (NO) metabolizması tromboemboli ve/veya hemolize yol açar. Akciğerlere ulaşan eritrositler önceden deoksijene olmuş durumdadır. Pulmoner damar yatağı içinde HbS'in ilave deoksijenasyonu tetiklenerek, HbS polimerizasyonuna ve eritrositlerde oraklaşmaya ve vazooklüzyona neden olur. Böylelikle iskemi ve endotelial hasar oluşur<sup>10</sup>. Hayvan çalışmalarında bölgesel alveoler hipoksi ve pulmoner vazokonstriksiyonun oraklaşmış eritrositlerin pulmoner dolaşımında tutulmasına destek olduğu gösterilmiştir<sup>11</sup>.

### Klinik özellikleri

AGS klinik ve radyolojik olarak pnömoniye taklit eder. AGS’de en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, üşüme-titreme, hışıltılı solunum ve hemoptizidir. Semptomlar yaşa göre değişebilir. Ateş ve öksürük en sık 2-4 yaş arası çocuklarda görülürken, ilerleyen yaşla birlikte göğüs ağrısı, nefes darlığı, üşüme-titreme, produktif öksürük ve hemoptizi sıklığı artar. Göğüs, kosta ve ekstremitelerde ağrıları erişkinlerde daha yüksek oranda görülür<sup>9,12</sup>. OHA’lı erişkin olguların çoğunda ağrılar başladıktan 2-3 gün sonra AGS gelişir. AGS belirgin sistemik inflamasyon ile ilişkili olup ateş ve lökositoz görülür. AGS’nin başlamasıyla birlikte Hb düzeyinde düşme olur. Bunlara genellikle retikülosit sayısında artış eşlik eder. Başlangıçta trombosit sayısında görece bir azalma olurken, iyileşme döneminde trombositoz siktir. Tanı sırasında trombosit sayısının <200.000/mm<sup>3</sup> olması multilober AGS ve solunum yetmezliği açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>1,9</sup>.

### Komplikasyonlar

AGS gelişmiş olan OHA’lı hastalarda hastane yatış süresi daha uzun, yoğun bakım gerekliliği daha siktir. AGS aynı zamanda kronik akciğer hastalığı gelişimine ve erken hasta ölümlerine yol açabilir<sup>12</sup>. AGS’li hastaların izlendiği prospektif çok merkezli bir çalışmada 20 yaş üzerindeki hastalarda komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların %22’sinde mekanik ventilatör gereksinimi olmuş, %9 oranında da mortalite görülmüştür. Tüm yaş grupları ele alındığında bu oranlar sırasıyla %13 ve %3 bulunmuştur<sup>9</sup>.

AGS ile nörolojik komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki vardır. NACSSG’nin çalışmasında nörolojik olaylar hastaların %11’inde ortaya çıkmıştır. En sık görülen nörolojik olaylar mental durum değişiklikleri (%56), nöbet (%11) ve nöromusküler bozukluklardır (%8). Anoksik beyin hasarı, serebral kanama ve infarktüs hastaların küçük bir kısmında görülür. Nörolojik komplikasyonu olanların %46’sında solunum yetmezliği gelişmiş, bu hastaların %92’sine transfüzyon yapılmış ve %23’ü ölmüştür. Aynı zamanda hastane yatış süresi bu hastalarda 19.5 gün, kalanlarda 9.4 gün olarak bulunmuştur. Relatif trombositopenisi olanlar (trombosit sayısı <200.000/mm<sup>3</sup>) nörolojik komplikasyon için en yüksek riske sahiptirler<sup>9</sup>.

AGS’nin mortalitesi %3 iken, erişkinlerde %9 olarak bildirilmiştir. Ölümün başlıca nedeni PE (kemik iliği, yağ, trombotik) nedeniyle solunum yetmezliği ve bronkopnömoni olarak bulunmuştur. Hastaların kalanında ölüm nedeni pulmoner hemoraji, kor pulmonale, dalak sekestrasyonu nedeniyle hipovolemik şok, sepsis, intrakraniyal hemoraji ve nöbettir. Ölümlere en fazla katkıda bulunan etkenin enfeksiyon olduğu görülmüştür<sup>9</sup>.

### Tedavi

AGS’de primer olarak destek tedavisi uygulanır. Tedavi uygun ağrı yönetimi, kan transfüzyonu, ampirik antibiyotik tedavisi, hipoksemili hastalarda oksijen desteği ve iyi bir hidrasyonun sağlanması şeklindedir<sup>5,8</sup>. Riskli hastalarda hidroksiüre (HU), preoperatif kan transfüzyonu, astımlı hastalarda astım tedavisi ve akut VOK hospitalizasyonu sırasında insentiv spirometri kullanımı gibi koruyucu tedaviler uygulanmaktadır<sup>5</sup>.

### Ağrı tedavisi

Uygun ağrı tedavisi hipoventilasyonu önlemesi nedeniyle önem taşır. Ağrı kontrolü için sıklıkla opioidler gerekir. Bu ilaçların solunumu deprese etmesi—yanında, hipoksi riskini arttırabildiği ve pulmoner vazooklüzyonu hızlandırabildiği unutulmamalıdır. Plöritik göğüs ağrısı ventilasyonu azaltması ve atelektaziye kolaylaştırması nedeniyle önemli bir sorun oluşturur. AGS’li hastalarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılması gerektiği ve bu ilaçların AGS’nin semptom ve bulgularını kötüleştirmediği bildirilmiştir<sup>8</sup>.

Uzun etkili lokal anestetik bir ilaçla interkostal sinir blokajı uygulaması göğüs ağrısını ve ağrı kontrolü için gereken sistemik analjezi miktarını azaltabilir. Böylelikle solunum depresyonu, hipoksi ve atelektazi riski de azalmış olur. Sinir blokajı 18-24 saatlik bir rahatlık sağlar, semptomları kontrol etmek için gerektiğinde doz tekrarı uygulanabilir. Ağrı kontrolü sağlandığı andan itibaren hasta mobilize edilmelidir<sup>8</sup>.

### Transfüzyon

Basit ve “exchange” transfüzyon HbS konsantrasyonunu azaltır, HbF konsantrasyonunu ve kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır<sup>3,5,8</sup>. OHA’lı hastalarda basit ve “exchange” transfüzyon uygulamalarının etkinliği benzer bulunmuştur<sup>9,13,14</sup>. Her iki yöntemin sonuçlarının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, “exchange” transfüzyon uygulaması ile dört kat daha fazla kan ürünü

kullanılmasına rağmen, işlem sonrası ve toplam hastane yatış sürelerine dayanarak yöntemler arasında etkinlik farkı olmadığı gösterilmiştir<sup>14</sup>. Transfüzyon ağır hastalık, multilober tutulum, persistan veya ağırlaşan hipoksemi, nörolojik bozukluk, çoklu organ yetmezliği veya kardiyak hastalık varlığında yapılır<sup>6,9,12</sup>. Basit transfüzyon hastanın hematokritini ve kan viskozitesini arttırabilir ve vazooklüziv olayı şiddetlendirebilir. “Exchange” transfüzyon HbS oranını hızlı bir şekilde düşürürken, hiperviskoziteye yol açmaz<sup>3,5,8</sup>. Akut inme, AGS veya majör bir cerrahiye hazırlık gibi kan viskozitesini arttırmadan HbS düzeyinin hızla düşürülmesi gereken klinik durumlarda “exchange” transfüzyon tercih edilir<sup>15</sup>.

Kronik kan transfüzyonu ilerleyen zamanlardaki AGS ve ağır ataklarının azaltılmasında etkili olduğu gösterilen bir uygulamadır<sup>16</sup>. Transfüzyon tedavisi OHA'nın birçok komplikasyonundan korunmada etkili olmakla birlikte, sekonder demir birikimi ve kan yoluyla bulaşan hastalıkların taşınması gibi riskler de gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle uzun süreli kan transfüzyonu inmenin önlenmesi ve tedavisinde, ağır anemide ve progresif/tekrarlayan organ hasarında düşünülmalıdır<sup>4</sup>.

#### Antibiyotik

Antibiyotik tedavisi tipik ve atipik etkenleri kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. Üçüncü-dördüncü kuşak sefalosporin ve makrolid önerilen tedavi kombinasyonudur<sup>12</sup>. Bununla birlikte lokal bakteri direnç paterni ve balgam yayma sonuçları gözönünde bulundurularak tedavi kararı verilmeli ve kültür sonuçları çıktığında modifiye edilmelidir. Alternatif tedavi bir betalaktam antibiyotik ile birlikte bir kinolon veya makrolid şeklindedir. Transfüzyona rağmen hastalığın progrese olduğu durumda olası gram negatif mikroorganizma ve viral etkenler akla gelmeli ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir<sup>8</sup>.

#### Kortikosteroid

AGS'li hastalarda kortikosteroid kullanımı halen tartışmalıdır. Bernini ve ark'nın<sup>17</sup> randomize plasebo-kontrollü çalışmasında steroid tedavisi hastanede yatış süresini kısaltmış, bununla birlikte ilaç kesildikten sonra yüksek oranda ağırlı atakların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sobota ve ark'nın<sup>18</sup> retrospektif çalışmasında ise AGS nedeniyle hastaneye yatırılan 5247 hastada steroidlerin hastanede yatış süresini uzattığı ve üç gün içerisinde yeniden hastaneye başvuru oranını arttırdığı

bildirilmiştir. Avasküler nekroz, “rebound” vazooklüzyon ve hemorajik inme gibi yan etkiler nedeniyle duyulan endişeler kortikosteroid kullanımının sınırlanmasına yol açmıştır<sup>5</sup>.

#### Bronkodilatör tedavi

AGS tedavisinde bronkodilatörlerin kullanımı ile ilgili randomize çalışmalar yoktur. Güçlü kanıtlar olmasa da bu tür ilaçlar genellikle kullanılmaktadır. NACSSG çalışmasında AGS ataklarında olguların %61'ine bronkodilatör tedavi uygulanmış ve bunların %20'sinde FEV1 düzeyinde %15 üzerinde bir artış olduğu görülmüştür<sup>9</sup>. Bunun yanında OHA'lı erişkinlerde havayolu aşırı duyarlılığı (HAD) oranları yüksektir<sup>19</sup> ve HAD, AGS'nin bir bileşeni olabilir. Bu nedenle AGS tedavisinde bronkodilatörler yararlı olabilir. Havayolu obstrüksiyonu veya “wheezing” olan hastalarda bronkodilatör tedavi uygulanmakla birlikte bazı araştırmacılar tüm hastalara rutin kullanımını önermektedir<sup>9</sup>.

#### İnsentiv spirometri

Ağrılı kriz OHA'lı hastalarda en sık görülen postoperatif komplikasyondur ve AGS'ye yol açabilir. Ağrılı kriz varlığında ve perioperatif süreçte insentiv spirometri kullanımı ve uygun ağrı tedavisi AGS'ye bağlı atelektazi ve pulmoner infiltrasyon gibi komplikasyonlardan korunmayı sağlayabilir. İnsentiv spirometri daha derin inspiyumu teşvik etmek amacıyla uygulanır<sup>20</sup>. Her iki saatte bir 10 maksimum nefes ile insentiv spirometri uygulamasının, uygulamayanlara kıyasla, AGS oranında anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>.

#### Nitrik oksit

Standart tedavilere yanıt vermeyen solunum yetmezliği ve PHT'si olan AGS'li hastalarda inhale NO'nun yararlı etkisi bildirilmiştir<sup>22</sup>. İn hale NO HbS'nin oksijene afinitesini arttırarak eritrositlerin oraklaşmasını azaltır<sup>23</sup>. Az sayıda çocuk hastayı içeren prospektif bir çalışmada, inhale NO'nun ağrı ve narkotik kullanımı üzerine yararlı etkisi gösterilmiştir<sup>24</sup>. Bunun yanında yakın zamanda yapılan ve erişkin olguları da içeren geniş prospektif, çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada ağrılı krizin düzelmesine kadar geçen sürede NO'nin yararlı etkisinin gösterilmesi yanında; hastanede yatış süresi, görsel analog ağrı ölçeği, opioid kullanımı ve AGS oranı açısından plasebo grubu ile anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir<sup>25</sup>.

## Hidroksiüre

HU OHA'lı hastalarda ağrılı krizleri, AGS'yi ve transfüzyon ihtiyacını azaltan, çocukta ve erişkinde mortalite oranını düşüren en önemli destekleyici tedavi yöntemidir. OHA'lı hastalardaki klinik etkileri; HbF düzeyinin artırılması ve böylelikle eritrositlerdeki HbS miktarının görece azaltılması, lökosit sayısının, endotelial adezyonun ve kronik inflamasyonun azaltılması ve hücre hidrasyonunun iyileştirilmesidir<sup>4</sup>. Bu nedenle tekrarlayan AGS atağı olan hastalarda kullanılmalıdır. Klinik yararını bildirilmekle birlikte potansiyel mutajenik ve karsinojenik etkileri de unutulmamalıdır<sup>26</sup>. OHA'lı hastaların yönetimi konusunda 2014 yılında "National Heart, Lung, and Blood Institute" tarafından kanıt dayalı bir rehber yayınlamış ve HU kullanımını konusunda önerilerde bulunmuştur (Tablo 1)<sup>27</sup>.

**Tablo 1. Erişkin orak hücre anemili hastalarda kanıt dayalı hidroksiüre kullanım önerileri<sup>27</sup>.**

1.	Oniki aylık süre içerisinde iki veya daha fazla orta-ağır kriz
2.	Günlük aktiviteyi ve yaşam kalitesini etkileyen orak hücre ilişkili ağrı
3.	Tekrarlayan ağır akut göğüs sendromu öyküsü
4.	Günlük aktiviteyi ve yaşam kalitesini etkileyen ağır semptomatik anemi
5.	Eritropoietin tedavisi alan kronik böbrek hastalığı olan hastalar (hidroksiüre tedavisinin eklenmesi anemide iyileşme sağlar)

Not: Gebe veya emziren kadınlarda hidroksiüre tedavisinin kesilmesi önerilir.

## Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Yenidoğan tarama programları ile hastalığın erken tanımlanması, uygun tedavilerin kullanılması ve optimal destek tedavilerine rağmen OHA'lı hastalar halen kısa yaşam süresine sahiptir. Transfüzyon ve HU dışında onaylanmış tedavilerin yokluğu ve komorbiditelerinin olması nedeniyle OHA, transplantasyon açısından da ilgi çekici bir hedef olmuştur. HLA-uyumlu akraba vericiden hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) OHA'lı hastalarda tek küratif tedavi yöntemidir. Günümüzde inme, tekrarlayan AGS ve sık VOK gibi ağır komplikasyonların olduğu hastalarda kullanılmaktadır<sup>28</sup>. Ancak transplant ilişkili toksisiteler ve uygun HLA uyumlu aile vericilerinin bulunmadığı zorluk HKHT'nin OHA'lı hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır. Nörolojik olaylar (intraserebral hemoraji, infarkt ve epilepsi gibi), graft yetmezliği, infertilite ve transplant sonrası

kronik ağrı HKHT'nin sık görülen komplikasyonlarından<sup>28,29</sup>.

Çocuklarda kemik iliği transplantasyonu ile iyi sonuçlar elde edilmiş, Dallas ve ark'nın çalışmasında 9 yıllık izlemde hastaliksız yaşam süresi %93 olarak bulunmuştur<sup>30</sup>. Bununla birlikte erişkin OHA'lı hastalar HKHT için çok uygun adaylar olarak düşünülmektedir<sup>31</sup>. van Beisen ve ark'nın<sup>32</sup> iki OHA'lı erişkin hastada yaptığı başarılı kök hücre transplantasyonu sonrasında hastalar ağır graft yetmezliği nedeniyle kaybedilmişlerdir.

Allojenik HKHT'nin OHA'ya sekonder organ hasarını geri döndürdüğü veya en azından durdurduğu gösterilmiştir. Kısmi uyumlu donörlerin kullanılması verici havuzunu genişletmiş ve HLA-uyumlu donör olmadığında iyi bir alternatif olmuştur<sup>28</sup>. Transplantasyon sonrası komplikasyonların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve transplantasyondan elde edilecek yararın artırılması için bu konuyla ilgili daha fazla araştırmalara gereksinim vardır.

## VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Venöz tromboembolizm (VTE) [derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)] OHA'lı hastalarda sık görülen bir durumdur ve mortalitede artışa yol açar. Erişkin OHA'lı hastalarda prevelansı daha yüksek olup, bu popülasyonun %25'ini etkilemektedir<sup>33-35</sup>. OHA'lı hastalarda VTE riskinde artışa yol açan geleneksel risk faktörleri ve OHA'ya özel risk faktörleri vardır (Tablo 2)<sup>36</sup>.

Hastaneye yatırılmış hastalarda PE prevelansı OHA'sı olmayan yaş uyumlu popülasyondan 3.5 kat yüksek bulunurken, DVT riskinde artış saptanmamıştır<sup>33</sup>. Yüzkırkdört AGS olayının incelendiği bir çalışmada hastaların %17'sinde pulmoner arterlerde trombus saptanırken, proksimal DVT izlenmemiştir. Bu durum OHA'lı hastalarda AGS süresince PE'nin distal venöz dolaşımdan ziyade, pulmoner dolaşımdaki in-situ trombuslardan kaynaklandığını düşündürmüştür<sup>37</sup>. Mortalite oranlarının VTE öyküsü olan OHA'lı hastalarda, olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>34,35,38</sup>.

OHA'lı hastalara özel antikoagülan uygulamaları ile ilgili bir veri yoktur. Bu hastalarda VTE saptandığında antikoagülan tedavinin genel rehberlere dayanılarak yapılması önerilir<sup>39</sup>. Ayrıca VTE rekürrensi sık görüldüğünden, tedavi süresi

konusunda karar verebilmek amacıyla, önceki VTE öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır<sup>40</sup>. PHT'si olan OHA'lı hastalar, tromboembolik olay PHT'nin bir parçası olarak düşünülüyorsa ve hastanın kanama riski yoksa süresiz antikoagülan tedavi açısından değerlendirilmelidir<sup>41</sup>. OHA'lı hastalarda D-Dimer düzeylerinin kullanımı güvenilir değildir. Bu hastalarda koagülasyon yolağının aktivasyonu nedeniyle, D-Dimer düzeyleri kontrol bireylere kıyasla yüksek bulunmuş ve VOK gibi komplikasyonlarla birlikte dalgalanmaların olduğu saptanmıştır<sup>42</sup>.

OHA'lı hastalarda VTE profilaksisi ile ilgili bir rehber de hazırlanmamıştır. Sık hastane yatışları bu hasta grubunda önemli bir sorun oluşturduğundan, yatan hastalarda VTE profilaksisi kararı tromboz ve kanama riski bireysel olarak değerlendirilerek verilmelidir. Ortopedik cerrahi ve gebelik durumunda profilaksi güncel uygulamalar gibi yapılmalıdır. OHA'lı kadınlarda gebelik öncesi VTE'ye yönelik öykü alınması oldukça önemlidir ve profilaksi kararı sıklıkla önceki VTE olayına bağlıdır<sup>40</sup>.

**Tablo 2. Orak hücre hastalarında venöz tromboembolizm için risk faktörleri<sup>27</sup>**

Geleneksel risk faktörleri	OHA ilişkili risk faktörleri
İmmobilizasyona yol açan sık hastane yatışları	Koagülasyon faktörleri Protein C, protein S ve antitrombin III düzeylerinde azalma b) Faktör V,IX ve XII düzeylerinde azalma
Santral venöz kateter kullanımı ve eritrosit "exchange"/transfüzyon tedavisi	Dolaşımda artmış anti-fosfolipid antikörleri
Genotip (HbSC ve HbS-β-talasemi, HbSS'e kıyasla kateter ilişkili olmayan VTE riskinde artış)	Plazmada artmış trombin-antitrombin kompleksleri, protrombin fragmanı 1+2 (trombin ve fibrin ürünü ve trombosit aktivasyon belirteci)
Cerrahi Ortopedik cerrahi (kalça ve omuzda avasküler nekroz) b) Kolesistektomi	VOK sırasında Eritrositlerin içerisinde fosfatidilserinin açığa çıkması ve damar endoteline adezyon Doku faktör ekspresyonunun artması c) Dolaşımda artmış fibrinojen, vWF ve pıhtılaşma faktörleri VII ve VIII
Gebelik ilişkili VTE'de artış	Yetersiz fibrinoliz
Splenektomi: Fonksiyonel aspleni ve cerrahi splenektomi	Hücrel adezyon moleküllerinin up-regülasyonu

OHA: Orak hücreli anemi, VOK: Vazookluziv kriz, vWF: von Willebrand faktör

## ASTIM VE HAVAYOLU AŞIRI DUYARLILIĞI

Astım OHA'lı hastalarda, özellikle çocuk ve adolesanlarda sık olup, tanısında güçlükler yaşanabilmektedir. Astım semptom ve bulguları, OHA'nın neden olduğu akciğer komplikasyonları ile karışabilir. Bunun yanında, bu hastalarda wheezing, havayolu darlığı ve HAD gibi astımın çoğu bulgusu, astım tanısı için destekleyici başka bir bulgu olmadan ortaya çıkabilir. Bu nedenlerle orak hücre hastalığının seyrinde astım tanısı yeteri kadar konulamamakta ve yetersiz tedavi edilmektedir<sup>43,44</sup>.

Astım ve wheezing, OHA'da morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>45-48</sup>. Wheezing OHA'lı hastalarda sık görülen bir klinik bulgu olup, beraberinde astım olmadan da ortaya çıkabilir. Cohen ve ark'nın çalışmasında<sup>46</sup> astım morbidite ile ilişkili bulunmazken, tekrarlayan ağır wheezing atakları olanlarda ağrılı kriz ve AGS oranında iki kat

artış saptanmıştır. Bu çalışmada wheezingin astımdan bağımsız olarak ortaya çıkabileceği ve hastalığın ağırlığını gösteren bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. OHA'lı 262 hastanın (6ay-67.5 yaş, ortalama yaş 23.8) dört yıllık izlemlerinde wheezingin (astımdan bağımsız olarak), astımla karşılaştırıldığında, ağrılı kriz ve AGS atağı ile daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>. Bu durum OHA'lı hastalarda wheezingin tanı konulamamış astım veya astım-benzeri sendroma bağlı olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

Orak hücre hastalığında HAD prevalansı bazı çalışmalarda yüksek saptanmıştır. Çocuk ve adolesanlarda %77'ye varan oranda HAD bildirilmiştir<sup>49</sup>. Erişkin OHA'lı hastalarda bu oran %31-48 olarak saptanmış olup, kontrol gruplarına kıyasla sıklığı üç-dört kat yüksek bulunmuştur<sup>19,50</sup>. AGS öyküsü ile HAD arasındaki ilişki bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Erişkin OHA'lı hastaların alındığı çalışmamızda geçmişteki AGS atağı sayısı ile

HAD arasında anlamlı ilişkinin varlığı gösterilmişken<sup>19</sup>, diğer bir çalışmada bu bulgu desteklenmemiştir<sup>51</sup>.

OHA'lı hastalarda astım orak hücre hastalığı olmayanlar gibi tedavi edilmelidir. İn hale steroidler persistan astım varlığında ilk seçenek olmalı ve inhale beta-2 agonistlerle birlikte kullanılmalıdır. Sistemik steroid kullanımında başlıca çekince "rebound" VOK sıklığını artırması ve hastayı avasküler nekroz riskinde artış ile karşı karşıya bırakabilmesidir. Buna rağmen astım atağı sırasında kullanılması önerilir<sup>52</sup>. Bu hasta grubunun lökotrien antagonistlerinden yarar görebilecekleri düşünülmektedir<sup>53</sup>.

### SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Erişkin OHA'lı hastalarda ağırlıklı olarak restriktif patoloji [total akciğer kapasitesi ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) hafif azalma] saptanırken<sup>54</sup>, çocuk ve adolesanlarda ise daha çok obstrüktif bozukluk bildirilmiştir<sup>55</sup>.

**Tablo 3. Orak hücreli anemide restriktif solunum fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olası etkenler<sup>27</sup>**

Akut veya kronik inflamasyon
Tekrarlayan akut göğüs sendromu atakları
Bilgisayarlı tomografi kesitlerinde küçük damar vasküler hacmi
Kardiyomegali (kardiyotorasik oranda artış)

OHA'da restriktif solunum fonksiyon bozukluğunun mekanizması multifaktöriyeldir (Tablo 3)<sup>36</sup>. Önceleri bu durumun AGS atakları ile artan inflamasyon ve parankimal fibroze bağlı olduğu düşünülürken, günümüzde solunum fonksiyon bozukluğu ve radyolojik görüntüleme arasında ilişki gösterilememiştir. Bilgisayarlı tomografide artmış küçük pulmoner damar çapı ile azalmış hava akımı, artmış hava hapsi, hipoksemi ve azalmış akciğer fonksiyonunun ilişkili bulunması, damar yatağı ile akciğer fonksiyonları arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir<sup>56</sup>. VOK'a bağlı solunum kası iskemisi ve kosta infarktı gibi ekstrapulmoner olaylar akciğer volümlerinde ve DLCO değerlerinde azalmaya neden olur. Kardiyomegalinin de akciğer volümlerinde azalmaya etkisi olmaktadır<sup>36</sup>. Oksijen saturasyonu OHA'lı hastalarda azalmıştır, çoğunda %96'nın altında ölçülür. Egzersiz ve uykuda belirgin oksijen desatürasyonu görülür. Buna yol açan mekanizmalar obstrüktif uyku apne (OUA), intrinsek akciğer hastalığı ve oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasıdır. Egzersizde ve

istirahatte alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış olur ve DLCO azalır (Tablo 4)<sup>36</sup>.

**Tablo 4. Orak hücreli anemide difüzyon kapasitesinde azalmaya neden olan potansiyel mekanizmalar<sup>27</sup>**

Akciğer volümlerinin ve alveoler gaz değişim alanının azalması
Alveolo-kapiller membranın fibrozis nedeniyle destrüksiyonu
Pulmoner vasküler hastalıkta azalmış pulmoner perfüzyon

### UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) orak hücre hastalarında akut ağrı atakları ve kronik kardiyopulmoner hastalığa katkıda bulunan önemli bir komorbidite nedenidir. Orak hücre hastalarında uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (USB) yeterince önemsenmemekte ve bunun sonucu olarak yeterince tedavi edilememektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu USB semptomlarını bildirmemekte ve asemptomatik USB hastalarında OUA'nin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Çocuk ve adolesan OHA'lılarda yapılmış çalışmalarda prevalansın %79'a kadar çıktığı bildirilmiştir, ancak bu verilerin çoğu görece küçük retrospektif semptomatik hasta kohortlarından elde edilmiştir<sup>57,58</sup>. Huzursuz uyku veya gündüz aşırı uykululuk semptomları olan OHA'lı erişkin hastaların alındığı prospektif bir çalışmada hastaların %44'ünde USB saptanmış ve ortalama apne-hipopne indeksi 17/saat olarak bulunmuştur<sup>59</sup>.

Orak hücre hastalığında USB etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. OHA'lı çocuk ve adolesanlar, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında, azalmış üst havayolu çapına ve artmış adenoid ve tonsil boyutlarına sahiptirler<sup>60</sup>. Erişkinlerle yapılmış bir çalışmada ise görülebilir bir tonsiller büyüme veya orofaringeal anormallik saptanmamış, bu nedenle erişkin OHA'lılarda USB nedeni olarak görülmemiştir. Bu çalışmada ayrıca bir hastada santral uyku apne (SUA) saptanmış, kronik opioid kullanımının SUA için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür<sup>59</sup>.

Erişkin OHA'lı hastalarda insomnia ve gecikmiş uyku fazı bozukluğu da yüksek oranda saptanmıştır<sup>59</sup>. Çocuk OHA'lılarda önemli oranda bildirilen periyodik bacak sendromu (PBS)<sup>58</sup> erişkin hastalarda<sup>59</sup> hiç görülmemiştir. Erişkin hastalarda

PBS yokluğunun bu hastalardaki fazla demir yükü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>59</sup>.

Polisomnografi ile OUA değerlendirmesi sıklıkla horlama, dinlendirmeyen uyku, uykuda soluk kesilmesi, boğulma, uykuda tanıklı apne ya da gün içinde aşırı uykululuk tarifleyen hastalarda yapılmaktadır. Ancak açıklanamayan hipoksemisi olan, tekrarlayan AGS ya da VOK atakları ya da enürezisi olan çocuk ve adolesanların taranması için de kullanılması düşünülebilir<sup>36</sup>. PHT'si olan ve/veya triküspit doruk gerikaçış jet hızı (TRV) artmış olan OHA'lı hastalarda uyku testi yapılması önerilir<sup>61</sup>. OHA'sı olan OUA hastalarının tedavisi, OHA'sı olmayan hastalarla aynıdır. Bazı hastalarda adenotonsillektomi küratif olabileceğinden, OUA'sı olan tüm çocuk ve adolesanlar adenotonsiller hipertrofi açısından değerlendirilmez. Bunun bir seçenek olmadığı hastalarda uykuda oksijen ve/veya invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı desteği önerilir<sup>36</sup>.

## PULMONER HİPERTANSİYON

PHT OHA'nın prognoz üzerine etkili, sık görülen bir komplikasyondur. Sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) istirahatte  $\geq 25$  mmHg olması ile tanımlanır<sup>61</sup>. OHA'lı hastalarda PHT prevalansı %6-11 arasında bildirilmiştir<sup>62,63-65</sup>. PHT prekapiller [pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)], postkapiller (pulmoner venöz hipertansiyon) olabilir veya her ikisini birden içerebilir. Erişkin OHA'lı hastaların %2.5-5.9'unda ve PHT'si olanların %40-50'sinde prekapiller PHT ile uyumlu hemodinamik bulgular vardır. Grup I PAH ile hemodinamik benzerliğine rağmen hem prekapiller hem de postkapiller PHT bulguları olması, grup I PAH'a kıyasla düşük pulmoner vasküler direncin olması ve bazı hastalarda beraberinde trombozun olması nedeniyle OHA'lı hastalar yenilenmiş PHT rehberinde<sup>66</sup> grup 5'e yerleştirilmiştir<sup>36</sup>.

PHT için değerlendirmede ilk adım transtorasik EKO'dur. Artmış sağ ventrikül sistolik basıncı, sağ ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonu, sağ atriyal dilatasyon, triküspit yetersizliği ve interventriküler septumda düzleşme PHT bulgularıdır. Yüksek TRV erişkin OHA'lı hastalarda artmış mortalite ile güçlü ilişkili bulunmuştur<sup>67,68</sup>. TRV  $\geq 2.5$  m/sn ölçümünün PHT için duyarlılığı %78, özgüllüğü %19 ve pozitif belirleyici değeri %25 olarak bulunmuştur. TRV  $> 2.9$  m/sn olarak alındığında ise

duyarlılık %67'ye düşerken, özgüllük %81'e çıkmıştır<sup>69</sup>.

Sağ ve sol ventrikül zorlanmasını yansıtan serum N-terminal pro-B-natriüretik peptid (NT-pro-BNP) düzeyleri OHA'lı hastalarda mortalite riskini belirlemek ve EKO'nun pozitif belirleyici değerini güçlendirmek için kullanılabilir<sup>41</sup>. NT-pro-BNP  $\geq 160$  pg/ml olması mortalite riskini 3-6 kat arttırmaktadır<sup>70</sup>. Ayrıca seri ölçümleri prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde yararlı olabilir<sup>36</sup>. PHT'si olan OHA'lı hastalarda kas-iskelet sistemi hastalıkları ve nörolojik hastalıklar testin güvenilirliğini azaltılabilmekle birlikte, 6 dakika yürüme testi PHT ile korele bulunmuş ve tedavi ile iyileşme sağlanmıştır<sup>71</sup>.

PHT tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulur. Yardımcı testler tam kan sayımları, elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gibi rutin testler ve hemoliz değerlendirmesini içerir. Hastalar birlikte bulunabilecek HIV hastalığı, sarkoidoz ve bağ doku hastalıkları açısından da değerlendirilmelidir. Solunum fonksiyon testleri, tromboembolik hastalık ve uykuda solunum bozuklukları açısından değerlendirme tüm hastalara önerilmektedir<sup>61</sup>. Castro ve ark'nın<sup>72</sup> yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonu ile tanısı doğrulanmış PHT'li hastalarda, mPAB'in her 10 mmHg'lık artışının ölüm riskini 1.7 kat arttırdığı saptanmıştır. Yakın zamanda yapılmış prospektif çalışmalarda da OHA'lı hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış PHT'nin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır<sup>62-64</sup>.

OHA'lı hastalarda PHT'nin optimal tedavisi bilinmemektedir. Bu hastalar komplike olduklarından deneyimli merkezlerde tedavi edilmeleridir. Oksijen saturasyonu düşük olan hastalarda destek oksijen uygulanır. Diüretikler sağ ventrikül volüm yüklenmesini tedavi etmek amacıyla kullanılır, fakat volüm azalmasıyla indüklenen oraklaşma riski nedeniyle dikkatle uygulanması gerekir. Hastalar tromboemboli, uyku apne gibi birlikte bulunabilecek durumlar açısından da değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir<sup>61</sup>. OHA'ya bağlı PHT ve VTE'si olan hastalarda, kanama riski yoksa, antikoagülan tedavi uygulanır<sup>41</sup>. OHA'lı hastalarda tromboz prevalansının yüksek olması nedeniyle, uzun süreli antikoagülan kullanımının gerekliliğini belirleyebilmek amacıyla çalışmaları ihtiyaç vardır.

PHT tanısı doğrulanmış olan OHA'lı hastalarda HU



kullanımı ile ilgili çalışmalar yoktur. Ancak HU hemolizi, ağrılı atakların sıklığını, AGS'yi ve mortalite oranlarını azaltarak sağkalımı iyileştirmektedir. Amerikan Toraks Derneği PHT'si olan OHA'lı hastalarda veya yüksek TRV ve NT-pro-BNP'ye bağlı artmış mortalitesi olan hastalarda HU tedavisini kuvvetle önermektedir<sup>41,62,73</sup>. Kronik kan transfüzyonu olarak hücre hastalığında komplikasyonları azaltmada etkilidir ve PHT tedavisinde yararlı olabilir. HKHT için yeterli çalışma olmamakla birlikte EKO ile ölçümlerde pulmoner arter basıncını azalttığı bildirilmiştir<sup>74</sup>.

OHA'ya bağlı PHT tedavisinde PAH spesifik tedavilerin kullanımı konusu tartışmalıdır. Prekapiller ve postkapiller PHT'si olan OHA'lı hastalarda bosentan (endotelin reseptör antagonisti) ile yapılan iki paralel plasebo kontrollü randomize klinik çalışma, sponsor desteğinin geri çekilmesi nedeniyle tamamlanamadan sonlandırılmıştır<sup>75</sup>. Sildenafil (fosfodiesteraz 5 inhibitörü) ile yapılan ve 12 olgunun dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada, TRV  $\geq$  2.5 m/sn olan OHA'lı hastalarda, TRV ve NT-pro-BNP değerinde anlamlı iyileşme ve 6 dakika yürüme testinde anlamlı artış olduğu görülmüştür<sup>76</sup>. Bu çalışmada sildenafil tedavisi öncesi hastalar yoğun bir şekilde HU ve "exchange" transfüzyon tedavileri almışlardır. Bu umut verici sonuçlardan sonra çok merkezli bir sildenafil klinik çalışmasında, ağrılı kriz nedeniyle hastaneye yatışların artması üzerine çalışma durdurulmuştur<sup>77</sup>. Sağ kalp kateterizasyonu hastaların çok az bir kısmına yapılabildiğinden, PHT'si olan gerçek hasta sayısının bilinmemesi bu çalışmanın ciddi bir kısıtlılığı olmuştur. PHT OHA'nın önemli ve sık görülen bir komplikasyonu olup, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Veriler yetersiz olmakla birlikte prekapiller PHT'si olan OHA'lı hastalarda endotelin reseptör antagonisti ve prostasiklin agonisti şeklindeki PAH spesifik tedaviler düşünülebilir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin ilk seçenek olarak kullanımı ağrılı krizlerdeki artış nedeniyle önerilmemektedir. Orak hücre hastalarında birlikte bulunan ve PHT'yi kötüleştiren klinik durumlar da gereğinde tedavi edilmelidir<sup>59</sup>. OHA'lı hasta gruplarının PAH spesifik tedavilerden yarar göreceği ve tedavide ne kadar agresif davranılacağına belirlenebilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Son yıllarda OHA patofizyolojisi ve hastalığın ağırlaşmasına yol açan etkenler önemli ölçüde

anlaşılmıştır. Günümüzde gelişmiş sağlık bakım sistemleri ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Buna rağmen OHA'lı hastalar halen yaşamları boyunca komplikasyonlarla karşılaşmakta ve tedavilerinde zorluk yaşanmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar bu hastalarda siktir ve erişkin hastalarda ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Genel popülasyonda güvenli ve etkili olan tedaviler, OHA'lı hastalarda benzer güvenlik ve etkinlik düzeyinde olmayabileceğinden, özellikle bu popülasyonu hedef alan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2254-65.
2. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1997;337:762-9.
3. Khoury RA, Musallam KM, Mroueh S, Abboud MR. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Hemoglobin.* 2011;35:625-35.
4. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology.* 2017;49:1-9.
5. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1154-65.
6. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1994;84:643-9.
7. Vichinsky E, Styles L. Sickle cell disease: pulmonary complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1275-87.
8. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Haemat.* 2011;87:191-207.
9. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette E, Dean D et al. The National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1855-65.
10. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulm Suppl.* 2004;26:191.
11. Aldrich TK, Dhuper SK, Patwa NS, Makolo E, Suzuka SM, Najeebi SA et al. Pulmonary entrapment of sickle cells: the role of regional alveolar hypoxia. *J Appl Physiol.* 1996;80:531-9.
12. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1997;89:1787-92.

13. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr.* 1995;127:901-4.
14. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion.* 2009;49:863-8.
15. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376:2018-31.
16. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Seber CD et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr.* 2001;139:785-9.
17. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood.* 1998;92:3082-89.
18. Sobota A, Graham DA, Heeney MM, Neufeld EJ. Corticosteroids for acute chest syndrome in children with sickle cell disease: variation in use and association with length of stay and readmission. *Am J Haematol.* 2010; 85:24-28.
19. Sen N, Kozanoglu I, Karatasli M, Ermis H, Boga C, Eyuboglu FO. Pulmonary function and airway hyperresponsiveness in adults with sickle cell disease. *Lung.* 2009;187:195-200.
20. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med.* 1995;333:699-703.
21. Reagan MM, DeBaun MR, Frei-Jones MJ. Multimodal intervention for the inpatient management of sickle cell pain significantly decreases the rate of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:262-6.
22. Atz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology.* 1997;87:988-990.
23. Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, Kacmarek RM, Bridges KR, Kuter D et al. Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1997;100:1193-8.
24. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA.* 2003;289:1136-42.
25. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:893-902.
26. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003;289:1645-51.
27. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312:1033-48.
28. Robinson TM, Fuchs EJ. Allogeneic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:524-9.
29. Hoppe CC, Walters MC. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:85-90.
30. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, Hartford C, Srinivasan A, Laver J et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:820-30.
31. Abboud MR. Hematopoietic stem-cell transplantation for adults with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2380-1.
32. van Besien K, Bartholomew A, Stock W, Peace D, Devine S, Sher D et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:445-59.
33. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 2006;119:897. e7-11.
34. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Nelson JA, Lanzkron S. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: a serious and under-recognized complication. *Am J Med.* 2013;126:443-9.
35. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT, Moore CG, Ragni MV. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:760-6.
36. Mehari A, Klings ES. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. *Chest.* 2016;149:1313-24.
37. Mekontso Dessap A, Deux JF, Abidi N, Lavenue-Bombled C, Melica G, Renaud B et al. Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1022-29.
38. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12:2010-6.
39. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical

- Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-6S.
40. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35:352-8.
  41. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:727-40.
  42. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2010;17:589-97.
  43. Cohen RT, Klings ES, Strunk RC. Sickle cell disease: wheeze or asthma. *Asthma Res Pract*. 2015;1:14.
  44. DeBaun MR. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anemia. *Lancet*. 2016;387:2545-53.
  45. Knight-Madden JM, Barton-Gooden A, Weaver SR, Reid M, Greenough A. Mortality, asthma, smoking and acute chest syndrome in young adults with sickle cell disease. *Lung*. 2013;191:95-100.
  46. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2011;86:756-61.
  47. Glassberg JA, Chow A, Wisnivesky J, Hoffman R, Debaun MR, Richardson LD. Wheezing and asthma are independent risk factors for increased sickle cell disease morbidity. *Br J Haematol*. 2012;159:472-9.
  48. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2007;92:1115-8.
  49. Ozbek OY, Malbora B, Sen N, Yazıcı AC, Ozyurek E, Ozbek N. Airway hyperreactivity detected by methacholine challenge in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:1187-92.
  50. Vendramini EC, Vianna EO, De Lucena Angulo I, De Castro FB, Martinez JA, Terra-Filho J. Lung function and airway hyperresponsiveness in adult patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci*. 2006;332:68-72.
  51. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Airway hyperresponsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:272-6.
  52. Darbari DS, Castro O, Taylor JG 6th, Fasano R, Rehm J, Gordeuk VR et al. Severe vaso-occlusive episodes associated with use of systemic corticosteroids in patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2008;100:948-51.
  53. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:453-62.
  54. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1264-9.
  55. Intzes S, Kalpatthi RV, Short R, Imran H. Pulmonary function abnormalities and asthma are prevalent in children with sickle cell disease and are associated with acute chest syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:726-32.
  56. Lunt A, Desai SR, Wells AU, Hansell DM, Mushemi S, Melikian N et al. Pulmonary function, CT and echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Thorax*. 2014;69:746-51.
  57. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C et al. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30:659-65.
  58. Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, Geiger-Brown J. Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:374-81.
  59. Sharma S, Efirid JT, Knupp C, Kadali R, Liles D, Shiue K et al. Sleep disorders in adult sickle cell patients. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:219-23.
  60. Strauss T, Sin S, Marcus CL, Mason TBA, McDonough JM, Allen JL et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. *Chest*. 2012;142:94-100.
  61. Ataga KI, Klings ES. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:425-31.
  62. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365:44-53.
  63. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39:112-8.
  64. Mehari A, Alam S, Tian X, Cuttica MJ, Barnett CF, Miles G et al. Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:840-7.
  65. Sharma S, Efirid J, Kadali R, Mehra S, Chohan H, Daggubati R et al. Pulmonary artery occlusion pressure may overdiagnose pulmonary artery hypertension in sickle cell disease. *Clin Cardiol*. 2013;36:524-30.
  66. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41.

67. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol.* 2008;83:19-25.
68. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006;134:109-15.
69. Fitzgerald M, Fagan K, Herbert DE, Al-Ali M, Mugal M, Haynes J Jr. Misclassification of pulmonary hypertension in adults with sickle hemoglobinopathies using Doppler echocardiography. *South Med J.* 2012;105:300-05.
70. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, Remaley AT, Kato GJ, Gladwin MT. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2011;154:512-20.
71. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1272-9.
72. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood.* 2003;101:1257-61.
73. Machado RF, Mack AK, Martyr S, Barnett C, Macarthur P, Sachdev V et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136:319-25.
74. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA.* 2014;312:48-56.
75. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O et al; ASSET study group. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol.* 2010;149:426-35.
76. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005;130:445-53.
77. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR et al; walk-PHaSST Investigators and Patients. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood.* 2011;118:855-64.