

Osmangazi Journal of Medicine
e-ISSN: 2587-1579

Orak Hücreli Anemi Hastalarında Trombosit, Ortalama Trombosit Hacmi ve Beyaz Kan Hücresi Değerlerinin Klinik Komplikasyonlar ile İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship between Platelet, Mean Platelet Volume and White Blood Cell Values and Clinical Complications in Patients with Sickle Cell Anemia

¹Sevtap Kılınç, ²Funda Tanrıku, ¹Rukiye Ölçüoğlu, ³Eda Çakmak, ⁴İlknur Kozanoğlu

¹ Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları

ORCID ID of the authors

SK. [0000-0002-4162-1554](https://orcid.org/0000-0002-4162-1554)

FT. [0000-0003-1878-1872](https://orcid.org/0000-0003-1878-1872)

RÖ. [0000-0002-0429-008X](https://orcid.org/0000-0002-0429-008X)

EC. [0000-0002-1548-4314](https://orcid.org/0000-0002-1548-4314)

İK. [0000-0002-5268-1210](https://orcid.org/0000-0002-5268-1210)

Correspondence / Sorumlu yazar:

Sevtap KILINÇ

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-mail: sevtapkilinc@baskent.edu.tr

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29/11/2023 tarih ve 23/186 sayılı kararı ile alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Received : 02.01.2025

Accepted : 20.02.2025

Published : 24.02.2025

Abstract: This study examines the relationship between sickle cell anemia (SCA) and hematological parameters and organ damage. SCA is a disease that can lead to serious complications in various organs such as neurological, pulmonary, reproductive, kidney, liver and eye due to structural disorders of blood cells. In the study, 48 patients diagnosed with SCA, and 48 healthy controls were compared, and white blood cell (WBC), platelet (PLT) and mean platelet volume (MPV) were evaluated. The indicated hemogram values were compared with the cases that developed and did not develop SCA complications such as cerebrovascular accident (CVA), avascular necrosis (AVN), retinopathy, hepatopathy, nephropathy, priapism and pulmonary hypertension (PH). SPSS was used for statistical analyses and statistical significance was accepted as $p < 0.05$ for all data. When healthy group and the SCA group were compared, in the SCA group WBC and PLT increased, while MPV values decreased. When SCA patients were compared with those with and without complications, it was found that only cases with hepatopathy had higher WBC values compared to those without complications. No significant difference was found between the presence or absence of complications in all other hemogram values. Increases in WBC and PLT levels in SCD patients were found to have a strong relationship with vaso-occlusive events, inflammation, and organ damage, but no similar relationship was found for MPV. These findings emphasize the importance of hematological markers in the management of disease severity and complications, and indicate that the conflicting literature, especially regarding MPV, should be clarified with more comprehensive studies.

Keywords: Sickle cell anemia, Cerebrovascular accident, Avascular necrosis, Retinopathy, Hepatopathy, Nephropathy, Priapism and Pulmonary hypertension

Özet: Bu çalışma orak hücreli aneminin (OHA) hematolojik parametreler ve organ hasarıyla olan ilişkisini incelemektedir. OHA, kan hücrelerinin yapısal bozukluğu nedeni ile nörolojik, pulmoner, üreme, böbrek, karaciğer ve göz gibi çeşitli organlarda ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Çalışmada, OHA tanısı almış 48 hasta ve 48 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, beyaz kan hücresi (WBC), trombosit (PLT) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlendirilmiştir. Belirtilen hemogram değerleri ile OHA komplikasyonlarından olan serebrovasküler olay (SVO), avasküler nekroz (AVN), retinopati, hepatopati, nefropati, priapizm ve pulmoner hipertansiyon (PH) gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS kullanıldı ve tüm verilerde istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sağlıklı grup ile OHA grup karşılaştırıldığında OHA grubunda WBC ve PLT artarken, MPV değeri azalmıştır. OHA hastaları arasında komplikasyonları olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında sadece hepatopatisi olan olgularda komplikasyonu olmayanlara kıyasla WBC değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer tüm hemogram değerlerinde komplikasyon olup olmaması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. OHA hastalarında WBC ve PLT düzeylerindeki artışın, vazo-oklüzif olaylar, inflamasyon ve organ hasarı ile güçlü bir ilişki taşıdığı görülmüş, ancak ortalama trombosit hacmi MPV için benzer bir bağlantı tespit edilememiştir. Bu bulgular, hematolojik belirteçlerin hastalığın şiddeti ve komplikasyonların yönetimindeki önemini vurgulamakta olup, özellikle MPV ile ilgili çelişkili literatürün daha kapsamlı çalışmalarla netleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, Serebrovasküler olay, Avasküler nekroz, Retinopati, Hepatopati, Nefropati, Priapizm ve Pulmoner hipertansiyon

How to cite/ Atif için: Kılınç S, Tanrıku F, Ölçüoğlu R, Çakmak E, Kozanoğlu İ, Orak Hücreli Anemi Hastalarında Trombosit, Ortalama Trombosit Hacmi ve Beyaz Kan Hücresi Değerlerinin Klinik Komplikasyonlar ile İlişkinin Araştırılması, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(2):293-302

1. Giriş

Orak hücreli anemi (OHA), Afrika, Akdeniz, Hint ve Orta Doğu kökenli kişilerde yaygın olarak görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık, hemoglobinin beta-globin zincirinde altıncı pozisyondaki glutamik asidin yerine valinin geçmesi ile oluşur. Anormal bir hemoglobin (Hb) türü olan HbS, deoksijenasyon durumunda polimerize olur. Bu durum, eritrositlerin oraklaşmasına neden olarak mikrovasküler yapıda obstrüksiyona ve kronik hemolizle birlikte eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasına yol açar. HbS polimerizasyonunun seviyesi, orak hücre hastalığının ağırlığının başlıca belirleyicisidir. Uygun oksijen ortamında HbS çözünebilen bir yapıdadır ve sorun oluşturmaz. Ancak oksijen seviyesi düştüğünde, HbS polimerize olur ve bu polimerler eritrositlerin oraklaşmasına neden olur. Oraklaşma, hastanın oksijen seviyesi, pH'sı ve dehidratasyon derecesine bağlı olarak değişir. Oraklaşan eritrositler, dolaşımın viskozitesini artırarak özellikle küçük damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu durum, doku hipoksisine, hipoksi ise ağırlı krizler ve organ infarktlarına yol açarak akut ve kronik doku harabiyetine sebep olur (1–3).

Orak hücreli anemi, vücudun çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen karmaşık bir hastalıktır ve nörolojik, pulmoner, üreme sistemi, böbrek, karaciğer ve görme ile ilgili komplikasyonlar gelişebilir. Nörolojik komplikasyonlar arasında inme ve sessiz serebral enfarktüsler, bilişsel gerileme ve ciddi nörolojik hasarlar bulunurken; pulmoner komplikasyonlar arasında akut göğüs sendromu ve kronik akciğer hastalıkları gibi hayatı tehdit eden durumlar yer almaktadır (4–6). Üreme sisteminde ise özellikle kadınlarda gebelik komplikasyonları ve erkeklerde erektil disfonksiyon gibi sorunlar görülür (7). Böbrek komplikasyonları ise kronik böbrek hastalığına ve nefropatiye yol açarak uzun vadede böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (5). Karaciğer komplikasyonları arasında ise karaciğer yetmezliği ve hepatik krizler yer alır, bu da genel sağlık durumunu olumsuz etkiler. Son olarak da görme ile ilgili komplikasyonlarda retinopati ve retinal damar tıkanıklıkları gibi durumlara neden olarak görme kaybına yol açabilir (8). Bu komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürebilir ve hastalığın yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın önemini vurgular (5).

Orak hücreli anemi hastalarında, hipoksi varlığında oraklaşan eritrositlerin yanı sıra, artmış trombosit aktivasyonu da söz konusudur ve bu durum pro-trombotik sürece katkıda bulunarak felç ve diğer vazodilatatif olaylar gibi komplikasyonlara yol açabilir. OHA hastaları, özellikle vazodilatatif krizler sırasında sıklıkla daha yüksek trombosit sayıları sergiler. Ortalama platelet volüm (MPV), kandaki trombositlerin ortalama boyutunun bir ölçüsüdür ve trombosit aktivasyonu ve döngüsünün bir belirteci olarak kabul edilir. Daha büyük trombositler genellikle daha genç ve daha reaktif; bu da artan trombosit üretiminin ve aktivasyonunun göstergesi olabilir. Çalışmalar, OHA hastalarında MPV'nin sıklıkla yükseldiğini göstermiştir. MPV yüksekliği, OHA hastalarında trombositlerin daha aktif olduğunu gösterir ve bu bulgu pıhtılaşmaya yatkınlık ile uyumludur. Artan trombosit aktivasyonu ve daha yüksek MPV, OHA hastalarında felç ve akut göğüs sendromu gibi trombotik olayların riskine katkıda bulunabilir. Bu komplikasyonlar OHA'da morbidite ve mortalitenin önemli sebepleridir. OHA hastalarında trombosit sayısının ve MPV'nin izlenmesi, trombosit aktivasyonunun varlığına ve trombotik olay riskine ilişkin değerli bilgiler sağlayabilir (9,10).

Yapılan önceki çalışmalarda, orak hücre hastalığı olan kişilerin yüksek beyaz kan hücresi (WBC) sayısına, aktif granülositler, monositler ve endotel hücrelerine, yüksek sitokin seviyelerine ve yüksek akut faz reaktanlarına sahip olduğunu belirtmiştir. Önceki raporlar, yüksek lökosit sayısının, şiddetli ağrı oranları, akut göğüs sendromu ve ölüm oranları gibi OHA'nın birkaç ciddi komplikasyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (11). Orak hücreli anemi hastalarında, uzun süreli enfeksiyon varlığında mortalite ve morbidite oranlarında artış gözlenmiştir. Lökositoz varlığında OHA'lı hastalarda, klinik olarak belirgin felç, sessiz beyin enfarktüsü ve akut göğüs sendromuna bağlı erken ölüm için bir risk faktörü olarak tanımlanır. Lökositoz özellikle orak hücre nefropatisinin gelişimi ile önemli ölçüde ilişkilidir (12).

Orak hücreli anemi, yalnızca eritrositlerin yapısal bozukluğundan ibaret bir hastalık değildir ve literatürde komplikasyonlara yol açan tromboinflamatuvar süreçte lökositler ve trombositler gibi diğer kan hücrelerinin de rol aldığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu çalışmada,

nörolojik, pulmoner, üreme, böbrek, karaciğer ve görme gibi çeşitli organ sistemlerini etkileyerek ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açan OHA hastalığının karmaşık patofizyolojisine katkıda bulunan trombositlerin ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak MPV'nin ve WBC'nin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29/11/2023 tarih ve 23/186 sayılı kararı ile alınmıştır.

2.2. Katılımcılar

Çalışma Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji kliniğinde yapılmış olup, tüm analizler aynı merkezdeki Hematoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmaya 48 hasta ve 48 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Yapılan çalışma prospektif bir çalışma olup dahil edilme kriterleri 18 yaş üstü, orak hücreli anemi tanısı almış çalışmaya katılmaya onam vermiş olmaktır. Çalışmamızın dışlama kriterleri ise 18 yaş altında olmak, kanser veya otoimmün hastalık tanısı almış olmak, gebelik, kök hücre nakli yapılan hastalar ve kanıtlanmış akut enfeksiyon bulgusu olmasıdır.

Çalışma grupları aşağıdaki gibi planlanmıştır:

- 1- Sağlıklı Kontrol Grubu (SG)
- 2- Orak Hücreli Anemi Hasta Grubu (OG)

2.3. Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil olan katılımcılardan 1 tüp EDTA'lı kan örneği alınarak laboratuvara ulaştırıldı. Kabul edilen kan örnekleri bekletilmeden çalışmaya (en geç 1 saat içinde) alındı. Alınan kan örneklerinde WBC, PLT ve MPV düzeyleri aynı merkezdeki Hematoloji Laboratuvarında CellDyn Ruby (Abott) kan sayım cihazı ile bakıldı. Hastalara ait klinik verilere ise Nucleus HBYS (Monad) sisteminden ulaşıldı. Oluşturulacak olan klinik veri formu ile her bir hastaya ait klinik veriler kayıt altına alındı ve hastalarda gelişen organ hasarları (avasküler nekroz, nefropati, retinopati, hepatopati, serebrovasküler olay ve sık ağrılı kriz geçirme) ile kan sayımından elde edilen WBC, PLT ve MPV düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak tespit edilmeye çalışıldı.

2.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 kullanılarak yapıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzdelerle özetlenirken, niceliksel veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) şeklindedir. WBC, PLT, MPV sayısına göre üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm verilerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Orak hücreli anemi hasta grubu (OG) ve sağlıklı grup (SG) arasında WBC, PLT ve MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi ($p < 0,001$) (Tablo 1).

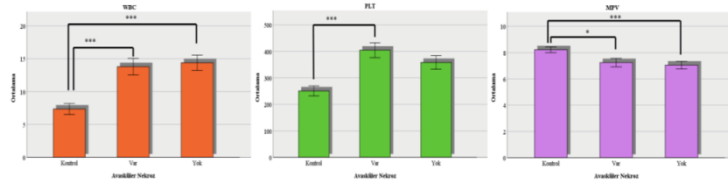
Tablo 1. Orak hücreli anemi hasta grubu ve sağlıklı grup gruplarının WBC, PLT ve MPV değerleri

Gruplar	Min	Max	WBC		
			Mean \pm SD	Median (IQR)	p
OG (n=48)	3.43	42.80	14.18 \pm 8.00	13.40 (9.03)	<0.001*
SG (n=48)	4.52	11.40	7.35 \pm 1.72	6.94 (2.5)	
Gruplar	Min	Max	PLT		
			Mean \pm SD	Median (IQR)	p
OG (n=48)	53.70	921	378.88 \pm 182.51	359.50 (267.5)	0.001*
SG (n=48)	144	370	250.65 \pm 55.27	252.50 (87.75)	
Gruplar	Min	Max	MPV		
			Mean \pm SD	Median (IQR)	p
OG (n=47)	4.89	11.20	7.12 \pm 1.51	6.69 (1.85)	0.001*
SG (n=48)	5.55	11.70	8.21 \pm 1.50	7.94 (1.90)	

Tablo 2’de OHA grubu farklı klinik komplikasyonların varlığına göre alt gruplara ayrıldığında WBC, PLT ve MPV sonuçlarını içeren hemogram değerleri sunulmuştur. Orak hücreli anemi olup, komplikasyonu olan ve olmayan alt gruplar birbirleri ile ve ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

Orak hücreli anemi tanısı olup SVO olan ve olmayanlar, WBC ($p=0.625$), PLT ($p=0.265$) ve MPV ($p=0.081$) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. Diğer komplikasyonlardan olan priapizm için de OG grubu priapizmi olan ve olmayanlar olarak alt gruplara ayrıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$). Priapizm olanlar ve

sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise PLT ($p<0.001$) ve MPV ($p=0.002$) için farklılık gözlenirken, WBC ($p=0.150$) değerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. OHA tanılı olup Pulmoner HT olan ve olmayanların değerlendirmesinde de kan parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Pulmoner HT olan ve sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında da WBC ($p=0.030$), PLT ($p=0.049$) ve MPV ($p=0.202$) için farklılık gözlenmemiştir. OHA tanılı olup avasküler nekrozis olan ve olmayanların tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında farklılık yoktur ($p>0.05$). Ancak avasküler nekrozu olan ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmalarında WBC ($p<0.001$), PLT ($p<0.001$) ve MPV ($p=0.014$) değerlerinde farklılık gözlenmiştir (Şekil 1).

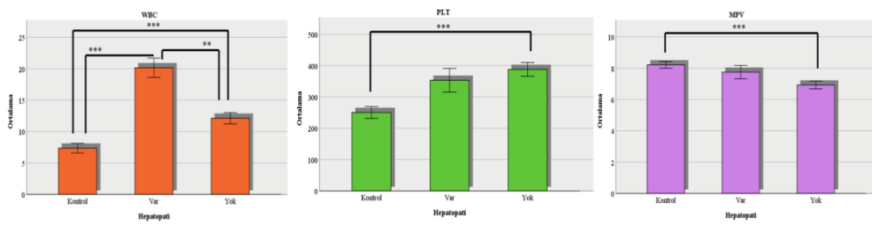


Şekil 1. OHA tanılı olup avasküler nekrozis olan, avasküler nekrozis olmayanlar ve sağlıklı kontrol gruplarının WBC, PLT ve MPV oranlarının karşılaştırılması (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi)

OHA tanılı olup retinopati olan ve olmayanların tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında farklılık yoktur ($p>0.05$). Retinopati olan ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmalarında ise WBC ($p=0.003$), MPV ($p=0.009$) farklılık gözlenirken, PLT ($p=0.050$) parametresinde farklılık gözlenmemiştir.

Değerlendirdiğimiz diğer bir komplikasyon olan hepatopati için OHA tanılı olup hepatopati olan ve

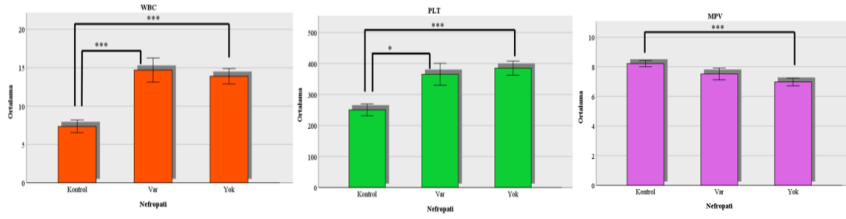
olmayan grupların karşılaştırmasında WBC ($p=0.003$) değerlerinde farklılık varken, PLT ($p=0.642$) ve MPV ($p=0.054$) için farklılık gözlenmemiştir. Hepatopatisi olanlar ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırmasında ise WBC ($p<0.001$) değerlerinde farklılık varken, PLT ($p=0.104$) ve MPV ($p=0.174$) için farklılık gözlenmemiştir (Şekil 2).



Şekil 2. OHA tanılı olup hepatopati olan, hepatopati olmayanlar ve sağlıklı kontrol gruplarının WBC, PLT ve MPV oranlarının karşılaştırılması (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi)

OHA grubunda nefropati olan ve olmayanlar tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında farklılık yoktur ($p>0.05$). Nefropati olan ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmalarında ise

WBC ($p<0.001$) ve PLT ($p=0.014$) için farklılık gözlenirken, MPV ($p=0.192$) için farklılık gözlenmemiştir (Şekil 3).



Şekil 3. OHA tanılı olup nefropati olan, nefropati olmayanlar ve sağlıklı kontrol gruplarının WBC, PLT ve MPV oranlarının karşılaştırılması (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi)

Tablo 2. Klinik komplikasyonlara göre gruplanan OHA'li olguların hemogram değerleri

SVO	WBC		PLT		MPV	
	Ort±SD	Ortanca (IQR)	Ort±SD	Ortanca (IQR)	Ort±SD	Ortanca (IQR)
Yok (n=43)	14.58±8.41	13.40 (9.86)	390.11±184.16	382.50 (267.75)	7.03±1.48	6.71 (1.70)
Var (n=5)	11.72±4.20	13.20 (7.09)	272.20±61.61	290 (99.50)	8.20±1.32	8.51 (2.51)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Avasküler nekrozis						
Yok (n=27)	14.40±9.12	12.15 (12)	358.19±166.51	311.50 (277)	7.05±1.35	6.67 (1.39)
Var (n=22)	13.80±6.81	13.45 (6.87)	404.48±189.83	382.50 (246.75)	7.24±1.67	6.94 (2.50)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Retinopati						
Yok (n=43)	13.99±8.33	13.30 (8.33)	379.92±184.07	334 (263.25)	7.26±1.52	6.94 (2.01)
Var (n=5)	16.40±6.05	19.20 (10.81)	363.20±142.70	345 (267.50)	6.42±0.86	6.04 (1.30)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Hepatopati						
Yok (n=35)	12.12±6.34	11.20 (6.73)	388.08±183.14	359.50 (240)	6.93±1.41	6.49 (2.02)
Var (n=14)	20.15±9.86	16.95 (10.80)	353.38±162.57	277.25 (286)	7.75±1.61	7.40 (1.17)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Nefropati						
Yok (n=35)	13.89±8.51	12.75 (10.33)	385.18±185.32	359.50 (269.75)	6.98±1.24	6.68 (1.33)
Var (n=14)	14.69±7.15	13.40 (5.18)	365.39±161.30	290.50 (222.25)	7.52±1.98	7.34 (3.50)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Priapizm						
Yok (n=42)	14.46±8.24	13.40 (7.97)	366.63±176.35	328 (276)	7.26±1.55	6.83 (2.32)
Var (n=7)	12.16±7.21	8.94 (14.84)	454.21±175.85	416 (343)	6.39±0.84	6.44 (1.00)
Kontrol (n=48)	7.36±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)
Pulmoner Hipertansiyon						
Yok (n=42)	13.84±7.72	13.20 (8.90)	383.85±184.48	345 (250.50)	7.08±1.32	6.75 (1.76)
Var (n=7)	15.81±10.40	13.50 (19.34)	353.36±134.49	340 (277)	7.45±2.26	7.04 (3.85)
Kontrol (n=48)	7.35±1.72	6.94 (2.50)	250.65±55.27	252.50 (87.75)	8.21±1.50	7.94 (1.90)

4. Tartışma

Orak hücreli anemi, ciddi ve karmaşık bir kalıtsal hastalıktır. Hemoglobin S (HbS) polimerizasyonu sonucu oluşan eritrosit oraklaşması, mikrovasküler yapıdaki obstrüksiyonlar ve kronik hemoliz gibi komplikasyonlara neden olarak hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürmektedir. Hastalık seyrinde gelişen tromboinflamatuvar süreç nörolojik, pulmoner, üreme sistemi, böbrek, karaciğer ve görme ile ilgili bozukluklara yol açmakta, OHA hastalarında morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bu süreçte eritrositlerin yapısal

bozukluğunun yanı sıra lökositler ve trombositlerin de katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda, OHA patofizyolojisinde trombositler ve trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak MPV'nin rolü ve bu parametrelerin farklı komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır.

Beklendiği gibi çalışmamızda, OHA hastalarında PLT ve WBC sayılarının sağlıklı bireylere göre genel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Gana'da yapılan benzer bir çalışma, orak hücreli anemi

hastalığı olan hastalarda yükselmiş trombosit seviyeleri bildirmiştir (11). Freedman ve ark. yaptıkları çalışmada 6 aylık süre boyunca takip ettikleri OHA tanılı hastalarında PLT sayımlarında bir artış bulmuşlardır (13). Silva ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda trombositlerin vazo-oklüzif olayların meydana gelmesindeki olası rolüne hem in vitro hem de in vivo olarak işaret edilmiştir ve trombositler, nötrofil ve eritrosit agregatlarının oluşumunda bir role sahip olduğu gösterilmiştir (14). WBC düzeylerine bakıldığında farklı bir çalışmada OHA hastalarında yükselmiş beyaz kan hücresi sayısı ile bağlantı kurulmuştur (12). Her ne kadar OHA hastalarında WBC sayıları genel olarak yüksek olsa da özellikle vazo-oklüzif krizdeki hastalarda sayımlar arasındaki farkın anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirtilmektedir (15). Bu nedenle, OHA'nın durumu hemolizle birlikte hafiften şiddetliye ilerledikçe, bu tür hastalarda yüksek bir WBC sayımı beklenir. Bazı raporlar, OHA popülasyonunda genellikle gözlemlenen yüksek WBC sayımlarının temel olarak bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğunu ileri sürmektedir (16,17).

Orak hücreli anemide kan sisteminin tüm hücresel bileşenleri aktive edilir. MPV, trombosit fonksiyonunun bir belirteçidir ve büyük trombositler (yani yüksek MPV) daha yoğun ve hemostazda daha aktiftir (9). Çelik ve arkadaşlarının yaptıkları OHA tanılı ve vazo-oklüzif kriz yaşayan hasta çalışmasında 1 ila 3 kriz ile 6 ve üstü kriz yaşayan bireylerde MPV ölçümlerinde anlamlı artış bulmuşlardır (9). Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak MPV ile ilgili yapılan çalışmalar sadece OHA olguları ile sınırlı değildir. Yapılan başka bir çalışmada akut miyokard enfarktüsü geçirmiş bir grup diyabetli hasta ile enfarktüsü geçirmemiş bir grup diyabetli hastada MPV ve trombosit dağılım genişliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (18). Yüksek MPV, vasküler yaralanma, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve inflamatuvar süreçlerin göstergesi olduğu bulunan artmış trombosit metabolik ve enzimatik aktivitesinin bir belirteci olduğu söylenmektedir (10). Sonuçlar, artan MPV'nin trombosit aktivitesindeki artışa ve artan agregasyon yeteneğine sahip büyük trombositlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında hasta grubunda MPV değerinde azalma bulunmuştur. OHA'da artan sP-selektin trombosit aktivasyonunu gösterir ve bu nedenle daha yüksek bir MPV beklenir. Çalışmamızda ise, bu görüşe ters bir bulgu olarak MPV değerleri düşük bulunmuştur.

Konuyla ilgili literatür incelendiğinde farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür. Örneğin, Shet ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Berkeley Orak hücreli anemili fareler ile vahşi tip farelerin trombosit sayıları karşılaştırıldığında beklenenin aksine Berkeley Orak hücreli anemili farelerin orta derecede trombositopenik olduğu bulunmuştur (19). Silva ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer kohort çalışmasında ise MPV değerinde OHA hastalarında değişim gözlenmezken (14), Mohan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OHA hastalarında trombosit sayısı artarken, MPV sayılarının azaldığını gösterilmiştir. OHA'da daha düşük bir MPV'ye sahip olunması, trombosit indekslerinin (MPV, MPM, MPC) OHA'da trombosit aktivasyonunun uygun göstergeleri olmayabileceğini düşündürmektedir. Artan trombosit sayısı trombosit indekslerini etkileyebilir, çünkü trombosit sayısı MPV ile ters orantılıdır. Bu nedenle, OHA'da üretilen daha fazla trombosit, HbAA (normal hemoglobinin) bireylerine kıyasla daha küçüktür ve daha fazla granül içermektedir (20).

Serebrovasküler hastalık, orak hücreli anemili hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ölüm, sakatlık ve bilişsel bozulmanın önemli bir nedenidir. OHA'da oraklaşmış eritrositler vasküler endotele yapışır ve hemolize olur, trombosit agregasyonu üretir ve vazomotor tonusu artırarak tromboz ve beyin enfarktüslerine neden olur (21). Orak hücreli eritrositlerin lizisi, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu güçlendiren bir agonist olan adenozin 5-difosfatı (ADP) ve trombosit aktivasyon inhibitörü nitrik oksit (NO) bir temizleyicisi olan hemoglobini (Hb) serbest bırakır. Bu nedenle, trombositler veya trombosit agregatları, orak hücreli eritrositler ve lökositlerle birlikte mikrovasküler tıkanıklığa katkıda bulunabilir (22). Çalışmamızda sağlıklı bireyler ile OHA tanılı hastalarda SVO öyküsü var olan ve olmayan bireylerin hemogram bulguları değerlendirilmiş, ancak OHA tanılı olup SVO geçiren vaka sayısı yeterli olmadığı için bir karşılaştırma yapmak istatistiksel olarak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir başlık ise trombosit ve MPV değerleri ile OHA tanılı olup pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan arasındaki ilişkiydi. OHA, trombositler, orak hücreli eritrositler, endotel hücreleri ve plazma proteinleri arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanan ağırlı vasküler tıkanıklıklar, kronik hemoliz ve inflamasyonla karakterizedir (7). OHA hastalarının dolaşımdaki trombositlerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek bir aktivasyonda olduğu ve bu artan

reaktivitenin vazo-oklüzif krizde daha da artabileceği bildirilmiştir (7). Sonuçlarımızda OHA tanılı olup pulmoner hipertansiyon komplikasyonuna sahip olan vaka sayısı yeterli olmadığı için değerlendirme yapılamamıştır. Ancak sağlıklı kişilerle OHA tanılı kişiler karşılaştırıldığında PLT ve WBC değerinde artış görülmüştür. Aktifleştirilmiş trombositler orak eritrositlerin insan vasküler endoteline yapışmasını teşvik edebilir ve ayrıca OHA'da tromboza ve pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilir. İnflamatuvar yanıtlar, akut göğüs sendromu, pulmoner hipertansiyon ve felç dahil olmak üzere OHA ile ilişkili birçok komplikasyonu önemli ölçüde etkileyebilir (23). Endotelial hücreler benzer şekilde, nötrofiller ve monositler de dahil olmak üzere WBC'ler, sitokinler, kemokinler ve kemotaktik maddeler gibi proinflamatuvar molekülleri serbest bırakarak OHA'daki inflamatuvar yanıtta katkıda bulunabilir (23). Trombosit sayısı OHA hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir. Trombosit sayısı OHA'nın şiddetiyle ilişkilidir ve OHA hastasının sağ kalımı (24,25), felç ve kötü sonuç (24) için iyi bir öngörücü belirteç olarak kabul edilir. Trombositopeni, OHA'lı yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda sık görülen bir gözlemdir, sabit bir durumda ise trombosit sayısı normal ile hafifçe artma eğilimindedir (23).

Orak hücre anemili hasta gruplarında kas-iskelet sistemi komplikasyonları yaygındır ve sıklıkla akut ve kronik morbiditelerinin ana nedenleridir. Akut belirtiler arasında vazo-oklüzif krizler ve osteomyelit ile kemik enfarktüsü bulunurken, osteoporoz ve osteonekroz kronik problemlerdir. Avasküler nekroz (AVN) OHA komplikasyonlarından biri olup uzun süre asemptomatik olabilir. AVN kemiklere giden kan akışının azalmasından kaynaklanır ve esas olarak femoral baş ve omuz, diz ve ayak bileği eklemlerini etkiler. Bu osteonekrozun patolojik değişiklikleri ağrıya, etkilenen uzuvların fonksiyonel kısıtlanmasına, okul performansının düşmesine ve daha düşük yaşam kalitesine neden olur (26). AVN'nin erken teşhisi, yüksek riskli hastalarda osteonekrozu önlemek için uygun önlemlerin taranmasına ve yerleştirilmesine yardımcı olacaktır (27). Çalışmamızda kan parametreleri ile OHA tanı olup avasküler nekrozu olan ve olmayan arasındaki ilişkiyi inceledik. WBC ve PLT değerleri kontrole göre daha yüksek bulurken, MPV değeri kontrole göre daha düşük bulunmuştur.

Orak hücreli anemi hastalığının sistemik bulguları nörolojik, pulmoner, kas/iskelet sistemi gibi etkilenimlerin yanı sıra oftalmolojik bozukluklar da

görülebilir. Vazo-oklüzyon, optik sinir hasarına yol açarak retinal değişiklikler meydana gelmeden önce bile görme bozukluğuna neden olur (28,29). Son yıllarda OHA hastalarının yaşam beklentisinin artması, göz bulguları da dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili daha fazla komplikasyonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. OHA, gözdeki her damar yatağını etkileyebilir ve ileri evrelerde körlüğe neden olabilir. Oküler lezyonlar, orak hücreli eritrositler tarafından küçük göz damarlarının tıkanması ve durgunlaşması sonucu oluşur. Retinanın vazo-oklüzif hastalığı, proliferatif olmayan ve proliferatif oküler değişikliklerden (sırasıyla vasküler proliferasyonun yokluğuna veya varlığına göre) sorumlu olabilir. Bu ayrım önemlidir çünkü yeni damarların oluşumu, potansiyel olarak kör edici komplikasyonun en önemli öncüsüdür (30). OHA hastalarında mikrovasküler oklüzyon sonucu retinal hipoksi, iskemi, neovaskülarizasyon ve fibrovaskülarizasyon gelişebilir (30). Sonuçlarımızda OHA tanılı olup retinopati komplikasyonuna sahip olan vaka sayısı yeterli olmadığı için değerlendirme yapılamadı.

Orak hücreli hepatopati, değişken bir tanımı olan ve genellikle akut semptomlarla açıklanamayan yüksek bilirubin içeren bir hepatik disfonksiyon biçimidir. Bu durum orak hücre hastalığı olanlarda ve orak hücre özelliği olanlarda da görülebilir (31) Orak hücrelerinde hemoglobinin S deoksijenasyon ile polimerleşir ve özellikleri oraklaşmış eritrositlere yol açar. Bu şekil değişmiş, sertleşmiş eritrositler küçük kan damarlarını, arteriyolları ve sinüzoidleri tıkar, bu da doku iskemisine, akıntıya, endotelial disfonksiyona ve reperfüzyon yaralanmasına neden olur. Patojende bu sinüzoidal bozulma, özellikle eritrofagosit (hasarlı eritrositlerin yutulması) ve hiperplazi (artmış hücre sayısı) yoluyla Kupffer hücre aktivasyonu ile daha da kötüleşir. Bu kardiyovasküler tıkanıklık sonucu ortaya çıkan hepatosit iskemi, hepatositlerde balonlaşmaya ve hücre içi kolestaza (safranin hepatositlerde sakatlığa) yol açan hastalığın normal işleyişi bozar. Sürekli stres nedeniyle safra salgısında ve safra asitleri havuzunda ortaya çıkan değişiklikler hayvan modellerinde gözlemlenmiştir. Ayrıca, sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda (SOS) olduğu gibi, nörolojik sinüzoidlerin ve santral damarların endoteline verilen zarar, karaciğer sinüzoidal ve santrilobüler fibrozisin yol açan bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (32,33). Yapılan çalışmaların çoğunda ultrason görüntüleme, bilirubin değerlendirme veya karaciğer fonksiyon testleri gibi parametrelere bakılmıştır (34). Çalışmamızda ise kan parametreleri ile OHA tanı olup hepatopatisi

olan ve olmayan arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında ise hem inflamasyonun göstergesi olarak lökositlerin hem de hem de tromboza yatkınlığın göstergesi olarak trombositler ve MPV'nin kontrole göre arttığı gösterilmiştir.

Orak hücreli anemi olan bireyler tipik olarak fonksiyonel ve yapısal böbrek anormalliklerine de sahip olabilir. Böbrek, yüksek oksijen tüketimi ve deoksijenize HbS'nin polimerleşmesini teşvik eden benzersiz mikro-ortamı nedeniyle, vasküler tıkanıklık kaynaklı hipoksiye karşı özellikle hassastır. Özellikle endotel hasarları böbrekte patolojilerin oluşmasına neden olabilir. Orak hücreli anemi anemisi olan hastaların daha fazla sayıda yetişkinliğe ulaşmasıyla birlikte, kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere son organ hasarının görülme sıklığı artmaktadır. Böbrek hastalığı, OHA hastalarında morbidite yüküne ek olarak artmış ölüm oranı ile de ilişkilidir (35). Yine benzer şekilde literatüre bakıldığında yapılan çalışmaların çoğu glomerüler filtrasyon hızı, kan parametreleri gibi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmiştir (6,36). Biz ise yaptığımız çalışmada daha çok orak hücreli anemi anemisine bağlı değişen kan parametrelerinin OHA'ya bağlı gelişen komplikasyonlar ilişkisine baktık. Nefropati gelişimi ve sonrasındaki kan parametrelerinde değişimini gösterdik. Nötrofillerin, özellikle iltihaplanma ve endotelial disfonksiyonla ilgili olarak, OHA'nın patofizyolojisine uzun zamandır dahil olduğu bilinmektedir. Nötrofillerin OHA'daki rolüne ilişkin geleneksel bilgi geçerliliğini korurken, bu yeni bulgular, trombosit ile ilgili faktörlerin hastalığın ciddiyetine katkıda bulunmadaki potansiyel önemini vurgulamaktadır (37).

Orak hücreli anemi olan hastalarda yaşam süresinin uzamasıyla ortaya farklı komplikasyonlar çıkmaktadır. Priapizm, OHA hasta gruplarında daha az tanımlanmış komplikasyonlarından biridir ve cinsel uyarıcı olmadan ortaya çıkabilen veya bunu takip edebilen ağrılı veya ağrısız, amaçsız ve kalıcı bir penis ereksiyon durumu olarak tanımlanır (38).

OHA'nın vaskülopatisi, kronik hemoliz ve veno-oklüzif patogenezi nedeniyle, OHA hastalarında priapizm gelişimini takip etmek için birden fazla hematolojik belirteç gereklidir. Burada özellikle veno-oklüzif mekanizmalarda trombosit sayısının ve ortalama trombosit hacminin rolü iyi belgelenmiştir (39). Literatürde kan parametreleri ile OHA tanılı hastaların priapizm gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda PLT ve MPV değerleri artarken (39), bazı çalışmalarda ise PLT değeri azalırken MPV değerinin arttığını (40) göstermiş. Çalışmamızda ise OHA tanılı olup priapizm komplikasyonuna sahip olan vaka sayısı yeterli olmadığı için değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı vaka sayısının azlığı olup, OHA'li olgular farklı komplikasyonların varlığına göre alt gruplara ayrıldığında her gruba yeterli sayıda olgu atanamamış ve bu nedenle her alt gruplar için detaylı analiz yapılamamıştır.

Sonuç olarak, orak hücreli anemi (OHA) hastalarında lökosit, trombosit ve MPV gibi eritrosit dışındaki hematolojik parametreler ile sistemik komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde OHA hastalarında PLT ve WBC değerlerindeki artışın, vazo-oklüzif olaylar, inflamasyon ve organ hasarıyla güçlü bir bağlantı taşıdığı görülmüştür. Ancak, MPV için benzer bir ilişki gösterilememiştir. Lökosit ve trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve komplikasyonların seyrindeki belirleyici rolü aşıkardır, MPV içinse halihazırda çelişkili sonuçlar içeren literatür de göz önünde bulundurulduğunda bulgularımızın daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Çalışmamız, OHA hastalarının yönetiminde hematolojik belirteçlerin önemini vurgulamakta ve gelecekteki tedavi stratejileri için yol gösterici olma potansiyeli taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. In: Lancet. Elsevier B.V.; 2004. p. 1343–60.
2. Morris CR. Mechanisms of Vasculopathy in Sick Cell Disease and Thalassemia [Internet]. Hematology. 2008. Available from: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2008/1/177/786434/177_185ash.pdf
3. Kasar M, Boğa C, Yeral M, Asma S, Kozanoğlu I, Özdoğu H. Clinical significance of circulating blood and endothelial cell microparticles in sickle cell disease. J Thromb Thrombolysis. 2014;38(2):167–75.
4. Lliott E, Ichinsky P V, Eumayr YDN, Arles NNE, Oger R, Illiams W, et al. Volume 342 Number 25 · 1855 causes and outcomes of the acute chest

- syndrome in sickle cell disease causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. 2000.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. www.thelancet.com [Internet]. 2018;376:2018–49. Available from: www.thelancet.com
 6. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, Iyer R V., Alvarez OA, Casella JF, et al. Renal Function in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. *Journal of Pediatrics*. 2010;156(1).
 7. Liu FF, Tu TT, Zhang HF, Hu F, Huang L, Deng LF, et al. Coexpression network analysis of platelet genes in sickle cell disease. *Platelets*. 2019 Nov 17;30(8):1022–9.
 8. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Dhibi H Al, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. Vol. 257, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2019. p. 1353–64.
 9. Celik T, Unal S, Ekinci O, Ozer C, Ilhan G, Oktay G, et al. Mean platelet volume can predict cerebrovascular events in patients with Sickle Cell Anemia. *Pak J Med Sci*. 2015 Jan 1;31(1):203–8.
 10. Choi S, Bush AM, Borzage MT, Joshi AA, Mack WJ, Coates TD, et al. Hemoglobin and mean platelet volume predicts diffuse TI-MRI white matter volume decrease in sickle cell disease patients. *Neuroimage Clin*. 2017;15:239–46.
 11. Antwi-Boasiako C, Ekem I, Abdul-Rahman M, Sey F, Doku A, Dzudzor B, et al. Hematological parameters in Ghanaian sickle cell disease patients. *J Blood Med*. 2018;9:203–9.
 12. Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease - A red cell disorder. Vol. 18, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2004. p. 65–73.
 13. Freedman ML, Karpatkin S. Short Communication: Elevated Platelet Count and Megathrombocyte Number in Sickle Cell Anemia. Vol. 46, *Blood*. 1975.
 14. Silva CM, de Souza Medina S, de Melo Campos P, Costa FF, Saad STO, Benites BD. Platelet counts on peripheral blood and Mean Platelet Volume as markers of clinical severity in Sickle Cell Disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Nov 1;91.
 15. Krishnan S, Setty Y, Betal SG, Vijender V, Rao K, Dampier C, et al. Increased levels of the inflammatory biomarker C-reactive protein at baseline are associated with childhood sickle cell vasocclusive crises. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(5):797–804.
 16. Ahmed AE, Ali YZ, Al-Suliman AM, Albagshi JM, Salamah M Al, Elsayid M, et al. The prevalence of abnormal leukocyte count, and its predisposing factors, in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia. *J Blood Med*. 2017 Oct 25;8:185–91.
 17. Bagul R, Chandan S, Sane VD, Patil S, Yadav D. Comparative Evaluation of C-Reactive Protein and WBC Count in Fascial Space Infections of Odontogenic Origin. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017 Jun 1;16(2):238–42.
 18. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. Vol. 5, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1988.
 19. Shet AS, Hoffmann TJ, Jirouskova M, Janczak CA, Stevens JRM, Adamson A, et al. Morphological and functional platelet abnormalities in Berkeley sickle cell mice. *Blood Cells Mol Dis*. 2008 Jul;41(1):109–18.
 20. Mohan JS, Lip GYH, Bareford D, Blann AD. Platelet P-selectin and platelet mass, volume and component in sickle cell disease: Relationship to genotype. *Thromb Res*. 2006;117(6):623–9.
 21. Fonseca AC, Silva DP, Infante J, Ferro JM. Cerebrovascular Complications of Anemia. Vol. 21, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Springer; 2021.
 22. Frelinger AL, Jakubowski JA, Brooks JK, Carmichael SL, Berny-Lang MA, Barnard MR, et al. Platelet Activation and Inhibition in Sickle cell disease (PAINS) study. *Platelets*. 2014;25(1):27–35.
 23. Hamali HA. Hypercoagulability in Sickle Cell Disease: A Thrombo-Inflammatory Mechanism. Vol. 47, *Hemoglobin*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 205–14.
 24. Yang M, Pan Y, Li Z, Yan H, Zhao X, Liu L, et al. Platelet count predicts adverse clinical outcomes after ischemic stroke or TIA: Subgroup analysis of CNSR II. *Front Neurol*. 2019;10(APR).
 25. Shome D, Jaradat A, Mahozi A, Sinan A, Ebrahim A, Alrahim M, et al. The platelet count and its implications in sickle cell disease patients admitted for intensive care. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018 Aug 1;22(8):585–90.
 26. Leandro MP, Almeida ND, Hocevar LS, Sá CKC de, Souza AJ de, Matos MA. Polymorphisms and avascular necrosis in patients with sickle cell disease - A systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2021013.
 27. Bedair EMA, Almaslamani NJ, Yassin M. Radiological manifestation of avascular necrosis (AVN) in sickle cell disease (SCD): a review of diagnostic imaging. Vol. 94, *Acta Biomedica. Mattioli 1885*; 2023.
 28. Ribeiro MVMR, De Omena Jucá JV, Dos Santos Alves ALC, Ferreira CVO, Barbosa FT, Ribeiro ÉAN. Sickle cell retinopathy: A literature review. Vol. 63, *Revista da Associação Médica Brasileira. Associação Médica Brasileira*; 2017. p. 1100–3.
 29. Do BK, Rodger DC. Sickle cell disease and the eye. Vol. 28, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 623–8.
 30. Hassan T, Badr M, Hanna D, Arafa M, Elhewala A, Dabour S, et al. Retinopathy in Egyptian patients with sickle cell disease: A cross-sectional study. *Medicine (United States)*. 2021 Dec 23;100(51).
 31. Kinger NP, Moreno CC, Miller FH, Mittal PK. Abdominal manifestations of sickle cell disease. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2021 April. P. 241–251.
 32. Lacaille F, Allali S, Montalembert M De. The liver in sickle cell disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Jan 1;72(1):5–10.
 33. Duvoux C, Blaise L, Matimbo JJ, Mubenga F, Ngongang N, Hurtova M, et al. The liver in sickle cell disease. Vol. 52, *Presse Medicale*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023.

34. Ahn H, Li CS, Wang W. Sick cell hepatopathy: Clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Aug;45(2):184–90.
35. Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. Vol. 18, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2022. p. 361–77.
36. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Shulkin BL, Hankins JS, Ware RE. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2013 Feb;88(2):116–9.
37. Efobi CC, Nri-Ezedi CA, Madu CS, Ikediashi CC, Ejiofor O, Ofiaeli CI. Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Neutrophil, and Platelet-Lymphocyte Ratios as Indicators of Sick Cell Anaemia Severity. *Ethiop J Health Sci*. 2023 Sep 1;33(5):821–30.
38. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. Vol. 160, *British Journal of Haematology*. 2013. p. 754–65.
39. Adawi EA, Ghanem MA. Platelet volume parameters as a tool in the evaluation of acute ischemic priapism in patients with sickle cell anemia. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2022 Jun 30;94(2):217–21.
40. Ufuk Y, Hasan Y, Murat U, Seyfettin C, Kerem T, Melih C. Does platelet activity play a role in the pathogenesis of idiopathic ischemic priapism? *International Braz J Urol*. 2016 Jan 1;42(1):118–22.