

## Orak Hücre Hastalıkları

### Sickle Cell Diseases

Mehmet Rami Helvacı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Antakya, Hatay

#### ÖZET

Orak hücre hastalıkları (OHH), damar endoteli üzerine uzun süreli, yıkıcı bir süreçtir ve özellikle kılcal damar ağı düzeyinde hasara neden olur. Bu uzun süreli ve yıkıcı süreç doğumda başlar ve yaşamın erken dönemlerinde hızlanmış endotel hasarına bağlı çoklu organ yetmezlikleriyle sonlanır. Kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, bacak yarası, çomaklaşma, priapizm, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, çevresel damar hastalığı, siroz ve inme muhtemelen OHH'de sonlanma noktalarından sadece birkaçıdır. OHH'de gelişebilecek neredeyse tüm akut olaylar ve acillerde vücutta gelişen yaygın doku hipoksisinin önlenmesinde etkili tedavi yöntemi kırmızı küre desteği olmalıdır. Uzun dönem tedavide, OHH'de gelişebilecek sonlanma noktalarının tümüyle önlenmesinde olmasa da geciktirilmesinde ağızdan alınan hidroksiüre ucuz, güvenli ve etkili bir ilaçtır.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre hastalıkları, kronik endotel iltihabı

#### ABSTRACT

Sickle cell diseases (SCDs) are chronic destructive process on endothelium particularly at the capillary level. The chronic catastrophic process initiates at birth, and terminates with accelerated endothelial damage induced multiorgan failures in early years of life. Chronic obstructive pulmonary disease, leg ulcers, digital clubbing, priapism, coronary heart disease, chronic renal disease, peripheral artery disease, cirrhosis, and stroke are just some of the terminal end points of the diseases. Red blood cell transfusions should be the treatment of choice nearly in all acute events and emergencies of the diseases to prevent disseminated tissue hypoxia all over the body. In long term treatment, an oral hydroxyurea is cheap, safe, and effective drug, not to prevent but to delay the end points of the diseases.

**Key Words:** Sickle cell diseases, chronic endothelial inflammation

**Gönderme tarihi / Received:** 12.05.2015 **Kabul tarihi / Accepted:** 15.06.2015

**İletişim:** Prof. Dr. Mehmet Rami Helvacı, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hatay/Türkiye

**E-posta:** [mramihelvaci@hotmail.com](mailto:mramihelvaci@hotmail.com)

#### GİRİŞ

Orak hücre hastalıkları (OHH), damar endoteli üzerine özellikle de kılcal damar ağı düzeyinde etkili kronik, iltihabi ve yıkıcı bir süreçtir. Hemoglobin S (Hb S), kırmızı kürelerin elastik ve iki yüzü içbükey disk şeklindeki yapısının kaybolmasına neden olur. Muhtemelen OHH'nda kırmızı kürelerin şeklinden çok elastik yapısının kaybolması esas problemdir. Çünkü beraberinde talasemi minörün eşlik ettiği OHH vakalarında çevre kanında orak hücrelerin çok nadir görülmesine karşılık olumsuz sonuçlar çok değişmemektedir. Bu teoriyi destekler şekilde insan ömrü kalıtsal eliptositoz ve sferositozda önemli şekilde etkilenmiştir. Azalmış kırmızı

küre elastik yapısı muhtemelen tüm insan ömrü boyunca mevcuttur, ancak vücudun metabolik hızının arttığı durumlarda alevlenmektedir. Bu sert hücrelere bağlı özellikle kapiller düzeyde gelişen ve ömür boyu devam eden damar endotel iltihabı, ödemi ve fibrozisi tüm vücudu tutan uzun dönemli bir doku hipoksisine ile sonuçlanır (1, 2). Diğer taraftan, sertleşmiş kırmızı kürelerin dokulara dağıtımından çok taşınmasıyla görevli büyük damar sistemlerinde aşırı tıkanıklıklar genellikle görülmez. Diğer ateroskleroz sebeplerinden farklı olarak OHH, damar endotelini daha çok kılcal damar ağı düzeyinde tutar (3), çünkü kılcal damar ağı

sistemi bu sert kırmızı kürelerin dokulara dağıtımından sorumludur (3). Bu sert hücrelere bağlı gelişen uzun süreli endotel hasarı, iltihabı, ödemi ve fibrozisi hastaların erken yaşlarında ilerlemiş bir ateroskleroza sebep olur (4). Diğer bir ifade ile OHH esas olarak iltihabi bir süreçtir ve muhtemelen eşlik eden aneminin istenmeyen sonuçlara etkisi çok azdır, çünkü benzer hematokrit seviyesine sahip talasemi minör hastalarında insan ömrü kısalmamaktadır. Muhtemelen OHH'de gelişen damar duvarı iltihabı, ödemi ve fibrozisi, tüm vücutta damar lümeninden ziyade damar duvarında bir tıkanıklığa neden olmaktadır. Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOA), bacak yarası, çomaklaşma, priapizm, koroner kalp hastalığı (KKH), kronik böbrek hastalığı (KBH), çevresel arter hastalığı (ÇAH), siroz ve inme muhtemelen OHH'nin nihai sekellerinden sadece birkaçıdır. Sonuç olarak, OHH vücutta neredeyse tüm sistemleri etkileyen iltihabi bir süreçtir (5) ve literatürde OHH'nda insan ömrü bayanlarda 48 sene, erkeklerde 42 senedir (6), oysa bu değerler ülkemizde sırasıyla 33.3 seneye karşılık 29.9 sene olarak tespit edilmiştir (4). Aradaki büyük fark muhtemelen ülkemizde hidroksiüre kullanımının gerektiği şekilde yaygın olmamasına ve bu hastalarda gelişebilecek acil durumlarda yeterli ve hızlı kırmızı küre desteğinin öneminin anlaşılabilmiş olmasına bağlıdır (7).

Ağrılı krizler OHH'nin en sık ve rahatsız edici belirtisidir. Her ne kadar bazı yazarlar ağrılı krizlerin doğrudan insan yaşamını tehdit ettiğini düşünmeseler de (8), enfeksiyonlar krizlerin en sık sebepleridir. Bu nedenle ağrılı krizler sırasında ölüm riski yüksektir. Diğer yandan ağrı, muhtemelen kırmızı küreler, endotel hücreleri, beyaz küreler ve trombositler arasında gerçekleşen ve henüz tam anlaşılabilmiş bir

etkileşimin sonucudur. Sitotoksik enzimler salgılamak suretiyle beyaz kürelerin ağrılı krizlerin gelişimine bir etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Nötrofillerin endotel üzerine etkileri özellikle OHH'de görülen serebrovasküler hastalıklarda ilgi konusu olmuştur. Örneğin, herhangi bir enfeksiyonun olmamasına rağmen bu hastalarda gelişen lökositoz, hastalık şiddetinin bağımsız bir göstergesidir (9) ve artmış bir inme riski taşımaktadır (10). Şiddetli ağrının oluşumunda kemik iliği damar sisteminin tıkanması, kemik iskemisi ve enfarktı, iltihabı uyarıcıların salınması ve sinir dokusunun uyarılması rol oynayabilir. Klasik ağrılı krizde ağrının şiddeti nedeniyle çoğu zaman morfin çeşidi ilaçlara ihtiyaç duyulur (11). Ancak tecrübelerimize göre şiddetli ağrılı krizler sırasında tekrarlanan kırmızı küre desteği bu hastalarda hem ağrı kontrolünde hem de uzun süreli hastalık zemininde gelişebilecek ani ölümlerin engellenmesinde oldukça etkilidir. Uzun dönem tedavide ise hidroksiüre hem ağrılı kriz sayısını hem de şiddetini azaltmaktadır (3). Böylece hidroksiüre tedavisi altındaki hastalarda gelişebilecek acillerde gereken kırmızı küre sayısı da önemli oranda azalmaktadır (12). Acil şartlarda kırmızı küre temininin zorluğu da düşünüldüğünde tek başına bu etki bile bu şartlarda gelişebilecek ani ölümleri engelleyebilir (3).

Hayatı tehdit eden enfeksiyonlar bu hastalarda siktir. Tekrarlayan damar tıkanıklıkları ve doku iskemisi ve enfarktı sebebiyle gelişen otosplenektomi bu enfeksiyonların gelişiminde önemlidir. Nihayetinde fonksiyonel ve anatomik olarak dalağın yokluğu vücutta antikör üretiminin azalması, opsonizasyonun engellenmesi ve retikuloendotelial sistemin fonksiyon kaybına sebep olur. Bunun

sonucunda özellikle Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Neisseria meningitidis gibi kapsüllü bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların riski artmıştır. Enfeksiyonlar özellikle de pnömokok enfeksiyonları erken çocuklukta siktir ve yüksek ölüm riskine sahiptir. Bir çalışmada süt çocuklarında ölümlerin %57'sinin enfeksiyonlara bağlı geliştiği gösterilmiştir (9). Bir başka çalışmada çocuklarda görülen ölümlerin en sık olarak 1 ile 3 yaşlar arası geliştiği ve 20 yaş altı ölümlerin özellikle pnömokok sepsisine bağlı geliştiği gösterilmiştir (13). Dokuz yıllık OHH tecrübemize göre de, bu hastalarda mevcut uzun süreli hastalık zemini sebebiyle ağırlı krizlerin enfeksiyon, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ani ölüm ile sonuçlanma riski oldukça yüksektir.

Akut göğüs sendromu (AGS), OHH'de önemli bir ölüm sebebidir (14). Bu hastalarda AGS genellikle tek bir atak şeklinde gelişir ve tekrarlırsa yüksek erken ölüm riskine sahiptir. En sık 2 ile 4 yaşları arasında görülür ve sıklığı yaşla birlikte azalır (15). Bunun sebebi hem AGS'na bağlı ölüm riskinin yüksek olması hem de yaşla birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı vücudun bağışıklık kazanması olabilir. Saf orak hücre anemisi (Hb SS) vakalarında daha çok görülür ve yüksek beyaz küre sayısı da, AGS sıklığını arttırır (14, 15). Muhtemelen AGS, karmaşık ve nihayi bir son noktadır ve sebepleri ve oluş mekanizmaları net olarak belirlenememiştir. Zorluklardan birisi enfeksiyon ile enfarkt arasındaki ayırımın net olarak yapılamaması ve yağ embolisinin süreçteki öneminin belirlenememesidir. Tüm AGS atakları enfeksiyonlara bağlı gelişmez. Örneğin bazı çalışmalarda atakların %66'sında bulaşıcı bir odak gösterilememiştir (14, 15). Benzer şekilde bir başka çalışmada, 27 atağın

12'sinde yağ embolisi tespit edilmiştir (16). Tecrübelerimize göre vücutta herhangi bir enfeksiyon veya gerilim sırasında artan metabolik hız AGS ile sonuçlanabilir. Bir başka ifadeyle AGS, tüm vücutta özellikle kılcal damar ağı düzeyinde gelişen yaygın endotel hasarının akciğerdeki sonucu olabilir. Çok merkezli bir çalışmada hidroküre tedavisiyle AGS sıklığında önemli bir azalma tespit edilmiştir (17). Bu durum da bize AGS ataklarının önemli bir kısmının, özellikle kılcal damar ağı düzeyinde gelişen yaygın endotel hasarı, iltihabı ve ödemine bağlı geliştiğini düşündürmektedir (17). Bazı çalışmalarda antibiyotik tedavisinin hastane yatış sürelerini kısaltmadığı gösterilmiştir (18, 19). Gözlemlerimize göre neredeyse diğer tüm OHH acil durumlarında olduğu gibi AGS'nda da, yeterli ve hızlı kırmızı küre desteği hayati öneme sahiptir ve hastanın genel durumunun kötüleşmesi beklenmeden erken dönemde verilmelidir.

Muhtemelen KOAH, esas olarak akciğer damar sistemini tutan ve yaşlanma, sigara ve fazla kilonun önemli şekilde hızlandırdığı tüm vücudu etkileyen, yaygın, iltihabi bir durumdur (20). Damar endotelinin bu iltihabi durumu lenfositler tarafından salgılanan çeşitli kimyasallar tarafından arttırılmakta ve nihayetinde fibrozis ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Muhtemelen bu hızlanmış ateroskleroz süreci, KOAH'daki ana yapısal değişikliktir. Her ne kadar KOAH özellikle akciğer damar yapısını tutan hızlanmış bir ateroskleroz süreci gibi görünse de, bu iltihabi sürecin sadece akciğer damar yapısı ile sınırlı olmayıp tüm vücudu etkilediğine ve KOAH, KKH, ÇAH ve inme arasında çok sıkı ilişkiler olduğuna dair literatürde çok sayıda yayın mevcuttur (21, 22). Yaşları 35 ile 60 arasında değişen 5.887 sigara içicisinde yapılan çok merkezli bir çalışmada,

ölümlerin üçte ikisinin kalp ve damar hastalıklarından ve akciğer kanserinden geliştiği tespit edilmiş ve KKH'nın da bunlar arasında en yaygın sebep olduğu tespit edilmiştir (23). Aynı şekilde kalp ve damar hastalıklarının en sık hastane yatış sebebi olduğu görülmüştür (23). Diğer bir çalışmada, orta ve şiddetli KOAH hastalarında ölümlerin %27'sinin kalp ve damar hastalıklarına bağlı geliştiği görülmüştür (24). KOAH, sistemik iltihabi bir süreç olan OHH'nda da sıktır (5). Bir başka deyişle, çomaklaşma, pulmoner hipertansiyon, bacak yarası, inme, siroz, KBH ve KKH'nın yanında KOAH da, OHH'nın nihayi sonuçlarından sadece bir tanesi olabilir (5).

Priapizm, herhangi bir uyarı olmaksızın ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesidir (25). Ağrılı bir durumdur ve tedavi edilmediği takdirde yaygın damar hasarı, trombüs, iskemi, korpus kavernozanın fibrozisi, erektil disfonksiyon, penis nekrozu ve nihayetinde de kısalmış, sertleşmiş ve ereksiyon kabiliyetini kaybetmiş bir penise neden olur (25). Özellikle OHH, lösemi ve talasemi gibi kan hastalıklarında, Fabry hastalığında ve spinal kord hastalık ve yaralanmalarında (asılma) gelişir (26, 27). NADPH seviyesini düşüren glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde de (G6PDE) gelişebilir. NADPH, nitrik oksit oluşumunda bir kofaktördür ve G6PDE, nitrik oksit seviyesini düşürerek priapizme neden olabilir. Priapizmin üç tipi vardır: iskemik (toplardamar tıkanıklığı, düşük akımlı), tekrarlayıcı iskemik ve iskemik olmayan (atar damar kökenli, yüksek akımlı) (28). OHH'nda tekrarlayıcı iskemik tip görülür (28). Bir başka ifadeyle gördüğümüz priapizmin %95'i iskemik veya düşük akımlı tiptir ve bunlarda kan penisten vücuda yeterinde geri dönememektedir ve bu vakalar çok ağrılıdır

(25). Geriye kalan %5'i iskemik olmayan yüksek akımlı priapizmdir ve genellikle penis damar sisteminde kısa devre ile sonuçlanan perine yaralanmalarına bağlı gelişir (25). Yüksek akımlı priapizmin tedavisi düşük akımlı priapizm kadar acil değildir, çünkü bunlarda iskemi riski yoktur (25). OHH dışındaki hastalarda ağızdan psödoefedrin veya terbutalin tedavide etkili olabilir. Muhtemelen bu ilaçlar kasılmış korporal düz kasları gevşetir ve erektil kavernoöz dokunun geçirgenliğini artırarak kanın sinüzoidlerden toplardamar sistemine geri dönüşünü kolaylaştırır. Bu tedavilerin etkili olmaması durumunda yapılacak işlem kanın korpus kavernozumdan yerel uyuşturma ile boşaltılmasıdır. Bu işlemin de başarısız olması durumunda, oluşturulacak distal şantlar kanın penisi terk edip dolaşıma geri dönmesini sağlayabilir. OHH'nda ise akut dönemde seçilecek tedavi seçeneği kırmızı küre desteği olmalıdır (29). Kırmızı küre desteği dolaşımdaki orak hücre yoğunluğunu azaltır ve kemik iliğinin anormal kırmızı küre üretimini baskılar. Böylece, daha fazla oraklaşmaya bağlı gelişecek penis ve diğer organ hasarlanmaları önlenir. Dokuz yıllık OHH tecrübelerimize göre basit kırmızı küre nakilleri, kırmızı küre değişimine tercih edilmelidir. Öncelikle basit nakiller kısa sürede gerçekleştirilebilen kolay işlemlerdir. Böylece hastaya erken müdahale edilip, hasta ve yakınların rahatlaması sağlanır. İkinci olarak her seferinde bir veya iki torba kırmızı küre karışımının hazırlanması, değişim için gerekli olan altı veya sekiz torbanın hazırlanmasından çok daha kolay olduğundan bu hastalarda bu sürede gelişebilecek ani ölümlerden kaçınılmış olur. Üçüncü olarak, basit nakiller için uzman personele ihtiyaç olmadığından değişim için ileri merkezlere yapılacak nakiller sırasında gelişebilecek ani ölümler engellenmiş olur.

Priapizmin uzun dönem tedavisi ise hidroksiüredir ve tecrübelerimize göre tedaviye yaşamın erken dönemlerde başlanması durumunda oldukça etkilidir.

Muhtemelen siroz, ağırlıklı olarak karaciğer damar ağı sistemini etkileyen yaygın iltihabi bir süreç ve hızlanmış bir ateroskleroz örneğidir. Yaşlanma, sigara, alkol, yerel ve yaygın iltihabi olaylar ve fazla kilo bugün için uzun süreli endotel iltihabının en iyi bilinen sebeplerdir. Özellikle fazla kilonun sebep olduğu kan basıncı ve şekeri yüksekliği, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar çeşitli hücrel stres cevaplarına sebep olmakta ve bu cevaplar da bağışıklık sisteminin aktifleşmesi ve endotel iltihabına sebep olmaktadır (30). Alkolün damar endoteli üzerine iltihabi ve aterosklerotik etkisi en şiddetli karaciğer damar ağı üzerine olmaktadır, çünkü portal sistem dolayısıyla alkol ve metabolitlerinin en yüksek yoğunlukta ulaştığı organ karaciğerdir. Uzun süreli iltihabi ve bulaşıcı süreçlerin de hızlanmış ve tüm vücudu tutan ateroskeleroza etkileri mevcuttur (31). Örneğin, kronik hepatit C enfeksiyonunda karotid atar damarı intima-media kalınlığı artmıştır (31). Virüsün vücuttan temizlenmesiyle birlikte aminotransferaz seviyeleri normalleşir ve uzun süreli enfeksiyonlar ve ateroskeleroza bağlı gelişen karaciğer yağlanması geriler (31). Hasarlanmış karaciğer dokusunun, özellikle de karaciğer arteriollerini endotel hücrelerinin tamirinde görevli lenfositler tarafından salgılanan çeşitli kimyasallar mevcut iltihabi süreci hızlandırmaktadır (31). Uzun süreli iltihabi sürecin devam etmesi sonucunda karaciğer dokusunun mimari yapısı değişmektedir, çünkü endotel üzerine uzun süreli iltihap hızlanmış ateroskleroz ve doku hipoksisi ve enfarktisi ile sonuçlanmaktadır. Her ne kadar siroz özellikle

karaciğer damar ağı sistemini tutan hızlanmış bir ateroskleroz örneğiye de, bu hastalarda tüm vücudu tutan yaygın bir iltihabi sürece dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin, siroz ile KKH, KOAH, ÇAH, KBH ve inme arasında altta yatan yaygın aterosklerotik süreç sebebiyle kuvvetli ilişkiler mevcuttur (32). Benzer şekilde siroz hastalarındaki ölümlerin önemli bir kısmı kalp ve damar hastalıklarına, özellikle de KKH'na bağlıdır (33). Diğer taraftan, hızlanmış bir aterosklerotik süreç olması sebebiyle OHH da, tüm vücudu tutan yaygın aterosklerozun nihayi sonuçlarını erken yaşlarda bize göstermesi açısından iyi bir model olabilir (34). Örneğin, erken yaş ortalamasına rağmen (29.3 sene), siroz (%5.8), KOAH (%5.8), çomaklaşma (%5.4), pulmoner hipertansiyon (%11.7), bacak yarası (%10.9), inme (%4.6) ve ölüm (%5.4), OHH vakalarında çok yüksek oranlarda görülmüştür (35) ve muhtemelen siroz bu hastalarda yaygın aterosklerozun sonlanma noktalarından sadece bir tanesidir.

KBH böbrek fonksiyonlarının zaman içinde azalmasıdır. Görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır (36). Örneğin, ABD'nde 1999 ve 2004 yılları arasında 20 yaş ve üstü insanlarda KBH sıklığı %16.8 olarak tespit edilmiştir (37). Tüm dünyada sağlık şartlarının ilerleme göstermesine rağmen KBH sıklığının artıyor olması, ortalama insan ömrünün uzaması ve fazla kilo sıklığının artışı ile açıklanabilir, çünkü KBH metabolik sendromda görülen tüm vücudu tutan ve düşük dereceli endotel iltihabının sonlanma noktalarından birisi olabilir (38). Yaşlanma yaygın ateroskelerozun önemli bir sebebidir ve nihayetinde yaygın doku hipoksisi gelişir ve vücudun tamir ve savunma sistemleri engellenir (39). Kan basıncı, kan şekeri, kan kolesterolünün yüksekliği ve artmış insülin direnci gibi fazla kiloya eşlik eden metabolik

sorunların, hızlanmış ateroskleroza etkileri iyi bilinmektedir (30, 40). Örneğin, yaş ( $P= 0.04$ ), ortalama atar damar basıncı ( $P= 0.003$ ) ve diabetes mellitus ( $P= 0.02$ ) ile ortalama karotid atar damarı intima-media kalınlığı arasında anlamlı ilişkiler mevcuttur (38). Sigara, alkol ve diğer yerel ve yaygın iltihabi süreçler de uzun dönemde endotel hasarını arttırmaktadır (20). Sigaranın yaygın aterosklerotik etkisi KOAH ve Buerger hastalığında iyi bilinmektedir (20). Nihayetinde böbrek damar sisteminde hızlanmış ateroskleroz, fibrozis ve yaygın doku iskemisi ve enfaktı gelişir. Muhtemelen KBH, tüm vücudu tutan hızlanmış bir aterosklerotik sürecin sadece böbrek ucudur ve diğer organlar da belirli oranlarda etkilenmiştir. Diğer bir ifadeyle KKH, siroz, KOAH, ÇAH ve inme gibi metabolik sendromun diğer sonuçları ile KBH arasında sıkı bir ilişki vardır (32). Örneğin, KBH'nda en önemli ölüm sebebi böbrek yetmezliğinden ziyade kalp ve damar hastalıklarıdır (41). Tüm vücut damar ağı sistemini etkileyen hızlanmış bir ateroskleroz örneği olması sebebiyle OHH da, bazı toplumlarda KBH'nın önemli bir sebebidir (42). İnme de, OHH'nın sık görülen ciddi sonuçlarından birisidir (43). Bacak yarasında olduğu gibi Hb SS vakalarında daha sıktır (44). Artmış beyaz küre sayısı ile inme sıklığı artmaktadır (45). Oraklaşmaya bağlı yaygın endotel hasarı, beyaz küre, trombosit ve pıhtılaşma sistemlerinin uyarılması, hemoliz, endotel iltihabı, ödemi ve fibrozisi ile sonuçlanır (46). OHH'nda inme, makrovasküler bir zeminden ziyade mikrovasküler bir zemine dayanıyor olabilir ve yaygın kılcal damar ağı endotel ödemi çok daha önemli olabilir. Enfeksiyonlar ve diğer iltihabi olaylar, vücutta metabolik hız artışıyla oraklaşma ve endotel ödemi arttırarak inmeyi tetikleyebilir. Bacak

yarasında olduğu gibi hidroksiüre tedavisi ile inme sıklığının da önemli oranda azalması, bize bu hastalarda inmenin önemli oranda artmış beyaz küre ve trombosit sayısına bağlı yaygın endotel ödemine bağlı gelişebileceğini göstermektedir (3).

Hidroksiüre, OHH ve kronik miyeloproliferatif hastalıklarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Ribonükleotid redüktaz enzimini baskılayarak deoksiribonükleotidlerin üretimini engeller. Deoksiribonükleotidler, DNA'nın yapı taşlarıdır, böylece hücre bölünmesi baskılanmış olur. Hidroksiüre özellikle aşırı çoğalan hücrelerin bölünmesini engeller. Her ne kadar bazı yazarlar, hidroksiürenin OHH'deki etki mekanizmasının fetal hemoglobin (Hb F) üretimi için gerekli olan gammaglobulin üretimini arttırmak olduğunu düşünseler de (47), biz etki mekanizmasının bu hastalarda sık görülen akut evre cevapları olan lökositoz ve trombositozu baskılamak olduğunu düşünmekteyiz. Böylece bu hastalarda doğuştan itibaren mevcut uzun süreli damar iltihabı bir ölçüde engellenmektedir (45). Aynı etki mekanizması sebebiyle hidroksiüre, orta şiddette ve ağır sedef hastalıklarında da aşırı çoğalan cilt hücrelerinin baskılanmasında kullanılmaktadır. Muhtemelen viral hepatit vakalarında olduğu gibi OHH'nda da yaygın iltihabi süreç, hastanın kendi savunma sistemi tarafından, özellikle de beyaz küre ve trombositler tarafından şiddetlendirilmektedir. Beyaz küre ve trombositlerin aşırı çoğalmasının baskılanması tüm vücutta gelişen endotel hasarına bağlı doku iskemisi ve enfarktını sınırlamaktadır. Bir çalışmada nötrofil sayısının düşüklüğü daha az ağrılı krizle birlikte seyretmektedir ve bir doku enfarktının gelişmesi durumunda da düşük nötrofil sayısı ağrı şiddetini azaltmakta ve doku hasarını sınırlandırmaktadır (48). Diğer yandan



hidroksiüre kullanımı sonucu Hb F seviyesi tedavi öncesine göre farklılık göstermemektedir (48).

Aşkar faydalarına rağmen hidroksiüre çeşitli sebeplerden dolayı hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yeterince kullanılmamaktadır (49). Öncelikle hidroksiüre bir kanser ilacıdır ve yakın zamanda gebelik düşünen bayanlar tarafından kullanılmamaktadır. Oysa klinik gözlemlerimize göre hidroksiüre bu hastalarda beyaz küre ve trombosit sayısını azaltmakta, hematokrit seviyesi ve vücut ağırlığını arttırmakta ve C-reaktif protein gibi iltihap göstergelerini düşürmektedir (12). Bir başka ifadeyle hidroksiüre bu hastalardaki yaygın iltihabi süreci azaltmakta ve vücudu bir nebze normaleştirmektedir. Böylece muhtemelen uzun süreli hastalık zemininde azalan gebe kalma şansını arttırmaktadır (49). İkinci olarak, insanlarda kanser yapıcı etkisi üzerine korkular mevcuttur (49). Ancak OHH'nda on yıldan daha uzun süredir kullanılmasına rağmen literatürde yetişkinlerde böyle bir etki rapor edilmemiştir (50). Her ne kadar bazı araştırmacılar fetus üzerine bazı risklere işaret etse de (51), potansiyel yararları muhtemel zararlarına baskın gelebilir. Doğumdan bugüne devam eden yaygın ve şiddetli iltihabi sürecin rahmin kan dolaşımını da etkilemesi, OHH'nın kendisinin de bir anemi tipi olması ve ayrıca kronik hastalık anemisine de sebep olması nedenleriyle bu hastalarda gebe kalma şansı düşüktür. Ayrıca gebe kalındığı takdirde düşük ve rahim içi ölüm riskleri de oldukça yüksektir. Kesin olan şudur ki, OHH tedavisinde yeni ilaçlara ve tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Dokuz yıllık OHH gözlemlerimize göre daha etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine kadar, bu hastaların hepsinde hidroksiüre mutlaka erken yaşlarda kullanılmaya başlanmalıdır. Zamanla

yaygın endotel hasarının ilerlemesi sebebiyle hastalık şiddetlenmekte ve aşkar hale gelmektedir. Hastanemizde daha önce hiçbir belirti ve bulgusu olamamasına rağmen otuz yaşından sonra tanı koyduğumuz önemli sayıda hasta mevcuttur. Bu yüzden hastalık şiddeti bahane edilerek hidroksiüre tedavisine erken dönemde başlanılmaması hastalar, hasta yakınları ve doktorlar açısından riskler taşımaktadır. Örneğin, çok merkezli bir çalışmada 299 yetişkin ve ağır Hb SS hastası çalışmaya alınmış ve plasebo ile hidroksiürenin etkileri karşılaştırılmıştır (52). Karşılaştırma kriteri olarak ağırlı krizler, AGS ve kan ihtiyacı ele alınmıştır. Sonuçlar 22. ayın sonunda hidroksiüre grubunda o kadar yüz güldürücüdür ki çalışma erken sonlandırılıp tüm hastalara hidroksiüre tedavisi başlanılmıştır (52). Yine aynı çalışmada hidroksiüre tedavisiyle hastane yatışları %44 azalmış ve düşük beyaz küre sayısı ile ağırlı kriz sayılarının azalması arasında çok kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (52). Hastalarda senelik ağırlı kriz sayısı 4.5'ten 2.5'e gerilemiştir (52). Sadece şiddetli ve yetişkin Hb SS vakalarının ele alındığı bu çalışmaya karşılık bizim hafif veya şiddetli tüm OHH tiplerini ele aldığımız bir çalışmada senelik ağırlı kriz sayısı 10.3'ten 1.7'ye ( $P<0.000$ ) ve ortalama ağırlı kriz şiddeti de 10 üzerinden 7.8'den 2.2'ye ( $P<0.000$ ) gerilemiştir (12). Muhtemelen hidroksiüre tedavisi ile hafif ağırlı krizlerin çoğu hissedilmeden geçirilmektedir. Aynı şekilde dokuz yıllık bir takip çalışmasında sık ağırlı kriz geçiren yetişkinlerde hidroksiüre tedavisiyle ölüm oranları belirgin azalmaktadır (53). Her ne kadar altta yatan hastalık şiddeti esas belirleyiciyse de, hidroksiüre bu hastalarda hastalık şiddetini belirgin şekilde azaltmaktadır (53).

OHH'nin doğumla başlayan bir hastalık süreci olması sebebiyle, bu hastalarda hastalığa bağlı sağlık sorunlarını süt çocukluğundan itibaren görmekteyiz. Örneğin kronik hastalık sürecinin bir sonucu olarak daha düşük hemoglobin seviyesine sahip süt çocuklarında AGS, ağrılı kriz ve daha düşük nöropsikolojik değerlendirme sonuçları elde edilmiş ve hidroksiüre bunların sıklığını azaltmıştır (54). Erken dönemde başlanması durumunda hidroksiüre dalak fonksiyonlarını korur, vücut gelişimini artırır ve çoklu organ fonksiyon bozukluklarını yavaşlatır. Kırmızı küre destek programları da tüm OHH istenmeyen sonuçlarını azaltır, ancak bulaşıcı hastalık, allo-antikör gelişimi ve artmış demir yükü gibi riskler taşır. Belli bir sayının üzerinde kırmızı küre desteği sonrasında hastaya uygun kan bulma güçleşmektedir. Bu sebeple bugün için OHH uzun dönem tedavisinde hidroksiüre seçilecek tedavi yöntemidir. Ağrılı kriz sayısı ve şiddetini, beyaz küre ve trombosit sayısını ve serum bilirubin ve laktat dehidrojenaz seviyelerini azaltırken, kronik iltihap şiddetini

azaltması sebebiyle vücut ağırlığı ve hematokrit seviyesini artırır (12). Bütün bunların bir sonucu olarak toplam sağ kalımı uzatması da kuvvetle muhtemeldir (3).

Sonuç olarak OHH, damar endoteli üzerine uzun süreli, yıkıcı bir süreçtir ve özellikle kılcal damar ağı düzeyinde hasara neden olur. Bu uzun süreli ve yıkıcı süreç doğumda başlar ve yaşamın erken dönemlerinde hızlanmış endotel hasarına bağlı çoklu organ yetmezlikleriyle sonlanır. KOAH, bacak yarası, çomaklaşma, priapizm, KKH, KBH, ÇAH, siroz ve inme muhtemelen OHH'nin sonlanma noktalarından sadece birkaçıdır. OHH'nda gelişebilecek neredeyse tüm akut olaylar ve acillerde vücutta gelişen yaygın doku hipoksisinin önlenmesinde etkili tedavi yöntemi kırmızı küre desteği olmalıdır. Uzun dönemde ise, OHH'nda gelişebilecek sonlanma noktalarının tümüyle önlenmesinde olmasa da geciktirilmesinde bugün için hidroksiüre ağızdan alınan, ucuz, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir.

## REFERANSLAR

1. Helvacı MR, Aydoğan A, Akkucuk S, Oruc C, Uğur M. Sick cell diseases and ileus. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2871-2876.
2. Helvacı MR, Acipayam C, Aydoğan A, Akkucuk S, Oruc C, Gökçe C. Acute chest syndrome in severity of sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5790-5795.
3. Helvacı MR, Aydın Y, Ayyıldız O. Hydroxyurea may prolong survival of sickle cell patients by decreasing frequency of painful crises. *HealthMED* 2013;7:2327-2332.
4. Helvacı MR, Gökçe C, Davran R, Acipayam C, Akkucuk S, Uğur M. Tonsilectomy in sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4586-4590.
5. Helvacı MR, Erden ES, Aydın LY. Atherosclerotic background of chronic obstructive pulmonary disease in sickle cell patients. *HealthMed* 2013;7:484-488.
6. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-1644.
7. Helvacı MR, Ayyıldız O, Gundogdu M. Gender differences in severity of sickle cell diseases in non-smokers. *Pak J Med Sci* 2013;29:1050-1054.
8. Parfrey NA, Moore W, Hutchins GM. Is pain crisis a cause of death in sickle cell disease? *Am J Clin Pathol* 1985;84:209-212.
9. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-89.



10. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120:360-366.
11. Cole TB, Sprinkle RH, Smith SJ, Buchanan GR. Intravenous narcotic therapy for children with severe sickle cell pain crisis. *Am J Dis Child* 1986;140:1255-1259.
12. Helvacı MR, Ayyıldız O, Gundogdu M. Hydroxyurea therapy and parameters of health in sickle cell patients. *HealthMed* 2014;8:451-456.
13. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1989; 84: 500-508.
14. Poncz M, Kane E, Gill FM. Acute chest syndrome in sickle cell disease: etiology and clinical correlates. *J Pediatr* 1985; 107: 861-866.
15. Sprinkle RH, Cole T, Smith S, Buchanan GR. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. A retrospective analysis of 100 hospitalized cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 105-110.
16. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994; 83: 3107-3112.
17. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322.
18. Charache S, Scott JC, Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment, and prevention. *Arch Intern Med* 1979; 139: 67-69.
19. Davies SC, Luce PJ, Win AA, Riordan JF, Brozovic M. Acute chest syndrome in sickle-cell disease. *Lancet* 1984; 1: 36-38.
20. Helvacı MR, Aydin LY, Aydin Y. Chronic obstructive pulmonary disease may be one of the terminal end points of metabolic syndrome. *Pak J Med Sci* 2012;28:376-379.
21. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnell A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-643.
22. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2653-2658.
23. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
24. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-415.
25. Kaminsky A, Sperling H. Diagnosis and management of priapism. *Urologe A* 2015; 54: 654-661.
26. Anele UA, Le BV, Resar LM, Burnett AL. How I treat priapism. *Blood* 2015; 125: 3551-3558.
27. Bartolucci P, Lionnet F. Chronic complications of sickle cell disease. *Rev Prat* 2014; 64: 1120-1126.
28. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012; 9: 88-103.
29. Ballas SK, Lyon D. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apher* 2015.
30. Xia M, Guerra N, Sukhova GK, Yang K, Miller CK, Shi GP, et al. Immune activation resulting from NKG2D/ligand interaction promotes atherosclerosis. *Circulation* 2011; 124: 2933-2943.
31. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godsland I, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut* 2010;59:1135-1140.
32. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:372-381.
33. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003;52:1-85.
34. Helvacı MR, Kaya H. Effect of sickle cell diseases on height and weight. *Pak J Med Sci* 2011;27:361-364.
35. Helvacı MR, Sevinc A, Camci C, Keskin A. Atherosclerotic background of cirrhosis in sickle cell patients. *Pren Med Argent* 2014; 100: 127-133.
36. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179: 1154-1162.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 161-165.

38. Nassiri AA, Hakemi MS, Asadzadeh R, Faizei AM, Alatab S, Miri R, et al. Differences in cardiovascular disease risk factors associated with maximum and mean carotid intima-media thickness among hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 203-208.
39. Helvacı MR, Aydın Y, Gundogdu M. Smoking induced atherosclerosis in cancers. *HealthMED* 2012; 6: 3744-3749.
40. Helvacı MR, Kaya H, Sevinc A, Camci C. Body weight and white coat hypertension. *Pak J Med Sci* 2009; 25: 916-921.
41. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-2047.
42. Helvacı MR, Aydın Y, Aydın LY. Atherosclerotic background of chronic kidney disease in sickle cell patients. *HealthMED* 2013; 7: 2532-2537.
43. Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, Hosseini H, Habibi A, Bachir D, et al. Sickle-cell disease stroke throughout life: a retrospective study in an adult referral center. *Am J Hematol* 2014; 89: 267-272.
44. Majumdar S, Miller M, Khan M, Gordon C, Forsythe A, Smith MG, et al. Outcome of overt stroke in sickle cell anaemia, a single institution's experience. *Br J Haematol* 2014; 165: 707-713.
45. Helvacı MR, Aydogan F, Sevinc A, Camci C, Dilek I. Platelet and white blood cell counts in severity of sickle cell diseases. *Pren Med Argent* 2014; 100: 49-56.
46. Kossorotoff M, Grevent D, de Montalembert M. Cerebral vasculopathy in pediatric sickle-cell anemia. *Arch Pediatr* 2014;21:404-414.
47. Miller BA, Platt O, Hope S, Dover G, Nathan DG. Influence of hydroxyurea on fetal hemoglobin production in vitro. *Blood* 1987;70:1824-1829.
48. Charache S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. *Semin Hematol* 1997; 34: 15-21.
49. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi CE, et al. NIH consensus development statement on hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2008; 25: 1-30.
50. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285-293.
51. Champion SN, Davenport SJ, Nowland WS, Cappon GD, Bowman CJ, Hurtt ME. Sensitive windows of skeletal development in rabbits determined by hydroxyurea exposure at different times throughout gestation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012; 95: 238-249.
52. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 300-326.
53. 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: 1645-1651.
54. Lebensburger JD, Miller ST, Howard TH, Casella JF, Brown RC, Lu M, et al. BABY HUG Investigators. Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: analyses from the BABY HUG study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:675-678.