

SEVİL ÇELİLOVA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞ. ENS.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

**“TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA
TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFI”**

(Yüksek lisans tezi)

Dr. Sevil CELİLOVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İSTANBUL 2019

TEZ ONAYI

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Sevil Celilova

İstanbul 2019

İTHAF

*Karşısına koyduğu amaca ulaşmak için sabırla mücadele eden
tüm annelere ithaf ediyorum...*

*İstedikini gerçekleştirmek için mücadele eden, asla vazgeçmeyen ve sonunda
en çılgın hayallerinde bile aklına gelmeyen başarılarla kavuşan insan.*

Ch. Bukowski

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Mübeccel Demirkol'a,

Bana hematolojiyi ve çocuk doktorluğunu sevdiren, hayattan zevk almayı öğreten, "bittim" dediğim anlarda bir kelimesi ile herşeye yeniden daha azimle başlamama sağlayan sevgili hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Zeynep Karakaş'a,

Eğitim hayatımda dönüş noktası yaratan, bana inanan, her koşulda desteğini esirgemeyen, değerli hocam Valeh Hüseyinov'a,

Bu süreçte bıkmadan, usanmadan her türlü desteği için Nurettin Karakaş bey'e,

İstanbul Tıp Fakültesinde eğitim aldığım süreçte bana emeği geçen, bilgilerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma, uzman doktorlara ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yapılmasında çok emeği olan Radyoloji ABD'dan Uzm.Dr.Zühal Bayramoğlu'na,

Karşılıksız, içten gösterdiği yardımları için Uzm.Dr.Yasin Yılmaz'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm Çapa ailesine,

Eğitime başladığım günden yaptıkları her türlü yardıma göre canım annem, babam ve ablama,

İlk günden baş ucumda olan, bana güç veren sevgili eşime,

Bana anneliği yaşatan, ruhumu canlandıran, varlıklarıyla tüm zorluklarla baş etmemi sağlayan canım oğullarım Toğrul ve Kamran'a,

Bana mesleğimi sevdiren tüm hastalara ve onların ailelerine,

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Sevil Celilova

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SİMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemi tanımı.....	3
2.2. Hemoglobin yapısı	4
2.3. Hemoglobinopatiler	5
2.4. Orak hücre anemisi (OHA)	5
2.5. Tarihçe	6
2.6. Epidemiyoloji.....	6
2.7. Patofizyolojisi	7
2.8. Orak Hücre Anemisinin tanısı.....	8
2.9. Prenatal tanı.....	8
2.10. Klinik	8
2.10.1. Akut vazookluzif-Ağrılı krizler	9
2.10.2. Akut göğüs sendromu.....	9
2.10.3. Akut Hematolojik Kriz	9
2.10.4. Dalak sekestrasyonu	10
2.10.5. Serebrovasküler olaylar ve inme	10
2.10.6. Enfeksiyonlar.....	12

2.11. Tedavi.....	13
2.11.1. Orak hücre anemisinde transfüzyon	13
2.11.2. Kemik iliği transplantasyonu.....	13
2.12. Talasemi (Akdeniz anemisi)	14
2.13. Talasemi tipleri	14
2.14. Talasemi intermedia.....	15
2.15. Talasemi major.....	15
2.16. Klinik tablo	15
2.17. Hematolojik tanı.....	16
2.18. Talasemide komplikasyonlar	16
2.18.1. Talasemide demir yükü	16
2.18.2. Demir birikiminin değerlendirilmesi.....	18
2.18.3. Endokrin komplikasyonlar	18
2.18.4. Hepatik komplikasyonlar.....	18
2.18.5. Kardiyak komplikasyonlar	18
2.18.6. Talasemide koagulopati.....	19
2.19. Talasemide tedavi	20
2.19.1. Talasemide transfüzyon.....	20
2.19.2. Talasemi için transfüzyon stratejisinde değişiklik	21
2.19.3. Farmakolojik HbF indüksiyonu.....	22
2.19.4. Splenektomi.....	22
2.19.5. Demir Şelasyon Tedavisi.....	22
2.19.6. Gen tedavisi	22
2.19.7. Yeni tedaviler	22
2.20. Prenatal tanı ve talasemi önleme programı.	23
2.21. Hedefimiz.....	23
2.22. Transkraniyel doppler ultrason (TD)	23
2.22.1. TD tekniği.....	24
2.22.2. Orak Hücre Anemisi ve TD.....	26
2.22.3. Orak hücre hastalarında TD ile MCA, ICA ve PCA arterlerde ölçülen PSAH değerleri:.....	27
2.22.4. Talasemide TD	27

2.22.5. Talasemi hastalarında TD ile MCA, ICABarterlerde ölçülen PSAH değerleri (Tablo5).....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Çalışma grubu	29
3.2. TD değerlendirilmesi	29
3.3. İstatistiksel değerlendirme	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik özellikler	31
4.2. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri (Tablo7, Şekil 17).	34
4.3. Hastaların ilaç kullanımı (Tablo 8,9).	35
4.4. Hastaların TD özellikleri.....	35
4.5. TD ile yaş arasında ilişki.....	40
4.6. TD ile hemoglobin arasında ilişki	41
4.7. TD ile trombosit arasında ilişki.....	42
4.8. TD ile ferritin arasında ilişki	44
4.9. TD ile splenektomi arasında ilişki	45
4.10. TD ile şelasyon tedavisi arasında ilişki.....	47
4.18. TD ile hidroksiüre arasında ilişki.....	48
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER.....	65
EK-1: ‘TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ’	65
EK-2: ‘TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ’	66
EK-3: KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI	67
ETİK KURUL KARARI	68
9. İNTİHAL RAPORU	69
10. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Orak hücreli Anemide komplikasyonlar	8
Tablo 2: İnme için risk faktörleri.....	11
Tablo 3: TD için kan akım hızının referans değerleri.....	26
Tablo 4: MCA stenozu için doppler kriterleri	27
Tablo 5: ICA stenozu için doppler kriterleri.....	28
Tablo 6: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	31
Tablo 7: Tanı Gruplarına göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 8: Şelasyon kullanımının tanı grupları arasında değerlendirilmesi	35
Tablo 9: Hidroksiüre kullanımının tanı grupları arasında değerlendirilmesi	35
Tablo 10: Transkranial Doppler değerlerinin gruplar arası kıyaslanması	35
Tablo 11: Transkranial Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sağ MCA)	36
Tablo 12. Transkranial Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sol MCA)	37
Tablo 13: Transkranial Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sağ İCA).....	38
Tablo 14: Transkranial Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sol İCA)	39
Tablo 15. TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sağ MCA)	40
Tablo 16: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sol MCA).....	40
Tablo 17: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sağ ICA).....	40
Tablo 18: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sol ICA)	41
Tablo 19: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sağ MCA).....	41
Tablo 20: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sol MCA)	41
Tablo 21: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sağ ICA)	42
Tablo 22: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sol ICA).....	42
Tablo 23: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sağ MCA).....	42
Tablo 24. TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sağ ICA).....	43
Tablo 25: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sol MCA)	43
Tablo 26: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sol ICA)	43
Tablo 27: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sol MCA)	44
Tablo 28: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sağ MCA).....	44
Tablo 29: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sağ ICA).....	44
Tablo 30: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sol ICA).....	45
Tablo 31: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sağ MCA).....	45
Tablo 32: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sol MCA)	46

Tablo 33: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sağ ICA).....	46
Tablo 34: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sol ICA)	46
Tablo 35: Şelasyon alan ve almayan hastalarda TD değerlerinin kıyaslanması.....	47
Tablo 36: TD değerlerinin Şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sol MCA)	47
Tablo 37: TD değerlerinin Şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sağ ICA).....	47
Tablo 38. TD değerlerinin Şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sol ICA)	48
Tablo 39: Hidroksiüre alan ve almayan hastalarda TD değerlerinin kıyaslanması	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Anemili Hastaya Yaklaşım.....	4
Şekil 2: Hemoglobin Ve Hem Grubunun Yapısı.	5
Şekil 3: Hemoglobin S Yapısı.....	6
Şekil 4: Orak Hücre Anemisinin Fizyopatolojik Mekanizması.	7
Şekil 5: Transfüzyon İhtiyacına Göre Talasemi Tipleri.....	15
Şekil 6. Talasemide Demir Metabolizması.	17
Şekil 7: Vücutta Demir Yüküne Bağlı Komplikasyonlar.....	17
Şekil 8: Beta Talasemi Majör'e Ait Komplikasyonların Yaşa Göre Dağılımı.	19
Şekil 9. Talasemi Hastalarının Transfüzyona Bağımlılığı.	21
Şekil 10: A-Renkli M Modu Özelliklerine Sahip Geleneksel (Görüntülemeyen Veya Kör) Transkraniyel Doppler Cihazı Ve Transdüserleri; B-Transkraniyel Doppler'i (Dupleks Görüntüleme) Gerçekleştirmek İçin Aşamalı Bir Dizi Sondasının Kullanıldığı Genel Ultrason Makinesi.....	24
Şekil 11: Transkraniyel Doppler Pencereleeri. A Transtemporal; B Transforaminal; C Transcervical; D Transorbital.	24
Şekil 12. Td Yapılma Bölgeleri	25
Şekil 13: Katilimcilerin Cinsiyet Dağılımı.	32
Şekil 14. Taniya Göre Hasta Grupları.....	32
Şekil 15. Tani Gruplarına Göre Ortalama Yaş Değerleri.....	33
Şekil 16. Hastaların Splenektomi Durumu.....	33
Şekil 17: Tani Gruplarına Göre Hastaların Ortalama Ferritin Değerleri.....	34
Şekil 18: Tani Gruplarına Göre Sağ Mca Değerlerinin Gruplandırılması	36
Şekil 19: Tani Gruplarına Göre Sol Mca Değerlerinin Gruplandırılması	37
Şekil 20: Tani Gruplarına Göre Sağ İca Değerlerinin Gruplandırılması.....	38
Şekil 21. Tani Gruplarına Göre Sol İca Değerlerinin Gruplandırılması	39

SİMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ

α :	alfa
β :	beta
δ :	delta
γ :	gamma
AGS:	Akut Göğüs Sendromu
ACA:	Ön serebral arter
BA:	Baziler arter
CBF:	Cerebral Blood Flow (Beyin kan akımı)
CO ₂ :	Karbon dioksit
CD62P:	P selektin
DTK:	Damar tıkaçıcı krizler
DAH:	Diastolik akım hızı
DSA:	Dijital substraksiyon anjiografi
DNA:	Deoksiribo nukleik asit
EMH:	Ekstrameduller hematopoez
EPO:	Eritropoetin
Fe+2	Ferröz demir
Hct:	Hemotokrit
HU:	Hidroksiüre
HPLC:	High pressure liquid chromatography(Yüksek basınçlı sıvı kromatografi)
ICAM-1:	Hücreler arası adezyon molekülü-1
İKK:	İntrakranial kanama
İD:	İndirekt bilirubin
İCA:	İnternal karotid arter
JAK-2:	Jak kinaz
ELAM-1:	E-selektin
KC:	Karaciğer
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LİC:	Karaciğerde demir konsantrasyonu
MCV:	Ortalama eritrosit hacmi

MCH:	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCA:	Orta serebral arter
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRA:	Manyetik rezonans anjiografi
NO:	Nitrik oksit
NTDT:	Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi
NTBİ:	Transfüzyona bağımlı olmayan demir radikali
O ₂ :	Superoksit
OHA:	Orak hücreli anemi
PSAH:	Pik sistolik akım hızı
Pİ:	Pulsatif indeks
PCA:	Arka serebral arter
PY:	Periferik yayma
PLT:	Trombosit
RBC:	Eritrositler
RCE:	Kırmızı kan hücre değişimi
Rİ:	Rezistif indeks
SVO:	Serebrovasküler olaylar
Sİ:	Serebral infarkt
SQUİD:	Hızlı İletkenli Kuantum İnterferans Aygıtı
TD:	Transkraniyal Doppler
TCCS:	Transkraniyal renkli kodlu sonografi
TKS:	Tam kan sayımı
TDT:	Transfüzyona bağımlı talasemi
TM:	Talasemi majör
Tİ:	Talasemi intermedia
TXA ₂ :	Tromboksan A ₂
TEE:	Tromboembolik epizod
TAMMV:	Time avarage mean maximum velocity
TAMV-:	Time avarage mean velocity
VCAM-1:	Damar hücre adezyon molekülü-1
VA:	Vertebral arter

VWF: Von Willebrand faktörü
WBC: Lökosit

ÖZET

Sevil Celilova, Talasemi ve orak hücre anemili hastalarda transkraniyal doppler ultrasonografi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Temal Bilimler ABD, Hematoloji Onkoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2019.

Amaç: Transfüzyona bağımlı ve bağımsız beta talasemi ve orak hücre anemili hastalarda Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TD) görüntülemesi ile serebrovasküler olaylara yatkınlığın önceden belirlenebilmesi.

Hastalar ve yöntem: Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda düzenli kan transfüzyonu alan ve almayan talasemi ve orak hücre anemi tanılı 1-40 yaş arasındaki 50 hasta ve 17 kontrol grubunu kapsamaktadır. Lokal Etik kurul onayı alınan çalışmada hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alınarak dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cins, tanı, transfüzyon durumları, klinik bulguları (baş ağrısı, ağrılı krizler, bacak ülserleri), laboratuvar bulguları ((Hb, WBC, PLT sayısı, Hb elektroforezi, ferritin), fizik muayene bulguları (hepatosplenomegali), splenektomi durumları (otosplenektomi, cerrahi splenektomi), ilaç kullanımı (şelasyon, hidroksiüre, aspirin, folik asit, çinko) kaydedildi. Hastalarda serebrovasküler olayları zamanında anlamak ve olası olayları önleyebilmek amacıyla Pediatrik Radyoloji Anabilim Dalında 'Toshiba Aplio 500' ultrason sistemi kullanılarak yapılan ve her iki temporal bölgeden ICA (İç(internal) karotid arter) ve MCA (Orta(mid) serebral arter) damarlarında pik sistolik akım hızı (PSFV) ve Rezistif İndeks (RI) değerleri tespit edilen Transkraniyal Doppler bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. TD bulguları ile yaş, cins, trombosit sayısı, ferritin, splenektomi durumu, hidroksiüre kullanımı arasındaki ilişki SPSS programı kullanılarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak benzer yaştaki serebrovasküler olaylar için risk faktörü olmayan, hemoglobinopati olmayan kişilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 50 hasta grubu ve 17 kontrol grubu olmak üzere toplam 67 kişi dahil oldu. Katılımcıların %45'i erkek (n=30) ve %55'i kadın (n=37) cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 18.21 ± 9.87 (3-42) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 18.81 ± 10.39 (2-32) saptandı (p=0.83). Çalışma grubu, tanılara göre sınıflandırıldığında

19 hasta (%38) Orak Hücre Anemili (OHA), 19 hasta (%38) transfüzyona bağımlı olmayan beta talasemi (NTDT) ve 12 hasta (%24) transfüzyon bağımlı beta talasemi (TDT) tanılarına sahipti. Şelasyon alan hastaların (n=12) %75'i deferasiroks (n=9), %25'i deferipron (n=3) kullanmaktaydı. Hastaların %62'si hidroksiüre almaktaydı. Tüm hastalarda bilateral internal karotid arter (İCA) ve orta serebral arter (MCA) açık olarak izlenmiş olup normal paterne sahipti. Pik sistolik akım hızı (PSAH) ve rezistif indeksi (Rİ) açısından sağ ve sol MCA ve İCA damarlarında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Pik sistolik akım hızlarının yaş, cinsiyet, şelasyon kullanımı, klinik bulgular ve hemoglobin değeri ile anlamlı ilişkisi saptanmazken, trombosit değeri (sağ MCA ve sağ İCA ile p=0.02), ferritin değeri (sol MCA ile p=0.02) ve splenektomi durumu (Sağ MCA ile p=0.05) ile anlamlı ilişkisi saptandı. İstatistiksel değerlendirme SPSS programında TD sonuçları ile hasta bulguları ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

Sonuç: Sağ MCA ve sağ İCA pik sistolik akım hızı, splenektomi olan hastalarda ve yüksek trombosit değerlerinde artmış olarak bulunmuştur. Çalışma grubu ile kontrol grubunda pik sistolik akım hızları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların düzenli takibi, uygulanan tedavilerin hastaya göre ve düzenli olarak verilmesi ve serebrovasküler olaylara neden olabilecek diğer faktörlerin azlığı, bu durumun nedeni olarak düşünülebilir. Konunun aydınlatılması için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Beta talasemi, orak hücre anemisi, serebrovasküler olay, transkraniyal doppler ultrasonografi

ABSTRACT

Sevil Jalilova. Transcranial Doppler Ultrasonography in thalassemia and sickle cell anemia. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Institute of Child Health, Pediatric Basic Science, Hematology Oncology master's thesis. İstanbul. 2019.

Aim: Prediction of tendency to cerebrovascular events by Transcranial Doppler Ultrasonography (TD) imaging in patients with transfusion-dependent and independent beta thalassemia and sickle cell anemia.

Material and Methods: Our study consisted of 50 patients with sickle cell anemia and beta thalassemia who received regular blood transfusion in the Pediatric Hematology and Oncology Department of Istanbul Medical Faculty, aged between 1-40 years and 17 healthy people as control group. Local Ethics Committee approval was obtained and informed consent form was obtained from the patients. Patients files were screened retrospectively. TD was performed to understand cerebrovascular events in a timely manner and to prevent possible events. Peak systolic flow velocity(PSFV) and Resistive Index (RI) values were determined at ICA (Internal carotid artery) and MCA (Middle cerebral artery) veins from both temporal regions using ‘Toshiba Aplio 500 ultrasound system’ at Department of Pediatric Radiology. Age, sex, diagnosis, transfusion status, clinical findings (headache, painful crises, leg ulcers, laboratory findings (Hb electrophoresis, Hb, PLT, WBC count, ferritin, splenectomy status (otosplenectomy, surgical splenectomy), drug use (chelation, hydroxyurea, aspirin, folic acid, zinc) were evaluated. Persons who don't have hemoglobinopathy and any risk factors for cerebrovascular events are used as control group. Statistical analysis were done by using Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis and Pearson correlation tests at SPSS program between TD results and patients' findings and control group.

Results: A total of 67 participants (50 patients and 17 healthy people) were included in the study. 45% of the participants were male (n=30) and 55% were female (n=37). The mean age of the study group was 18.21 ± 9.87 (3-42), while it was 18.81 ± 10.39 (2-32) in control group (p=0.83). When the study group was classified according to the diagnosis, 19 patients (38%) had Sickle Cell Anemia (SCA), 19 patients (38%) has non-transfusion-dependent beta thalassemia (NTDT) and 12 patients (24%)

had transfusion-dependent beta thalassemia (TDT). Seventy-five % of patients using chelation (n=12) were given deferasirox (n=9) and 25% were given deferiprone (n=3), 62 % of the patients were taking hydroxyurea. Bilateral internal carotid artery (ICA) and middle cerebral artery (MCA) were open in all patients and had a normal pattern. Peak systolic flow velocity (PSV) and resistive index (RI) were not significantly different between study and control groups in right and left MCA and ICA vessels (p=0.17, p=0.72, p=0.77 and p=0.60, separately). No significant correlation was found between peak systolic flow rates and age, sex, chelation use, clinical signs and hemoglobin value. On the other hand, there were significant relationship between peak systolic flow rates and platelet value (p=0.02 with right MCA and right ICA), ferritin value (p=0.02 with left MCA) and splenectomy status (p=0.05 with right MCA).

Conclusion: Peak systolic flow rates in right MCA and ICA were increased along with high platelet levels. There was no significant relationship between study and control group in terms of PSV. Regular follow up of patients, regular therapy and lack of other factors causing cerebrovascular events might be possible cause of our results. Further studies are required with more participants.

Key words: Beta thalassemia, Sickle cell anemia, cerebrovascular accident, transcranial doppler ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi hastalığı dünyanın birçok yerinde görülen, hemoliz ve vazokooklüzif krizlerle karakterize genetik bir hastalıktır(1). Hb (hemoglobin) yapısında glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu anormal hemoglobin olan HbS oluşur. HbS eritrositlerin polimerizasyonuna ve bunun sonucunda eritrositlerin esnekliğinin bozulmasına ve eritrositlerin orak şekli alarak damar tıkanıklığına neden olur. Bu durum kronik anemi, hemoliz, vaskulopati ile, tekrarlanan damar tıkanıklıkları ise kronik organ hasarı ile sonuçlanır(2). Serebrovasküler olaylar (SVO) orak hücre anemisinin en çok görülen komplikasyon ve mortalite nedenidir. İlk 20 yaşda insidansının sağlıklı çocuklara göre 300 kat fazla olduğu gösterilmiştir (3,4). SVO: Serebral infarkt(Sİ), intra kranial kanama(İKK), ve sessiz infarktlar şeklinde sınıflandırılır(5). İnme olduğunda ilk düşünülen tromboembolik olaylar olsa da inflamasyon kaskadının da inmeye yol açabildiği unutulmamalıdır(6). İnme sırasında hastalarda baş ağrısından komaya kadar uzanan geniş spektrumlu klinik tablo görülebilmektedir.

“Talasemi” kelimesi, Akdeniz’i çevreleyen ülkelerde hastalığın yaygın olması nedeniyle Yunanca “talassa” (deniz) kelimesinden gelmektedir. β -talasemi geleneksel olarak Akdeniz havzasında, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Kuzey Hindistan ve Çin’deki Yarımadası ile sınırlıdır(7). Talasemi hastalığı Azerbaycan için de endemik hastalık olup, Büyük Kafkas dağlarının güney sahilinde yerleşen Şeki, Zaqatala, Gebele, Guba, Göyçay ve Ağdaş ilçelerinde sık görülmektedir(8).

Talasemiler

Talasemi globin zincirlerinin kantitatif bozukluğu ile giden herediter hematolojik hastalıktır. Globin zincirlerinin türüne göre talaseminin bir kaç alt tipi vardır(9). Alfa (α), beta (β), delta-beta ($\delta\beta$), gama-delta-beta ($\gamma\delta\beta$).

α -Talasemi: Azalmış α -globin sentezi ya da α -globin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

β - Talasemi: Azalmış β -globin sentezi ya da β - globin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

δ β -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalmaya, hem δ - hem de β -globin sentezinin hiç sentez olmaması ile karakterizedir.

$\gamma\delta\beta$ -Talasemi: γ , δ ve β -globinlerin hepsinin sentezinde azalma ya da bu globinlerin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalma veya δ ve β - globin sentezinin hiç sentez olmaması ile karakterizedir.

Alfa ve beta talasemi otozomal resesif geçişlidir ve taşıyıcılar genelde asemptomatik olup, tedaviye ihtiyaç duymamaktadırlar. Bunlar heterozigot formlardır. Ancak hastalığın birleşik heterozigot ve homozigot formları talasemi hastalığını oluşturmaktadır ve hafif klinik tablodan ağır anemiyle sonuçlanan klinik tablo sergilemektedirler (9).

Talasemiler kliniğe göre iki gruba ayrılmaktadırlar:

TDT-Transfüzyon bağımlı talasemiler (talasemi major ve talasemi intermedia)

NTDT-Transfüzyona bağımlı olmayan talasemiler (talasemi intermedia ve alfa talasemi)

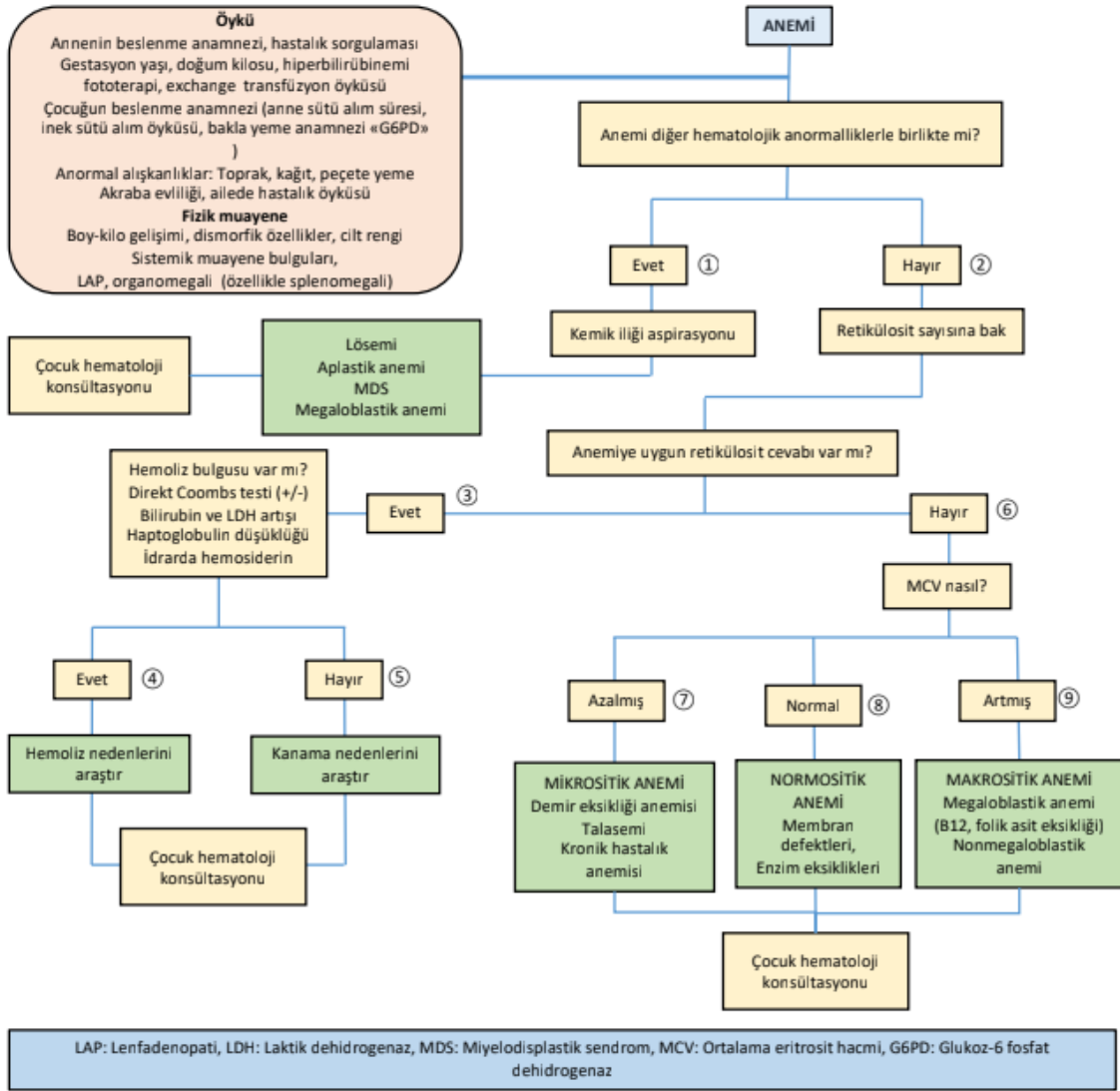
Literatürde gösterildiği gibi talasemi ve orak hücre anemili hastalarda serebrovasküler olayların zamanında tanınması ve önlenmesi komplikasyon açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla tarama olarak transkraniyal doppler ultrasonografi (TD) tekniği kullanılabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız transfüzyon bağımlı ve bağımlı olmayan beta talasemi hastalarında ve orak hücre anemili hastalarda serebrovasküler olaylara yatkınlığın TD ile önceden tespiti olarak planlanmıştır. Bunun için TD yapılan hastaların ve kontrol olarak alınan hastaların bilgileri İTF Çocuk Hematoloji-Onkoloji Poliklinik dosyalarından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi tanımı

Anemi çocuklarda sık rastlanan bir bulgu olup hemoglobin, hemotokrit (Hct) veya eritrosit (RBC) değerinin yaşı ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanmaktadır(10). Anemiler, eritrositlerin veya hemoglobinin yetersiz yapımına (aplastik), eritrositlerin aşırı yıkımına (hemolitik) veya kan kaybına(kanama) bağlı olmak üzere 3 ana grupta değerlendirilir(11). Eritrositlerin yıkımı eritrositlere özgü yapısal bozukluklar (Hereditör sferositoz, eliptositoz, paroksizmal gece hemoglobinürisi, piroipoikilositoz, enzim bozuklukları (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, piruvat kinaz ve heksokinaz eksiklikleri) ve hemoglobin sentezinde bozukluk (hemoglobin S,C,D,E hastalıkları (hemoglobinopatiler) ve talasemiler) veya eritrosit dışı etmenler (immün veya immün olmayan) ile oluşmaktadır. Anemi ayırıcı tanısı hastanın şikayetleri, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konulmaktadır (Şekil 1).



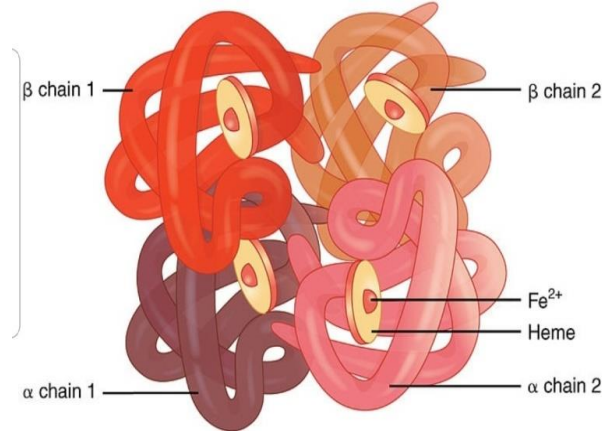
Şekil 1: Anemili hastaya yaklaşım (14).

Eritrositler oksijen taşıyan çekirdeksiz hücrelerdir. Bu işlevini içeriğindeki Hb ile yapar.

2.2. Hemogloblin yapısı

Hemogloblin her biri bir heme bağlanan 4 globin zincirinden oluşan proteindir(12). Hemogloblinin başlıca işlevi oksijen taşımaktır, oksijeni akciğerden periferik dokulara, periferik dokulardan karbondioksidi akciğerlere taşır (11). Hemogloblin molekülü; demir içeren hem ve aminoasitlerin sayıları ve dizilimleri bakımından farklılıklar gösteren 6 farklı polipeptitten oluşur. Polipeptit zincirleri A(alfa), β(beta), γ(gamma), δ(delta), ε(epsilon), ξ(zeta) olarak tanımlanır. Embriyonel Hb'ler Gower-1(2ξ ve 2ε), Gower-2(2α ve 2ε) ve HbF benzeri olan Hb Portland(2ξ ve 2γ) olarak

tanımlanır. Hb Gower 1 ve 2 gebeliğin 4-8.ci haftasından 3. aya kadar yapılır (13). Sekizinci haftadan sonra 2α ve 2γ polipeptid zincirinden oluşan HbF hakim olur. Gebeliğin sonraki dönemlerinde Hb F düzeyi azalır ve yetişkin Hb'ler artar (Hb A, Hb A₂). Hb A; 2α ve 2β , Hb A₂; 2α ve 2δ zincirlerinden oluşur (14). Alfa globin zincirleri 16. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan 4α geni tarafından; γ, β, δ globin zincirleri ise 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan γ G- γ A, δ, β genleri tarafından kodlanır.



Şekil 2: Hemoglobin ve hem grubunun yapısı (4).

Hemoglobinde bulunan globin zincirlerden birinin az sentezlenmesi veya hiç sentezlenmemesi sonucunda gelişen kantitatif yetersizlik talasemi tablosuna neden olarken; globin zincirlerinin yapısal bozuklukları, yani kalitatif bozukluğu HbS ve diğer hemoglobinopatileri oluşturur(15).

2.3. Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopatiler dünyada en çok rastlanan kalıtsal hemolitik anemilerdir(15). İki ana gruba ayrılır:

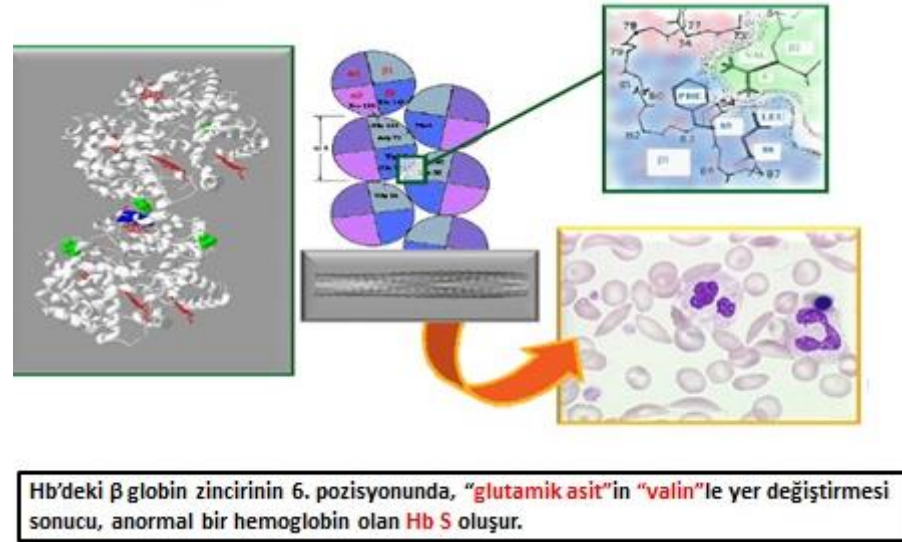
1. Kalitatif hemoglobinopatiler (defektif globin zincir sentezi sonucu anomal Hb yapısı). Orak hücre anemileri, Hb C, Hb D, Hb E ve diğer hemoglobinopatiler.

2. Kantitatif hemoglobinopatiler (globin zincirindeki sayısal bozukluklar sonucu inefektif eritropoez): alfa ve beta talasemiler.

2.4. Orak hücre anemisi (OHA)

Orak hücre anemisi dünyanın birçok yerinde görülen, hemoliz ve vazoköklüzif krizlerle karakterize genetik bir hemoglobinopatidir(1). Hb yapısında glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu anormal hemoglobin olan HbS oluşur. HbS eritrositlerin polimerizasyonuna ve bunun sonucu olarak eritrositlerin esnekliğinin bozulmasına ve

orak şekli alarak damar tıkanıklığına neden olur. Bu durum kronik anemi, hemoliz ve vaskulopati ile sonuçlanır ve tekrarlanan damar tıkanıkları kronik organ hasarına yol açar (2).



şekil 3: Hemogloblin S yapısı (4).

2.5. Tarihçe

Bir asır önce orak hücre hastalığı klinik olarak tanımlanamıyordu. Yirminci yılın ortalarında bu hastalığın tanısında ve tedavisinde önemli değişiklikler oldu. Linus Pauling eritrositlerin oraklaşmasında hemogloblin zincirindeki amino asit değişikliğinin rolü olduğunu keşfetti (16). İlk defa 1910 yılında James Herrick orak hücrelerini "kendine özgü uzamış ve orak şeklinde kırmızı kan hücreleri" şeklinde tanımlamıştır (17). 2008 yılından bu yana her yıl 19 haziran Dünya Orak Hücre hastalığı farkındalığı günü olarak gerçekteştirilmektedir. Bu tarihin sečilme nedeni Birleşmiş Milletler tarafından orak hücre hastalığının bir halk sağlığı sorunu olarak resmen tanındığı gün olmasıdır (3).

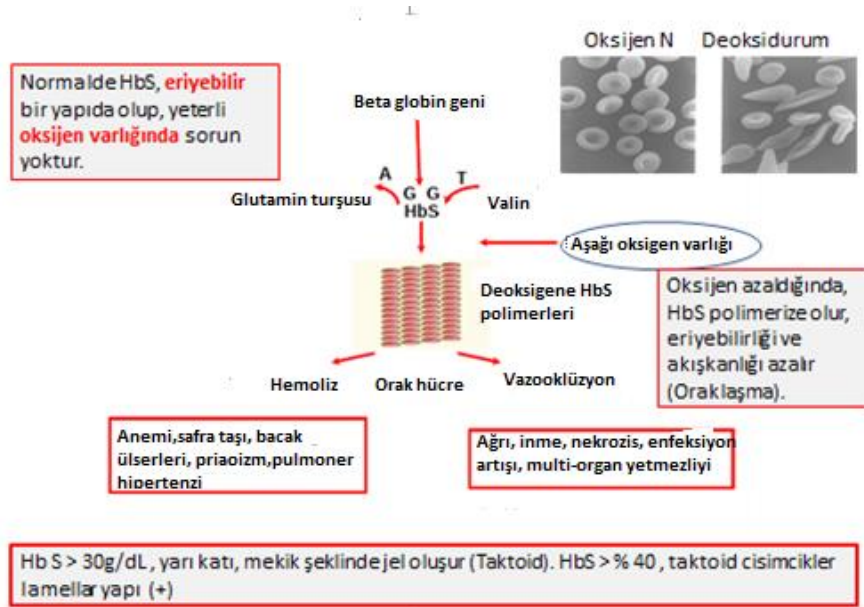
2.6. Epidemiyoloji

Orak hücre hastalığı otosom resesif gečilşli bir gen hastalığıdır. En yüksek prevalans ve en kötü prognoz Afrika'dadır. Siyah ırkda daha sık (1/36 000) görülür. Beyaz ırkda ise 1/123000 oranında görülür(18). Orak hücreli anemi milyonlarca insanın yaşam kalitesini etkileyen ciddi bir hastalıktır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ve Ulusal hemogloblinopati Konseyinin verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10,0, Antakya'da

%10.5, Mersin’de %13.6, Antalya’da %2.5, Diyarbakır’da %0.5, Muğla’da %0.5’tir. Ülkemizde 1200 civarında orak hücre hastası bulunmaktadır(3).

2.7. Patofizyolojisi

Normalde HbS çözünebilir yapıda olup, yeterli oksijen varlığında reversibldir. Oksijen azaldığında ise HbS polimerize olur ve akışkanlığını kaybederek oraklaşır(19). Orak hücre anemisinde β globulin zincirinde amin asitin değişimi HbS polimerizasyonuna neden olarak eritrosit yapısını bozar ve eritrositlerin ömrünü kısaltır(20).



Şekil 4: Orak hücre anemisinin fizyopatolojik mekanizması(22).

Eritrositlerin damar içi yıkımı sonucunda Hb ve arginaz plazmaya salınır. Nitrik oksit (NO) serbest hemoglobin ile antagonize edilir. Arginaz NO üretimini inhibe eder. NO eksikliği vazokonstriksiyona ve lumen tıkanıklığına neden olur. Oraklaşmış eritrositler kan viskozitesini artırır, kan akımını yavaşlatır, damarlarda hipoksiye neden olur. Oraklaşma hastanın oksijen düzeyine, Pulmoner Hipertansiyon varlığına ve dehidratasyon derecesine göre değişir(20,21).

Bu moleküler, hücresel ve biyofiziksel süreçler OHA’de akut ve kronik vazooklüzif krizlere, kronik organ hasarına ve organ yetmezliğine neden olurlar (19). Orak hücre anemisinin moleküler yapısı iyi bilinmesine rağmen damar tıkaçıcı krizlerin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yürütülen çalışmalarda damar tıkaçıcı krizlerin (DTK) çok evreli, eritrosit dışında birçok kan hücresinin de aktif

katıldığı, en çok da enflamatuar uyarı ile birlikte lökositlerin damar endoteline adhezyonun önemli rol aldığı karışık bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (27).

2.8. Orak Hücre Anemisinin tanısı

Hastalardan kan örneği alınarak tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi yapılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, bu kan testi, hastanede yapılan rutin yenidoğan taramasının bir parçasıdır. Hb S saptanan olgularda genetik test ikinci basamaktır (2).

2.9. Prenatal tanı

Anne ve ya babada orak hücre hastalığı varsa anne karnındaki bebeğe prenatal tanı yapılabilmektedir (1).

2.10. Klinik

Orak hücre hastalığının semptomları ve klinik bulguları çok değişkendir. Hiç kriz geçirmeyen, hematolojik bulguları stabil hastalar yanında, sık kriz geçiren, sık kan transfüzyonu alan hastalar da bulunmaktadır (22). Alfa (α) ve beta (β) talasemi birlikteliği hastalığın klinik gidişini hafifletir (23). Yaş ilerledikçe klinik semptomlar daha da belirginleşir. Klinik aplastik, hemolitik ve vasookluzif krizlerle oluşur. Bu krizler hastada morbidite ve hatta mortaliteye yol açan komplikasyonlara neden olmaktadır (24). (Tablo 1).

Tablo 1: Orak hücreli Anemide komplikasyonlar (24)

Hematolojik	Hematolojik olmayan
Aplastik kriz	Gelişme geriliği
Hematolitik kriz	Kemik ve eklem anormallikleri: Ağrı, Salmonella enfeksiyonu, el-ayakta daktilit, femur başı aseptik nekrozu, osteoporoz, artropatiler
Ağrılı kriz	Genitoüriner: Renal papiler nekroz, priapizm
	Karaciğer-dalak: Otoplenektomi, splenik sekestrasyon, hepatomegali, kolelitiyaz
	Kardiopulmoner: Kardiyomegali, kalpte üfürümler, pulmoner enfarktüs: Akut göğüs sendromu
	Santral sinir sistemi: İnme, konvülsiyonlar, koma
	Göz: Retinal hemoraji, skleralarda ikter
	Deri: Bacak ülserleri

2.10.1. Akut vazookluzif-Ağrılı krizler

Küçük damarların intravasküler tıkanması sonucu gelişir. Soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak ağrılı krizleri tetikleyen faktörlerdir (25). Ağrılı krizler hastalarda acil hastane yatışı gerektirir. Ağrılı krizlerin nedeni oraklaşmış eritrositlerin damar içinde endotele yapışmasının artması ve damarı tıkararak kan dolaşımını bozmasıdır. Mikrovasküler sistemin tıkanıklığı ağrı ve enflamasyona neden olur. Kemik iliğinde oklüzyon nekroza yol açar (26). Akut ağrılı krizler HbF düzeyi ile orantılıdır. 6.aydan sonra HbF düzeyinin düşmesi ağrılı krizlerin artmasına neden olur. Hastalar arasında ağrılı kriz görülme oranı çok değişken olup %40'ında ağrılı krizlere rastlanmazken, %1'inde yılda 3-10 kez ağrılı kriz görülmektedir. Ondokuz yaşın üzerinde sık ağrılı krizi olan hastalarda mortalite oranı artmıştır (27). Küçük çocuklarda ağrılar genellikle el ve ayak parmak uçlarında daktilit, büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise daha çok kostalar, pelvis, vertebralar, sternum ve uzun kemiklerde ağrı şeklinde olmaktadır. Bazen bir, bazen daha fazla kemik etkilenir(1,28). Ağrılı krizlerde tedavi semptomatiktir; analjezik ilaçlar, oksijenizasyon ve hidrasyon tedavisi yapılır (28,29).

2.10.2. Akut göğüs sendromu

Akut göğüs sendromu (AGS) Orak hücreli anemide morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni ve acil servise yatışı gerektiren bir komplikasyonudur (30).Çocuklarda erişkinlere göre daha siktir. Ancak erişkinlerde daha ağır seyreder (31). Akut göğüs sendromu akciğer dolaşımındaki oraklaşma ve tıkanıklıktan kaynaklanır. Bu kriz sırasında hastalar yatırılarak izlenmelidir (32). AGS'nun önleminde ve tedavisinde en önemli metod olan spirometre ventilasyonu artırarak krizi önleyebilir (33).

2.10.3. Akut Hematolojik Kriz

2.10.3.1. Aplastik kriz

Hematolojik krizlerin en sık görülenidir. Çoğunlukla çocuklarda ve ateşli hastalıktan sonra görülür. Enfeksiyonlar en sık nedenidir. Parvovirus B19 virusu kemik iliğinde eritroid öncüllere sitotoksik etki göstererek akut Hb düşüşüne neden olmaktadır. Diğer seriler genellikle normaldir (34).

2.10.3.2. Hiperhemolitik kriz

Küçük damarların tıkanması sonucu oluşur (35). Soğuk, enfeksiyon, deoksijenizasyon, dehidratasyon, aşırı aktivite ve fiziksel, psikolojik stres kriz oluşma riskini artırır (36).

2.10.4. Dalak sekestrasyonu

Dalak aniden büyür, Hb düzeyinde 2g/dl ve daha fazla düşüş izlenir. Bazen trombositopeniye de rastlanır. Çoğunlukla 3ay-5 yaş arası küçük çocuklarda görülür. Hipovolemik şokla sonuçlanıp, ölüme dahi neden olabilir (37).

2.10.5. Serebrovasküler olaylar ve inme

SVO (serebrovasküler olaylar) orak hücreli aneminin en çok görülen komplikasyonu ve mortalite nedenidir. İlk 20 yaşda sıklığı sağlıklı çocuklara göre 300 kat daha fazladır (38,39). SVO'lar serebral infarkt (Sİ), intrakraniyal kanama (İKK) ve sessiz infarktlar şeklinde sınıflandırılır (40). İnme zamanı ilk düşünüle tromboembolik epizodlar (TEE) olsa da inflamasyon kaskadının da inmeye yol açabildiği bilinmektedir (41). Hastalarda baş ağrısından komaya kadar uzanan geniş spektrumlu klinik tablo sergilemektedir.

2.10.5.1. Serebrovasküler olayların patogenezi

Küçük damarlardaki tıkanıklık mikrosirkulasyonun bozulmasına, kronik anemi serebrovasküler rezervin azalmasına neden olmaktadır. Damarlarda kan akım hızında oluşan bozukluk sonucunda arterilerin endotelinde hasarın gelişmesi, Moya-moya sendromu ve artmış koagülasyon SVO'nun patogenezinin sorumludur (42).

2.10.5.2. Serebral infarkt (Sİ)

Bir hastada 24 saatten uzun süren anormal nörolojik bulgular geliştiğinde düşünülmelidir. Sıklıkla 2-5 yaş arasındaki OHA'lı çocuklarda görülmekte ve sıklığının insidansının her 100 hasta için yıllık 0.70 olduğu bilinmektedir. İlk olaydan sonra 2 yıl içinde hastaların 2/3'de tekrarlama riski vardır. 45 yaşa kadar Sİ gelişme riski %24 olarak bildirilmektedir (39). Sİ için en sık görülen risk faktörleri şunlardır:

- Geçirilmiş geçici iskemik atak

- Olaydan 2 hafta önce AGS geçirme
- Sistolik kan basıncında artış
- Pulse oksimetrede oksijen saturasyonun düşük olması
- Düşük Hb düzeyi
- Yüksek WBC seviyesi
- Genetik polimorfizm, biyolojik farklılıklar(40).(Tablo 2).

Tablo 2: İnme için risk faktörleri (43).

Literatür	Yıl	Risk faktör	Etki
Powards ve ark.	1978	SS genotip	SS ve SC'de artmış
Wood ve ark.	1978	Kardiyomegali, hemoliz, karaciğer enzimleri	Artmış
Powars ve ark.	1980	Azalmış HbF	Artmış
Seeler ve Royal	1980	Bakteriyel menenjit	Artmış
Sarnaik ve Lusher	1982	Ailevi	Artmış
Powars	1991	Genetik	CAR haplotip'de artmış
Balkaran ve ark.	1992	HbA ₂ 'nin yükselmesi, WBC, akut anemi	Artmış
Adam ve ark.	1992	Anomal TCD	TCD>170cm/sn
Kugler ve ark.	1993	Sessiz infarkt	Artmış
Adams ve ark.	1994	Anemi	Artmış
Houston ve ark.	1997	Hiperhomosistenemi	Artmış
Ohene-Frempong	1998	Anemi, HbF azalması	Artmış
Styles ve ark.	2000	HLA A,DRB1,DQB1	Artmış
Kirkham ve ark.	2001	Nöktürnal arteriyel desaturasyon	Artmış
Üierenga ve ark.	2001	Parvovirus 19	Artmış
Miller ve ark.	2000	Sessiz infarkt	Artmış

2.10.5.3. İntrakraniyal kanama (İKK)

Tüm serebrovasküler olayların 1/3'ünü intrakraniyal kanama oluşturmaktadır. İKK subaraknoid, intraparenkimal ve intraventriküler kanama şeklinde olur. Çoğunlukla 20-29 yaş aralığında rastlanır (4,5). İKK geçiren hastalarda mortalite oranı %24-50'dir. İKK geçiren hastaların %30'da Moya-moya sendromuna rastlanır (42). Moya-moya sendromu major serebral arterlerin tıkanması sonucunda oluşan kollaterallerin anjiyografide duman görüntüsü yaratmasıdır. Moya-moya sendromu oluşmuş OHA'lı hastalarda tekrarlayan inme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (39).

2.10.5.4. Sessiz infarktlar

6 yaşa kadar çocukların %27'sinde, 14 yaşa kadar olan çocukların ise %37'sinde sessiz infarktlar görülür (42). Sessiz infarkt oluşması için aşağıdaki risk faktörleri bildirilmiştir(40).

- Erkek cinsi
- Düşük Hb düzeyi
- Yüksek sistolik basınç
- Önceden geçirilmiş konvülsiyon öyküsü
- Lökositoz ve trombositoz

2.10.5.5. İnmenin tanısı

İnme çoğu zaman ani başlayan nörolojik bulgu ile kendini belli eder. Konuşma bozukluğu, tek taraflı olarak kollarda veya bacaklarda güçsüzlük, görme kaybı, bulantı, kusma gelişir. Ani gelişen baş ağrısı, kusma, denge bozukluğu, çift görme, yutma bozukluğu, yüzde kayma, kol ya da bacakta tutmama, güçsüzlük, konuşamama en sık görülen felç belirtileridir. Transkraniyel Doppler Ultrasonografisi ucuz, tekrarlanabilir, non-invazif, kolay taşınabilir ve yatak başında uygulanabilir olması gibi avantajları nedeniyle intrakraniyal bazal vasküler yapıların incelenmesinde önemli bir yeri olan bir görüntüleme tekniğidir. Temporal rezolusyonunun çok iyi olması sayesinde anlık değişimleri çok iyi yansıtabilir ve bu nedenle fonksiyonel çalışmalar için de çok uygundur. En önemli kullanım alanı serebrovasküler hastalıkların tanısıdır (39,40).

2.10.6. Enfeksiyonlar

Orak hücre hastalığında dalakta tekrarlanan vazookluzif krizler dalağın filtrasyon fonksiyonunun kaybedilmesiyle sonuçlanmaktadır (44). Enfeksiyonlara karşı İgG ve İgM cevabı bozular. Alternatif kompleman yolunda defektler oluşur. Makrofajların opsinizasyon ve fagositoz yeteneklerinde de bozukluklar oluşur (45). Onun için orak hücreli çocuk hastalarda enkapsüle bakterilerle, özellikle Streptococcus pneumoniae, enfeksiyon riski diğer çocuklarla kıyaslandığında daha fazladır (44). Bu nedenle ateş bu hastalarda çok dikkate alınmalıdır.

2.11. Tedavi

Tedavide amacımız:

1. HbF yapımını artırmak,
2. HbS polimerizasyonunu veya oksijen affinitesini değiştirmek,
3. Orak hücrelerin mikrovasküler alanda tutulmasını azaltmak,
4. Anormal orak hücre genini değiştirmektir (46,47).

2.11.1. Orak hücre anemisinde transfüzyon

RCE (red cell exchange (kan değişimi)) veya basit kan transfüzyonu şeklindedir. Aferez yoluyla yapılan RCE'lerin büyük bir kısmı OHA komplikasyonlarını önlemek ve tedavisi içindir. RCE'ler:

- Akut inme
- Hipoksi ile birlikte şiddetli AGS
- Akut çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlarda kullanılır(48).

Yalnız anemi semptomlarını düzeltmek içinse basit kan transfüzyonu yapılır, bu durumda hiperviskoziteyi akılda tutmak gerekir (48). OHA'lı hastalarda hiperviskozite çok önemlidir. Polimerize hücreler, özellikle oksijensiz plaklar, normal RBC'lerden daha yüksek bir yoğunluğa sahiptirler ve artan kalınlık, oksijen transportunu bozarak hastalığın kliniğini daha da zorlaştırır. Aynı zamanda, Hct ve HbS seviyeleri de hiperviskozite riskini artırır. Basit transfüzyon, kan oksijen taşınmasını artırmakla birlikte kan viskozitesini de artırır. RCE, yoğunluğu azaltarak kan akışını hızlandırır. Ek olarak, RCE HbA'yı ve Hb afinitesini artırır. OHA'lı hastaların çoğu düşük Hb ve Hct seviyelerine sahiptir ve RCE gerektirmez. Hastalarda 10 g/dl'nin altında, HbS düzeyinin %30'dan az olması, hiperviskozitenin önlenmesine yardımcı olur (46).

2.11.2. Kemik iliği transplantasyonu

Halen, hematopoetik kök hücre nakli OHA hastalığı için tek potansiyel tedavi olarak görünmektedir (49).

2.12. Talasemi (Akdeniz anemisi)

“Talasemi” kelimesi, Akdeniz’i çevreleyen ülkelerde hastalığın yaygın olması nedeniyle Yunanca “talassa” (deniz) kelimesinden gelmektedir. β -talasemi geleneksel olarak Akdeniz havzasında, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Kuzey Hindistan ve Çin’deki Yarımadası ile sınırlıdır (50). Talasemi hastalığı Azerbaycan için de endemik hastalık olup, Büyük Kafkas dağlarının güney sahilinde yerleşen Şeki, Zaqatala, Gebele, Guba, Göyçay və Ağdaş ilçelerinde siktir. Bu bölgelerde yaşayanlar arasında bu gen taşıyıcılarına rastlanma olasılığı %20’den çoktur.

2.13. Talasemi tipleri

Talasemi globin zincirlerinin kantitatif bozukluğu ile giden herediter hematolojik hastalıktır. Globin zincirlerinin türüne göre talaseminin bir kaç alt tipi vardır (51). Alfa (α), beta (β), delta-beta ($\delta\beta$), gama-delta-beta ($\gamma\delta\beta$).

α -Talasemi: Azalmış α -globin sentezi ya da α -globin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

β - Talasemi: Azalmış β -globin sentezi ya da β - globin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

$\delta\beta$ -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalmaya, hem δ - hem de β -globin sentezinin hiç sentez olmaması ile karakterizedir.

$\gamma\delta\beta$ -Talasemi: γ , δ ve β -globinlerin hepsinin sentezinde azalma ya da bu globinlerin sentezinin hiç olmaması ile karakterizedir.

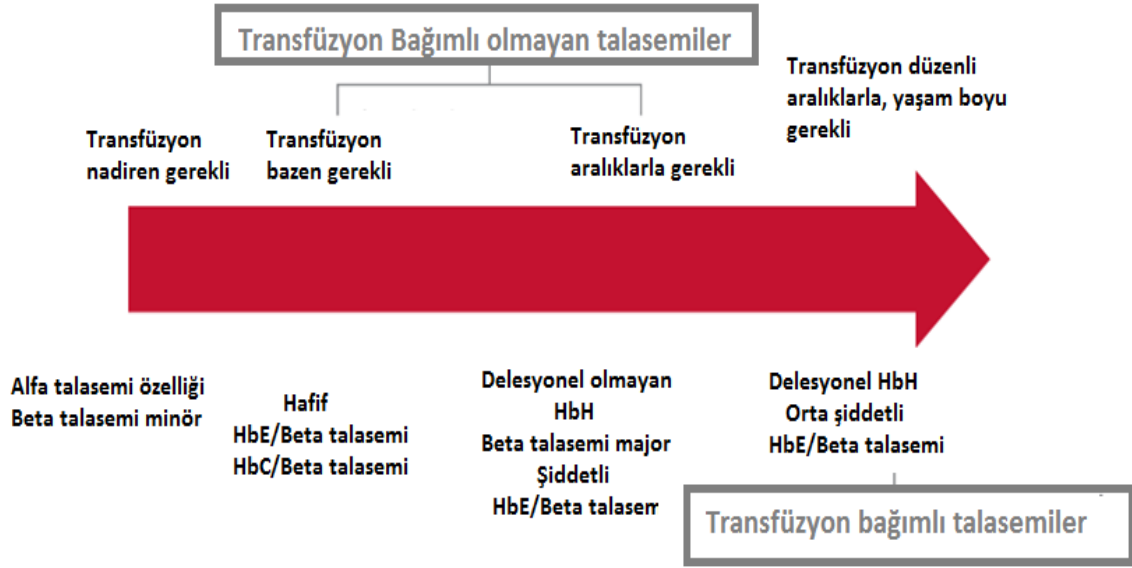
Alfa ve beta talasemi otozomal resesif geçişlidir ve taşıyıcılar genellikle asemptomatik olup tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bunlar heterozigot formlardır. Ancak hastalığın birleşik heterozigot ve homozigot formları talasemi hastalığını oluştururlar ve hafif klinik tablodan ağır anemiyle sonuçlanan klinik tablo sergilemektedirler (50).

Talasemiler klinik seyre göre iki gruba ayrılırlar:

TDT-Transfüzyona bağımlı talasemiler (talasemi major ve talasemi intermedia).

NTDT-Transfüzyona bağımlı olmayan talasemiler (talasemi intermedia ve alfa talasemi)

Talasemi Sendromları Spektrumu



Şekil 5: Transfüzyon ihtiyacına göre talasemi tipleri (51).

2.14. Talasemi intermedia

Talasemi intermedia, geniş bir klinik beta-talasemi fenotip spektrumunu kapsar. Bazı talasemi intermedia hastaları yetişkin yaşantısına kadar asemptomatik iken, diğerleri çok küçük yaşlarda bile semptomatik olabilir. Talasemi intermedia ile yaygın olarak ilişkili bir takım komplikasyonlar, ekstramedüller hematopoez, bacak ülserleri, safra kesesi taşları ve trombofilidir. Bu komplikasyonların önlenmesi transfüzyonla sağlanabilmektedir. Talasemi intermedia tanılı hastalarda Hb 7-9 g/dl arasında tutulduğunda transfüzyon ihtiyacı çok az olmakta ancak bu durum birçok komplikasyona neden olmaktadır(52).

2.15. Talasemi major

Talasemi major beta globin genlerinin ikili heterozigot veya homozigot formu olup beta zincirlerinin sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterizedir. Karşılığını bulamayan alfa zincirler, hücre ve onun organellerine çökerek hemolize neden olur ve hastalığın kliniğini oluşturur (51).

2.16. Klinik tablo

Beta talasemi major, yaşamın 6-24. aylarında bebeklerde ağır mikrositer anemiye, indirekt bilirubin (İD) yüksekliği nedeniyle sarılığa, karaciğer ve dalak gibi organlarda

büyümeye, büyüme ve gelişmede geriliğe ve iskelet anormalliklerine neden olur. Yüz kemiklerindeki anemiye bağlı değişiklikler talasemi yüz görünümü olarak tanımlanır. Ancak bu, ciddi anemisi olan çocuklarda kompensatuar olarak Hb'i artırmak amacıyla kemiklerde ekstrameduler hematopoez sonucu alın kemiklerinin öne çıkması, tepe kemiklerinin yassılaşması, elmacık kemiklerinin kabarılaşması, burun kökünün genişlemesi sonucu oluşan tipik görünümdür. Bu tür komplikasyonları önlemek için düzenli transfüzyon rejimi gerekir. Hastalar 2-5 haftalık arayla Hb'ni 9.0 g/dl tutacak şekilde kan transfüzyonu almalıdırlar (51,53). Transfüzyon bu hastalarda hayat kurtarıcı olduğu gibi komplikasyonlara ve demir yüklenmesine de neden olur.

2.17. Hematolojik tanı

Tan kam sayımı (TKS) ve periferik yayma (PY): TKS'da mikrositoz ve MCV, MCH, MCHC değerlerinin düşük olması, RBC'lerin nisbeten yüksek olması, PY'da mikrositlerin, target hücrelerin ve normoblastların görülmesi tanı koydurucudur.

Biokimyasal kan testleri: indirekt bilirubin artışı, LDH artışı, haptoglobulin düşüklüğü.

Hb elektroforezi: Venöz kandan 5-10 ml alınarak HbA₂, HbF tayini.

HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) ve

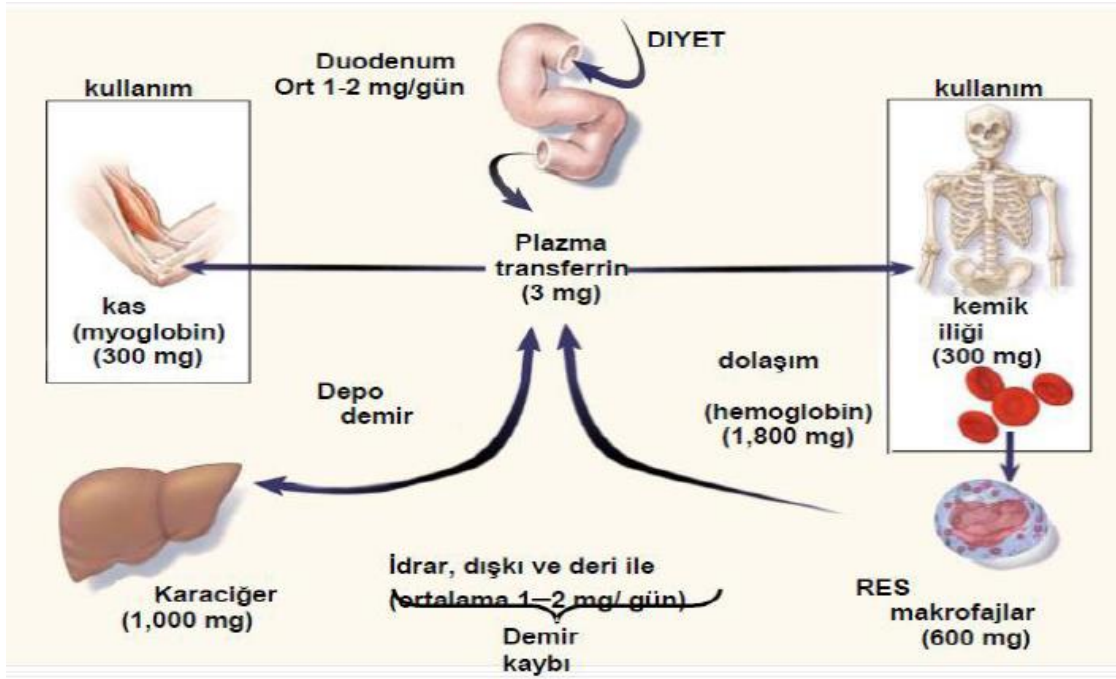
DNA analizi (51,53,54)'dir.

2.18. Talasemide komplikasyonlar

Komplikasyonlar transfüzyona bağımlı ve bağımsız olarak gelişir.

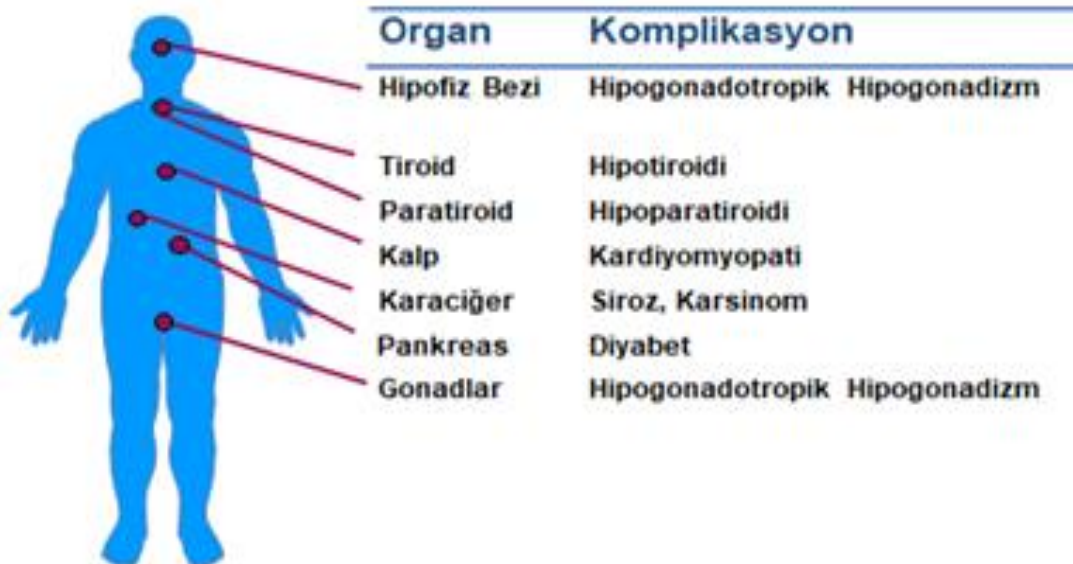
2.18.1. Talasemide demir yükü

Transfüzyon bağımlı talasemilerde (TDT) demir yükünün ana nedeni hastanın aldığı kan transfüzyonları, belirgin hepsidin supresyonu, inefektif eritropoezdir. Hastaya verilen her 1 ünite eritrosit supansiyonu 200 mg demir(Fe) içerir. Tansfüzyon bağımsız talasemi (NTDT) hastalarda ise başlıca neden gastrointestinal sistemden demirin normadan 2 kat fazla emilmesidir(55).



Şekil 6. Talasemide demir metabolizması (4).

Vücutta demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Ferritin seviyesi yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir (55). Aşırı demir yükü bağışıklık sistemini bozmakta, hastaları daha büyük infeksiyon riskine sokmaktadır (56).



Şekil 7: Vücutta demir yüküne bağlı komplikasyonlar (57).

2.18.2. Demir birikiminin değerlendirilmesi

1. Serum ferritin
2. Karaciğer demir konsantasyonu (LIC): MRI,
3. KC biopsisi, Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) (58).
4. Miyokardial demir konsantrasyonu: MRI (57).

2.18.3. Endokrin komplikasyonlar

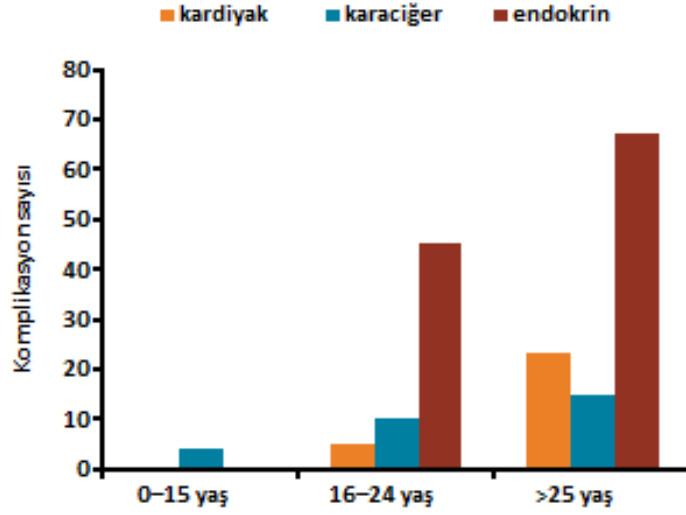
Talasemide aşırı demir birikmesi, pankreas, tiroid ve cinsiyet organlar gibi endokrin organlarda demirin toplanmasına neden olabilir. Pankreastaki demir, diabetes mellitus gelişimine, tiroiddeki demir, yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı ve hipotiroidizme (düşük tiroid hormon seviyeleri) neden olabilir. Cinsiyet organlarındaki demir (hipogonadizm), erkeklerde libido azalmasına ve iktidarsızlığa, kadınlarda menstrual siklusun bozulmasına neden olur (59). Endokrin komplikasyonlarının prevalansını belirlemek, şelasyon tedavisini ilk alma yaşı ve iyi şelasyon alan hastalarda sağkalımda devam eden iyileşme süresindeki farklılıklar nedeniyle zordur (60).

2.18.4. Hepatik komplikasyonlar

Talasemili hastalarda karaciğer hastalığı eritropoetik hemokromatozun en belirgin komplikasyonlarından biridir(61). Toksik demir yüklenmesi sonucu hepatositlerde biriken demir karaciğer hücrelerinin hasarına ve karaciğer fibrozuna neden olmaktadır (62). Devamlı kronik transfuzyonlar da tekrarlayan enfeksiyon ataklarına neden olabilir (63).

2.18.5. Kardiyak komplikasyonlar

Kardiyak demir birikimi talasemide kardiyak fonksiyon bozukluğu için en büyük risk faktörüdür. Kalp demir yükü, kalp uzun süre yüksek dolaşımdaki transferrin bağlı olmayan demir türlerine maruz kaldığında meydana gelir (64). Yoğun şelasyon tedavilerle kardiyak komplikasyonları geriye döndürmek mümkündür. Demir birikiminin yanında, birçok vitamin eksikliği de (vitamin D, tiamin, selenyum) kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (65).



Şekil 8: Beta talasemi majör'e ait komplikasyonların yaşa göre dağılımı (65).

2.18.6. Talasemide koagulopati

β -talasemi hastalarının yaşam beklentisi son on yılda belirgin bir şekilde artmıştır. Diğer taraftan talasemi intermedia ve major hastalarında yüksek miktarda tromboembolik epizodların varlığı, talasemide koagülasyon bozukluğunun olduğunu göstermiştir(66). Talasemi intermedia ve major hastalarında inefektif eritropoez sonucunda hasar görmüş kırmızı kan hücreleri ve eritroid öncül hücreler periferik dolaşıma salınmakla ekstravasküler hemolize, bu da pulmoner hipertansiyon ve tromboembolik ağır komplikasyonlara neden olmaktadır (67). Talasemide pıhtılaşmaya yol açan moleküler ve hücrel mekanizmaları gözden geçirilirken özellikle talasemi intermedia hastaları, en yüksek trombotik olay riski olan grup olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda tromboz profilaksisi için öneriler tartışmalıdır (68). Talasemili hastalar kronik olarak aktive olmuş trombositlere ve artmış trombosit agregasyonuna, CD62P (P-selektin) ve CD63'ün artan in vivo trombosit aktivasyon belirteçlerine sahiptir. Talasemideki trombositler, özellikle splenektomili hastalarda artan tüketim nedeniyle daha kısa bir ömre sahiptir. Splenektomi olmuş TM ve splenektomi olmamış Tİ hastalarında, hemostatik aktivitenin her iki markörü olan prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) 4 ila 10 kat daha fazla sentezlenir (69). Splenektomi ayrıca trombosit sayısının artmasına neden olur (70).

RBC'lerin Tİ'daki hiperkoagulopati üzerindeki rolü büyüktür. Talasemi eritroid hücrelerinde globin alt birimlerinin oksidasyonu, parçalanmayı hızlandıran hemikrom oluşumuna ve sonunda toksik NTBI (non-transferrin bound iron-tranferine bağlı olmayan demir) türlerinin serbest bırakılmasına neden olmaktadır (71). Serbest demir reaktif oksijen türlerinin oluşumunu hızlandırır, membran proteinleri oksitleştirir ve RBC'leri deforme ederek sertleştirir ve eritrositlerin yaşlanma antijeni gibi tanınan fosfatidilserin oluşumuna neden olarak agregasyonun artmasıyla sonuçlanır (72). Bunlar da trombin oluşumunu artırır. E-selektin (ELAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), von Willebrand faktörü (VWF) ve damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) talasemi hastalarda endotel hasarı veya aktivasyonunu artırarak tromboza yardımcı olur (73). Ayrıca talasemi hastalarında düşük seviyelerde anti-fosfolipid antikoru ve düşük protein C ve S düzeyleri gösterilmiştir (74). Aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda kardiyak, hepatik veya endokrin fonksiyon bozukluğu varlığı da pıhtılaşmaya katkıda bulunabilir (68,74).

2.19. Talasemide tedavi

1. Kan transfüzyonu
2. Farmakolojik HbF indüksiyonu
3. Splenektomi
4. Demir Şelasyon Tedavisi - Desferroxamine - Deferiprone - Deferasiroks
5. Destek Tedavi - Viral Bulaş Kontrolü ve izlem-Osteoporoz-Kalp yetmezliği-Aritmi-Karaciğer Yetmezliği-Diabetes Mellitus
6. Allojenik Kemik iliği nakli.
7. 2005: Gen tedavisi tedavisi
8. 2014: Yeni tedaviler: Aktivin ligands, JAK-2 inhibitörleri(75,76).

2.19.1. Talasemide transfüzyon

Talasemi major ve intermedia hastalarında kan transfüzyonu tedavinin temelidir. Transfüzyonun talasemide iki amacı vardır: anemiye düzeltmek ve inefektif eritropoezi baskılamak. Düzenli ve devamlı kan transfüzyonları büyüme-gelişme, iskelet ve nöroloji komplikasyonları engellemektedir. Ancak transfüzyona başlama kararı, sadece anemi durumuna göre verilmemelidir (77). Anemi çok derin olmasa bile aşağıdaki durumlarda transfüzyon başlanmalıdır:

- Hb>7g\dl ve;
- Yüz değişikliği
- Büyüme geriliği
- Kırıklar
- Aktivite bozukluğu
- Ağır EMH (ekstrameduler hematopoez)olanlara.

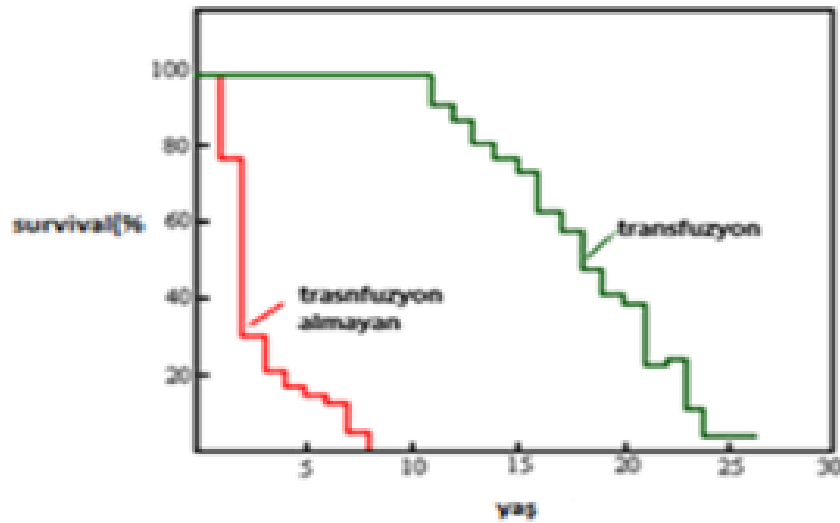
Rehberler, düzenli kan nakli ihtiyacını belirlemek için anemiye ek olarak, klinik semptomların ve komplikasyonların dikkatli bir şekilde izlenmesini önermektedir (78).

Talasemi hastaları kan transfüzyonları; 2-5 hafta aralıkla, 10-20ml/kg, 2-5ml/kg/saat hızıyla, pretransfüzyon Hb 9-9.5g/dl olacak şekilde lökosit filtresi ile uygulanmalıdır (76).

2.19.2. Talasemi için transfüzyon stratejisinde değişiklik

2.19.2.1. Eski kural: Eğer mümkünse, transfüzyon yapmadan tedavi etmeye bakın.

2.19.2.2. Yeni kural: Hastalık hafif olmadıkça ve kan bulabilmek mümkünse transfüzyon önerin. Hastanın yaşam kalitesine ve inefektif eritropoezin baskılanmasına dayanan bir pre-transfüzyon hemoglobin seviyesini seçin. Mevcut öneriler komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra transfüzyon tedavisine başlanılmasını önerse de, daha erken başlanmayı önleyici bir yaklaşım olarak düşünmek gerekir (4,77).



Şekil 9. Talasemi hastalarının transfüzyona bağımlılığı (18).

2.19.3. Farmakolojik HbF indüksiyonu

Hidroksiüre (hydroxycarbamid,hydra) beta talasemilerde toplanan alfa zincirlerini birleştirerek eritrositlerin üzerine çökmesini önler. Çalışmalar, Tİ hastalarında HU(hidroksiüre) tedavisinin, bazı hastalarda kan transfüzyon bağımlılığının azalmasına ve transfüzyonun bırakılmasına, iskelet deformitelerinin ve splenomegalinin azalması üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu yüzden HU tedavisi bazı Tİ hastalarında kan transfüzyonuna faydalı bir alternatif olabilir (52).

2.19.4. Splenektomi

Yıllık kan transfüzyonu 250 ml/kg/yıl'ı aşan olgularda hipersplenizm geliştiği kabul edilir. Talasemi intermedia olgularında ise dalak boyutlarının >7cm olması ve/veya hemoglobin seviyelerinde düşüş splenektomi endikasyonudur(78).

2.19.5. Demir Şelasyon Tedavisi

Talasemi hastalarında kanda ve organlarda biriken demir yükünün azaltan, reaktif oksijen elemanlarının üretimini en aza indiren, kritik organlara (karaciğer, kalp, endokrin) verilecek hasarı engelleyecek ve hastanın iyi tolere edeceği, yüksek uyum sağlayacağı, etkinliğin ve güvenilirliğin kolaylıkla izlenebileceği bir şelasyon tedavisi seçilmelidir (79).

2.19.6. Gen tedavisi

Talasemilerde genetik defekt olduğundan hematopoetik bölmeye veya tek bir kök hücreye bir gen sokularak veya düzeltilerek iyileştirilebilir (80).

2.19.7. Yeni tedaviler

Aktivin ligandları, JAK-Kinaz İnhibitörleri-2(JAK-2) talasemi hastalarda inefektif eritropoez, eritropoetin (EPO) artmasına ve splenomegaliye neden olur (81). JAK-2 inhibitörlerinin uygulanması, splenik yapının korunmasıyla birlikte, hastaların trombotik olaylara eğilimini artıran patolojik hücrelerin üretimini azaltabilir. Ayrıca, endojen eritropoezisin baskılanması ve transfüzyon rejiminin azaltılmasının, demir birikimini azaltması ve şelasyon tedavisi yoluyla toksik etkileri önlemeyi kolaylaştırması beklenir (82).

2.20. Prenatal tanı ve talasemi önleme programı.

İlk kez 1970'lerde plasenta aspirasyonu ile elde edilen fetal kanda globin zincir sentezi analizi ile 18-22.haftalarda beta talasemi taraması yapıldı. O zamandan itibaren, β -globin gen patolojisinin moleküler tanımı, DNA(Deoksiribo Nükleik Asit) analiz prosedürlerinin geliştirilmesi ve koryon villöz örnekleme alınması, bu hastalığın ve ilgili hastalıkların doğum öncesi teşhisini kolaylaştırmıştır (83).

2.21. Hedefimiz

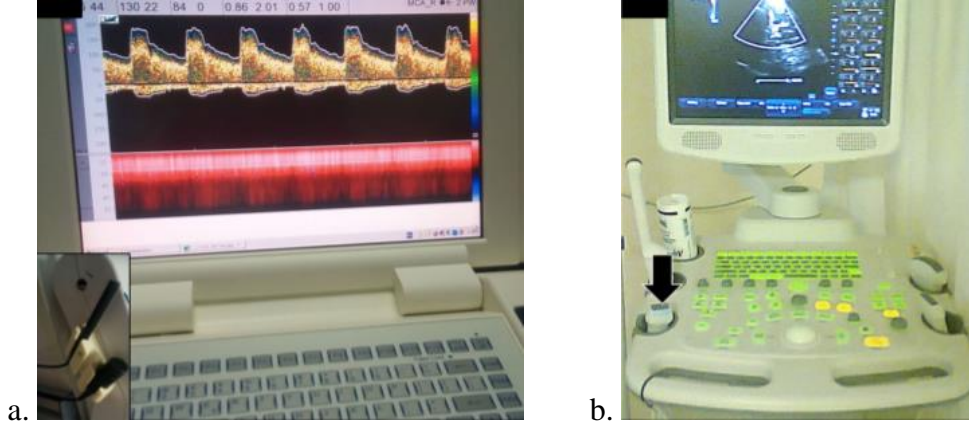
Ülkemize talasemisiz sağlıklı nesiller kazandırmaktır. Bu hedefe ulaşmak için:

- Evlilik öncesi taşıyıcıların belirlenmesi
- Doğum öncesi tanı
- Genetik danışma
- Eğitim (akraba evliliklerinin karşısının alınması) yapılmalıdır.

2.22. Transkraniyel doppler ultrason (TD)

Transkraniyel Doppler (TD) büyük kafa içi arterlerin, en sık intrakraniyel hastalıkların görüldüğü proksimal bölgelerindeki kan akım hızlarının görüntülenmesinde kullanılan, invazif olmayan, hasta başında kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, radyasyon içermeyen, nisbeten ucuz bir ultrasonografi yöntemidir (84). 1982 yılında Rune Aaslid o tarihe kadar sadece ekstrakraniyel vasküler yapıları Doppler tekniği ile incelenebilirken, kafatasının kemik yapısını orbital veya foramen magnum aracılığı ile aşmayı başararak intrakraniyel vasküler yapıları olan Willis poligonu ve vertebro baziler sistemde kan akım hızını ölçebilen bir yöntem geliştirdi. Sonradan konvansiyonel TD'ye renkli M-mod, transkraniyel renkli kodlu sonografi (TCCS), 3D görüntülü TCCS ve kontrastlı TD gibi yeni teknolojik gelişmeler eklendi (85,86). TD ile 2 MHz'lik problarla gönderilen nabz dalgaları aracılığıyla kraniumun göreceli olarak daha ince kemik pencerelerinden istenilen derinliğe ulaşılarak seçilen damardaki kan akımı incelenebilir(85,86). Bu nedenle TD çocuklarda ve erişkinlerde özellikle serebrovasküler hastalıklarda intrakraniyel damarlardaki darlıkların veya tıkanıklıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir ki bu durumlarda referans tanı yöntemi konvansiyonel veya dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)'dir. TD tam anlamıyla non invazif olması nedeniyle hem akut durumlarda, hem de uzun süreli monitorizasyon için çok elverişli bir yöntem olduğundan etkili olduğu gösterilen durumlarda tercih edilebilir (85). Geleneksel TD cihazı kan damarının görüntüsü oluşturmak için standart ultrason yöntemlerini

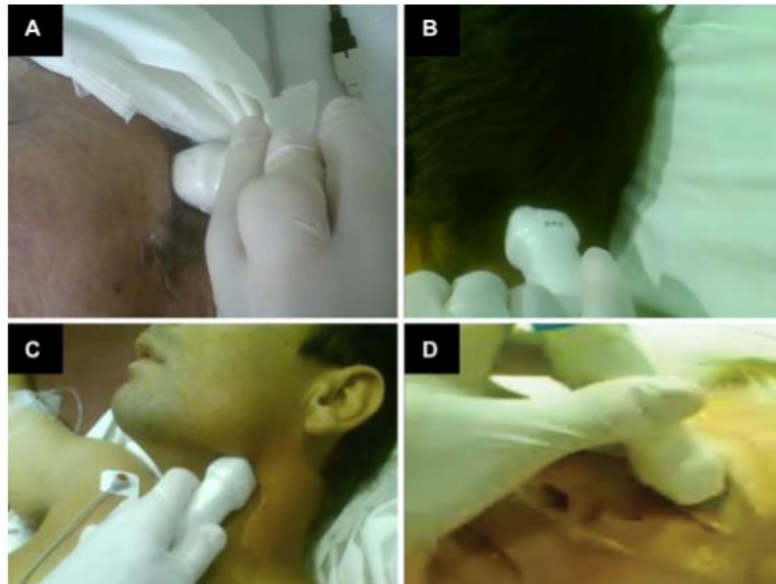
kullanır. Renkli TCCS yönteminde ise ek olarak, bir bilgisayar tarafından kan damarı görüntüsünü üzerine damardaki kan akışının hız ve yönünü temsil eden renkler yerleştirir(87).



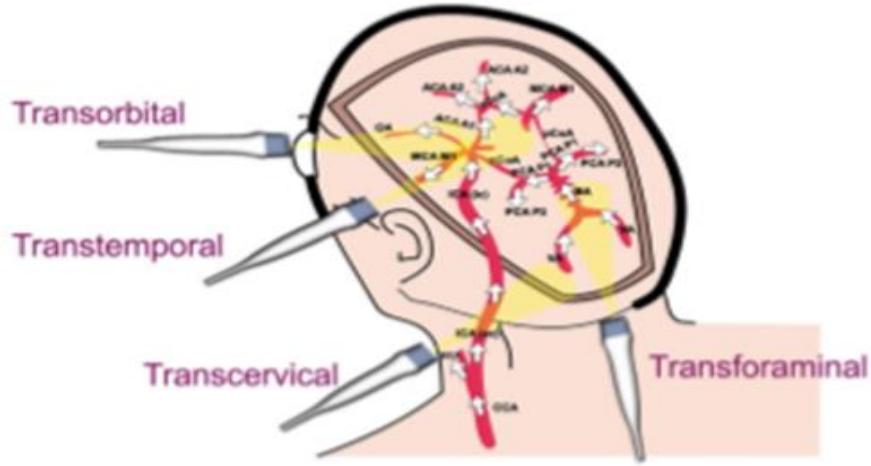
Şekil 10: a-Renkli M modu özelliklerine sahip geleneksel (görüntülemeyen veya kör) transkraniyel Doppler cihazı ve transdüserleri; b-transkraniyel Doppler'i (dupleks görüntüleme) gerçekleştirmek için aşamalı bir dizi sondasının kullanıldığı genel ultrason makinesi (88).

2.22.1. TD tekniği

Hasta sırtüstü veya yarı oturur pozisyonda olmalı, boynu hafif hiper ekstense ve başın hafif karşı rotasyonu(10-40 derece) olmalıdır (89). (Şekil 11,12).



Şekil 11: Transkraniyel Doppler pencereleri. a Transtemporal; b transforaminal; c transcervical; d transorbital (88).



Şekil 12. TD yapıma bölgeleri(88).

TD ile intrakraniyel damarlarda üç anahtar ölçüm yapılır:

1. Akış yönü (Flow direction)
2. Akım hızı (Velocity), Bunun için zirve (peak) sistolik (PSAH:Peak systolic akım hızı) ve diastolik akım hızları (DAH:End-diastolic akım hızı), ortalama maksimal akım hızı süresi (Time average mean maximal velocities:TAMMV) değerlendirilir.
3. Arteriyel direnç göstergeleri (Rezistif indeks:Rİ) ve Pİ (pulsatif index).

Bu ölçümler önemli intrakraniyel arterlerde yapılır. Öncelikle bu damarlarda serebral kan akımı (CBF Cerebral blood flow) değerlendirilir.

Transtemporal pencerede TD ile değerlendirilen damarlar:

MCA (Middle cerebral artery:orta serebral arter):beynin %60-80'ni kanlandıran en önemli arterdir.

ICA (Internal carotid artery: internal karotid arter) Periferik dolaşımı sağlar.

ACA (: Ön serebral ater)

PCA (Posterior cerebral artery arka serbral arter)'dır.

TD referans değerleri Tablo 3.de verilmiştir.

Tablo 3: TD için kan akım hızının referans değerleri(88).

Arter	Sistolik akım hızı PSAH (cm/s)	Diastolik akım hızı DSAH (cm/s)	Orta akım hızı MSV (cm/s)	Rezistif indeks (Rİ)
ACA	80-90	30-40	50-60	0.53-0.59
MCA	90-110	35-55	55-80	0.54-0.62
PCA	66-81	26-33	42-63	0.53-0.60
BA	54-74	23-34	35-50	0.51-0.60
VA	52-66	22-31	33-44	0.53-0.59

TD özellikle tıkalı vaskulopatilerle seyreden OHA hastalarında inme gelişiminin öngörülmesi ve önlenmesi çalışmalarında rutin olarak önerilmektedir. İnme riski olan diğer hemoglobinopatilerde de kullanımı konusu araştırmaya değerdir.

2.22.2. Orak Hücre Anemisi ve TD

Orak hücre anemisinde hastaların %10'da inme gelişir. Histopatolojik çalışmalar ile inmenin büyük kafa içi arterilerin anormallikleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Serebrovasküler olayların geriye dönüşü olmadığı için zamanında tanımlanarak önlenmesi önemlidir. TD inme öncesi aylar ile yıllar arasında en yüksek risk altında olanları saptamanın pratik ve güvenli bir yolunu sağlar, böylece ilk kez gelişecek inmenin önlenmesi mümkün olur. Stenotik lezyonlar ve TD anormallikleri, hastalar olay geçirmeden ve semptomatik olmadan aylar ve yıllar içinde ortaya çıktığından, TD ile risk grubunun tanımlanması ve önleyici tedaviler yapılmasına olanak sağlar. Bu durumda klasik önleyici strateji hastaları kronik kan transfüzyonu programına almaktır (89). Uzun dönem izlemli bir kohort çalışması orak hücreli anemili hastalarda TD ile intrakraniyel ICA veya MCA'dan elde edilen ortalama kan akım hızlarının 200 cm/s'nin üstünde olmasının inme ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Orak hücre anemili, 2-16 yaş arasındaki çocukların takibinde kan akım hızı kriterlerine göre kan transfüzyonu yapılmasının inme görülme riskini %92 azalttığı bildirilmiştir (85).

2.22.3. Orak hücre hastalarında TD ile MCA, ICA ve PCA arterlerde ölçülen PSAH değerleri:

<170 cm/sn olursa yıllık takip (60 ay içinde inme riskleri düşük olduğundan),

170-200 cm/sn olursa 3 ayda bir takip ve başka bir teknikle (MR, MR anjiyo) inceleme,

>200 cm/sn olursa 3 ay içinde inme riski olduğu için 2-4 haftada bir TD yapılması ve yakından takip edilmesi,

normal ve ya düşük PSAH değerleri olan hastaların bile yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir(84).

2.22.4. Talasemide TD

Tİ'de artmış serebral tromboz riskine rağmen, TD'nin yüksek riskli hastaları tanımlamadaki rolü tam olarak bilinmemektedir (90). Talasemili İntermedialı hastalar, çeşitli mekanizmalara bağlı olarak hiperkoagulopatiye sahiptirler. Bu hastalarda tromboembolik epizodlar, özellikle de transfüzyona bağımlı olmayan talasemili hastalarda daha çok görülür. İnme prevalansı TM hastalarda %0.25 ile %1.4 arasında, Tİ hastalarında ise %0.36 ile %1.8 arasındadır(91,92). Asemptomatik serebral olaylar ve sessiz infarktlar ise Tİ hastalarda %28-60 oranında görülür(92). β -talasemi intermedia hastaları, özellikle splenektomili ise ve kan almıyorlarsa, talasemi olmayan bireylerden veya β -talasemi majörlü hastalardan daha yüksek oranlarda tromboembolik olay göstermektedir. β -talasemi intermedia hastalarının %4'ünün tromboembolik bir olay yaşayacağı tahmin edilmektedir(91).

2.22.5. Talasemi hastalarında TD ile MCA, ICABarterlerde ölçülen PSAH değerleri (Tablo5).

Tablo 4: MCA stenozu için doppler kriterleri (84).

Risk	MCA PSAH(cm/sn)
Normal	55
Düşük	>120
Orta	>160
Yüksek	>200

Tablo 5: ICA stenozu için doppler kriterleri(90).

Stenozun çapı	ICA PSAH(cm/sn)
Normal	<125
<50	<125
50-69	125-230
Total oklüzyon	>230

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma grubu

Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda düzenli kan transfüzyonu alan ve almayan talasemi ve orak hücre anemisi tanılı 1-40 yaş arasındaki 50 hastayı kapsamaktadır. Lokal Etik kurul onayı alınan çalışmada hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alınarak dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalarda serebrovasküler olaylara yatkınlığı tespit etmek amacıyla TD yapıldı. Hastaların dosyalarından yaş, cins, tanı, transfüzyon durumları, klinik bulguları (baş ağrısı, ağrılı krizler, bacak ülserleri), laboratuvar bulguları (Hb elektroforezi, Hb, PLT, WBC sayısı, ferritin), fizik muayene bulguları (hepatosplenomegali), splenektomi durumları (otosplenektomi, cerrahi splenektomi), ilaç kullanımı (şelasyon, hidroksiüre, aspirin, folik asit, çinko) değerlendirildi.

3.2. TD değerlendirilmesi

Radyoloji ABD'da hastaların dosyalarından TD sonuçları incelenmiştir.

Hastalarda ICA (Internal karotid arter) ve MCA (Orta serebral arter) damarlarında Pik Sistolik Akım Hızı (PSAH) ve Rezistif İndeks (RI) değerlerine bakıldı. Hastalara "Toshiba Aplio 500" ultrason sistemi ile 8 Mhz konveks prob kullanılarak her iki temporal bölgeden yaklaşımla yaklaşık 3 mm kalınlıkta jel pad kullanılarak temporal lobda uzanan MCA dallarına ve supraklinoid seviye internal karotid arterden insonasyon açısı 60 dereceden küçük olacak şekilde spektral analiz yapılarak pik sistolik akım hızları ve rezistif indeksler sağ ve sol orta serebral arter (MCA) ve internal karotis arterden (ICA) hesaplandı. Çalışmaya orak hücre anemisi tanıları olan 19 hasta, transfüzyon bağımlı olmayan 19 beta talasemi hastası ve transfüzyon bağımlı 12 beta talasemi hastası ile benzer yaşlarda hipertansiyonu, hemoglobinopatisi olayan 17 gönüllü katıldı. OHA'li hastalarda akım hızı <170 sm/sn olanlar düşük risk, 170-200 cm/sn olanlar orta risk, >200 cm/sn olursa yüksek risk gibi değerlendirildi.

Talasemi hastalarında İCA PSAH değerleri:

<125 olanlar normal veya düşük risk, 125-230 orta risk, >230 ise yüksek risk olarak değerlendirildi.

Talasemi hastalarında MCA PSAH değerleri:

55cm/sn olanlar normal akım hızı, > 120cm/sn olanlar düşük risk, > 160cm/sn olanlar orta risk, > 200cm/sn olanlar ise yüksek risk grubu olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmede için SPSS programında;
Verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma,
Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Testi,
İkili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, ve ki-kare testi,
değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi
kullanıldı.

Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

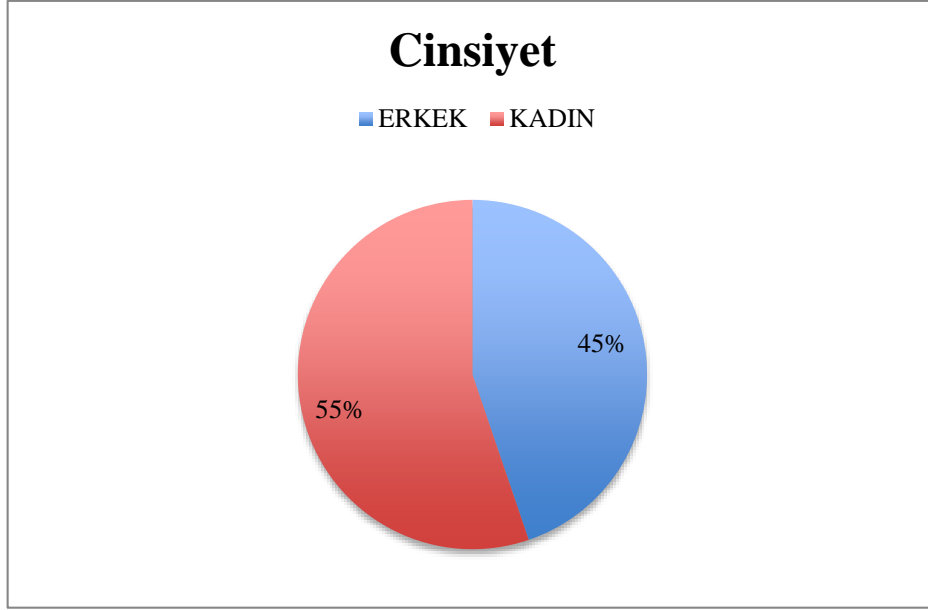
Çalışmaya 50 hasta grubu ve 17 kontrol grubu olmak üzere toplam 67 hasta dahil oldu. Katılımcıların %45'i erkek (n=30) ve %55'i kadın (n=37) cinsiyette idi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 18.21 ± 9.87 (3-42) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 18.81 ± 10.39 (2-32) saptandı (p=0.83) (Tablo 6, Şekil 15).

Çalışma grubu, tanılara göre sınıflandırıldığında 19 hasta (%38) Orak Hücre Anemili (OHA), 19 hasta (%38) transfüzyon bağımsız beta talasemi (NTDT) ve 12 hasta (%24) transfüzyon bağımlı beta talasemi (TDT) tanılarına sahipti (Şekil 14).

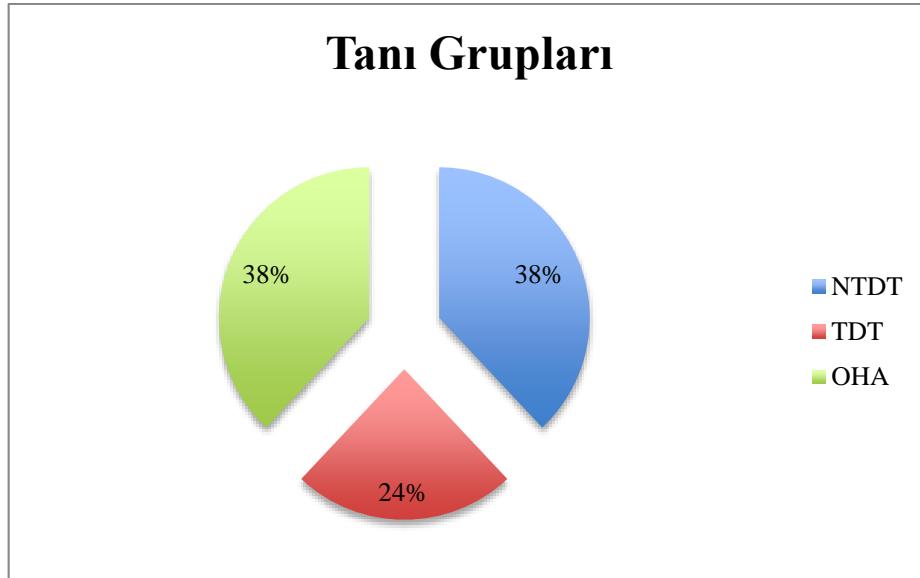
Şelasyon alan hastaların (n=12) %75'i deferasiroks (n=9), %25'i deferipron (n=3) kullanmaktaydı. Hastaların %62'si hidroksiüre almaktaydı. Hastaların %16'sı splenektomi olmuştu.

Tablo 6: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

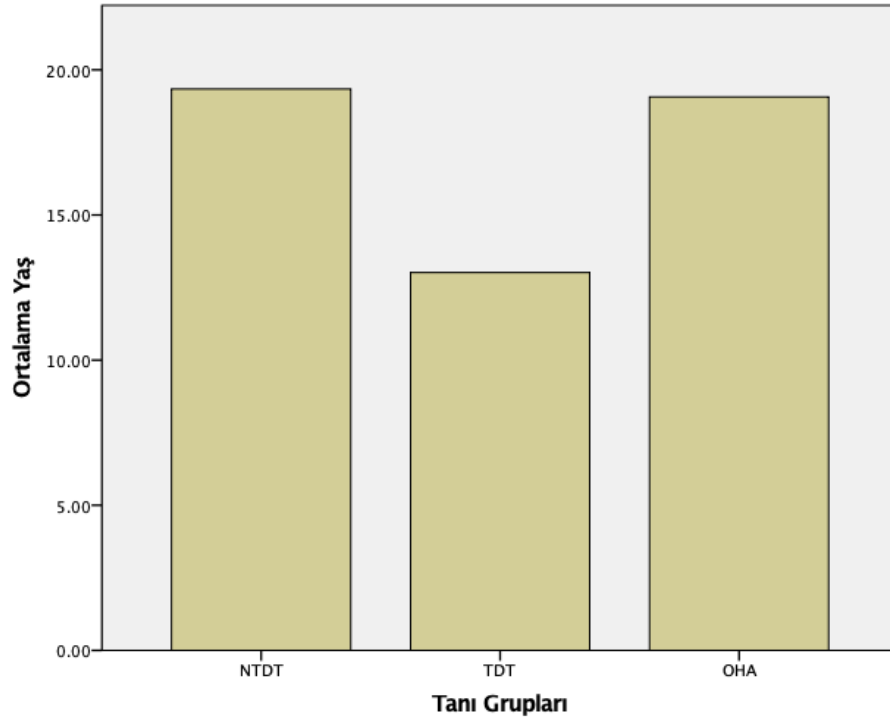
Özellik	Sonuç			
Yaş	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	18.21±9.87 (3-42)		18.81±10.39 (2-32)	
Cinsiyet dağılımı	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	E	25 (%50)	E	5 (%30)
	K	25 (%50)	K	12 (%70)
Tanı	OHA	19 (%38)		
	NTDT	19 (%38)		
	TDT	12 (%24)		
Splenektomi	Var	8 (%16)		
	Yok	42 (%84)		
Şelasyon	Deferasiroks	9 (%18)		
	Deferipron	3 (%6)		
Hidroksiüre kullanımı	Var	31 (%62)		
	Yok	19 (%38)		



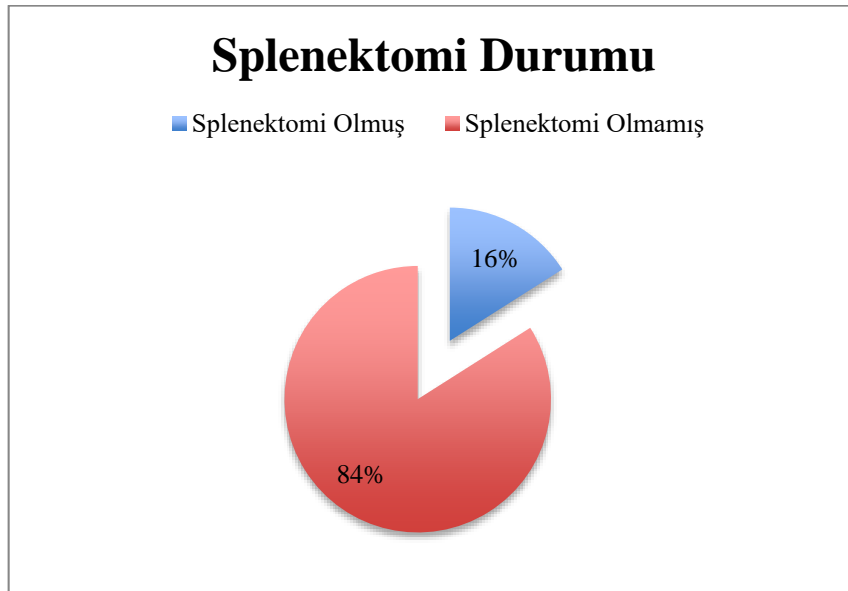
Şekil 13: Katılımcıların cinsiyet dağılımı.



Şekil 14. Tanıya göre hasta grupları



Şekil 15. Tanı gruplarına göre ortalama yaş değerleri

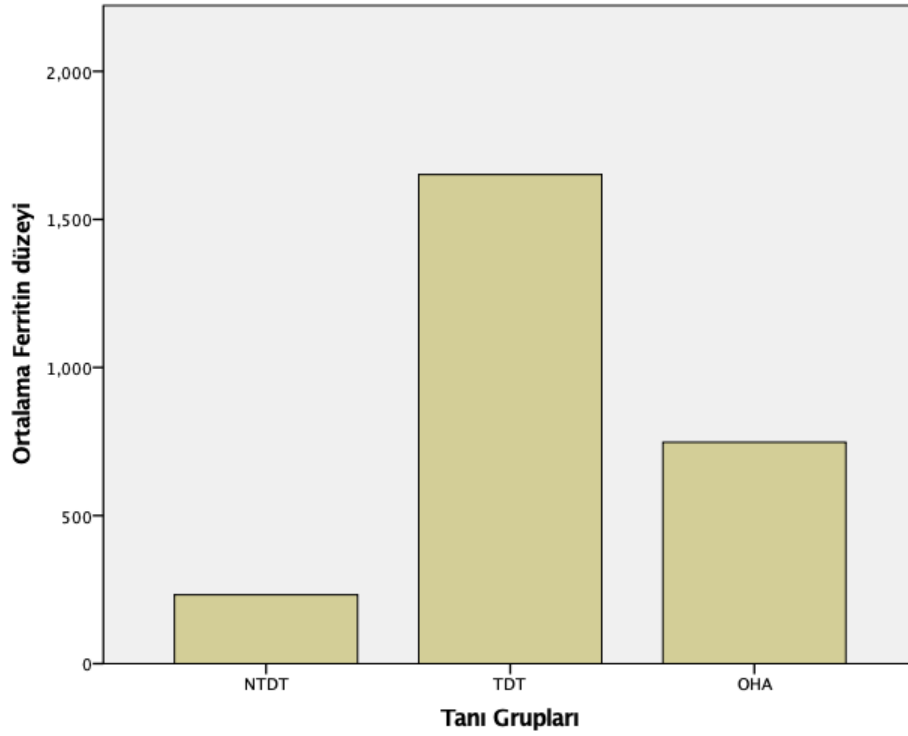


Şekil 16. Hastaların splenektomi durumu.

4.2. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri (Tablo7, Şekil 17).

Tablo 7: Tanı Gruplarına göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

Klinik Özellik	OHA(n=19)	NTDT (n=19)	TDT (n=12)	p
Yaşı	19.07±6.86	19.34±11.00	13.02±9.05	p=0.13
Ort. Hgb	9.6±1.6	9.5±1.0	9.3±2.4	p=0.20
Ort. PLT	330±204	350±233	364±216	p=0.79
Ort. Ferritin	748±1169	233±128	1652±1055	p=0.004
Klinik Bulgu				X ² =8.95
Var	15 (%79)	7 (%37)	4 (%33)	p=0.01
Yok	4 (%21)	12 (%63)	8 (%67)	



Şekil 17: Tanı Gruplarına göre hastaların ortalama ferritin değerleri

4.3. Hastaların ilaç kullanımı (Tablo 8,9).

Tablo 8: Şelasyon kullanımının tanı grupları arasında değerlendirilmesi

Tanı Grupları	Şelasyon	
	Deferasiroks	Deferipron
OHA (n=19)	1	1
NTDT (n=19)	4	1
TDT (n=12)	4	1
İstatistik	p=0.67 / $X^2=0.80$	

Tablo 9: Hidroksiüre kullanımının tanı grupları arasında değerlendirilmesi

Tanı Grupları	Hidroksiüre Kullanımı	
	Var	Yok
OHA (n=19)	12	7
NTDT (n=19)	14	5
TDT (n=12)	5	7
İstatistik	p=0.20 / $X^2=3.21$	

4.4. Hastaların TD özellikleri

Sağ ve sol ICA, sağ ve sol MCA 'de PSAH ve RI değerlerinde hastalık grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu(tablo 10).

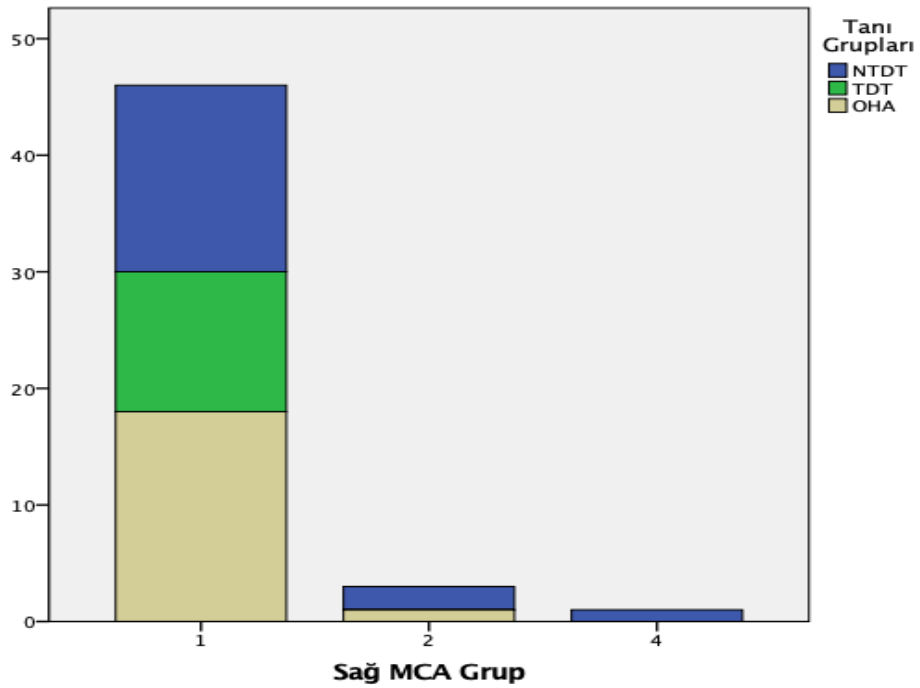
Tablo 10: Transkranal Doppler değerlerinin gruplar arası kıyaslanması

Tanı Grubu	Sağ ICA		Sol ICA		Sağ MCA		Sol MCA	
	PSAH	RI	PSAH	RI	PSAH	RI	PSAH	RI
OHA	113±30	0.56±0.06	104±29	0.57±0.06	73±27	0.56±0.07	82±35	0.56±0.07
NTDT	114±49	0.54±0.05	114±44	0.54±0.05	84±46	0.56±0.06	83±47	0.55±0.06
TDT	109±35	0.56±0.08	101±41	0.59±0.11	75±21	0.57±0.08	85±34	0.56±0.06
Kontrol Grubu	109±32	0.58±0.05	112±30	0.55±0.06	90±27	0.55±0.05	87±32	0.58±0.07
İstatistik	p=0.97	p=0.19	p=0.67	p=0.31	p=0.39	p=0.89	p=0.98	p=0.72

Sağ MCA değeriyle hasta grupları arasında istatistik anlamlılık görülmesi de en yüksek PSAH NTDT grubunda görülmüştür.(Tablo 11, Şekil 18).

Tablo 11: Transkranal Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sağ MCA)

TD Gruplandırılması	OHA (n=19)	NTDT (n=19)	TDT (n=12)	Kontrol (n=17)
Normal <120 cm/sn	18	16	12	15
Hafif 120-160 cm/sn	1	2	0	2
Orta 160-200 cm/sn	0	0	0	0
Ağır >200 cm/sn	0	1	0	0
İstatistik	p=0.61 / $X^2=4.45$			



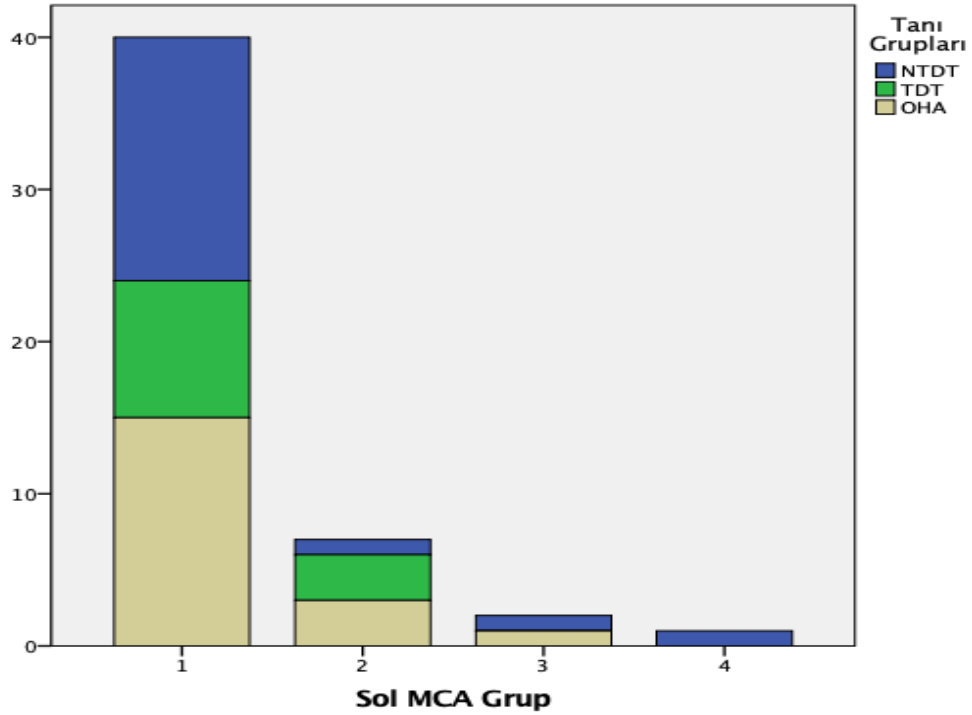
Şekil 18: Tanı Gruplarına göre Sağ MCA değerlerinin gruplandırılması

1:Normal, 2: Düşük, 4: Yüksek Risk

Sol MCA değeriyle hasta grupları arasında yine istatistik anlamlılık olmasa da, en yüksek risk NTDT grubunda saptanmıştır (Tablo 12, Şekil 19).

Tablo 12. Transkranyal Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sol MCA)

TD Gruplandırılması	OHA (n=19)	NTDT (n=19)	TDT (n=12)	Kontrol (n=17)
Normal <120 cm/sn	15	16	9	14
Hafif 120-160 cm/sn	3	1	3	3
Orta 160-200 cm/sn	1	1	0	0
Ağır >200 cm/sn	0	1	0	0
İstatistik	p=0.71 / $X^2=6.24$			



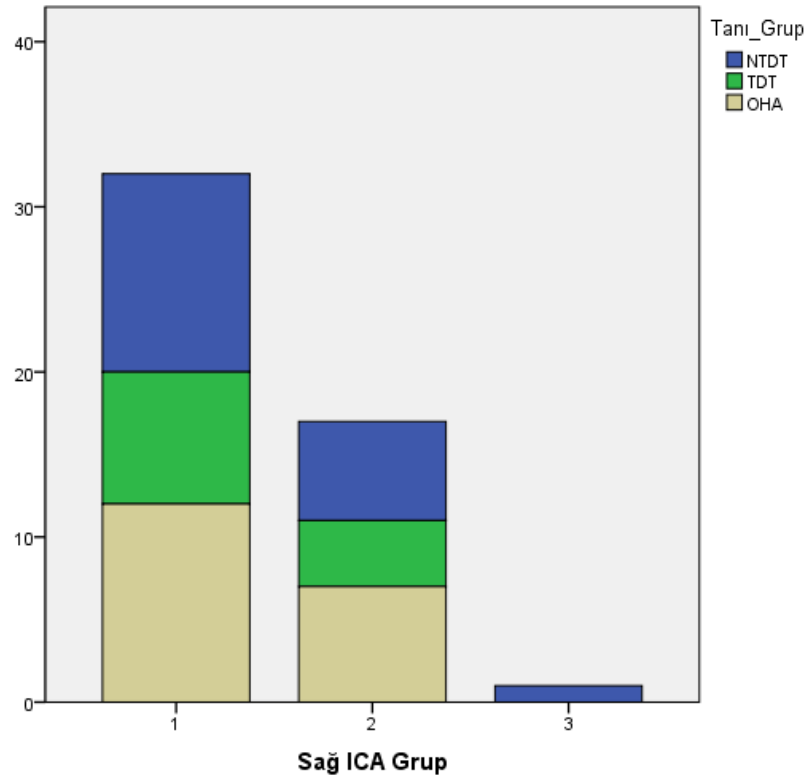
Şekil 19: Tanı Gruplarına göre Sol MCA değerlerinin gruplandırılması

1:Normal, 2: Düşük, 3: Orta, 4: Yüksek Risk

Sağ İCA değeri NTDT grubunda riskli saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 20).

Tablo 13: Transkranal Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sağ İCA)

TD Gruplandırılması	OHA (n=19)	NTDT (n=19)	TDT (n=12)	Kontrol (n=17)
Normal <125 cm/sn	12	12	8	15
Orta 125-230 cm/sn	7	6	4	2
Ağır >230 cm/sn	0	1	0	0
İstatistik	p=0.43 / $X^2=5.91$			

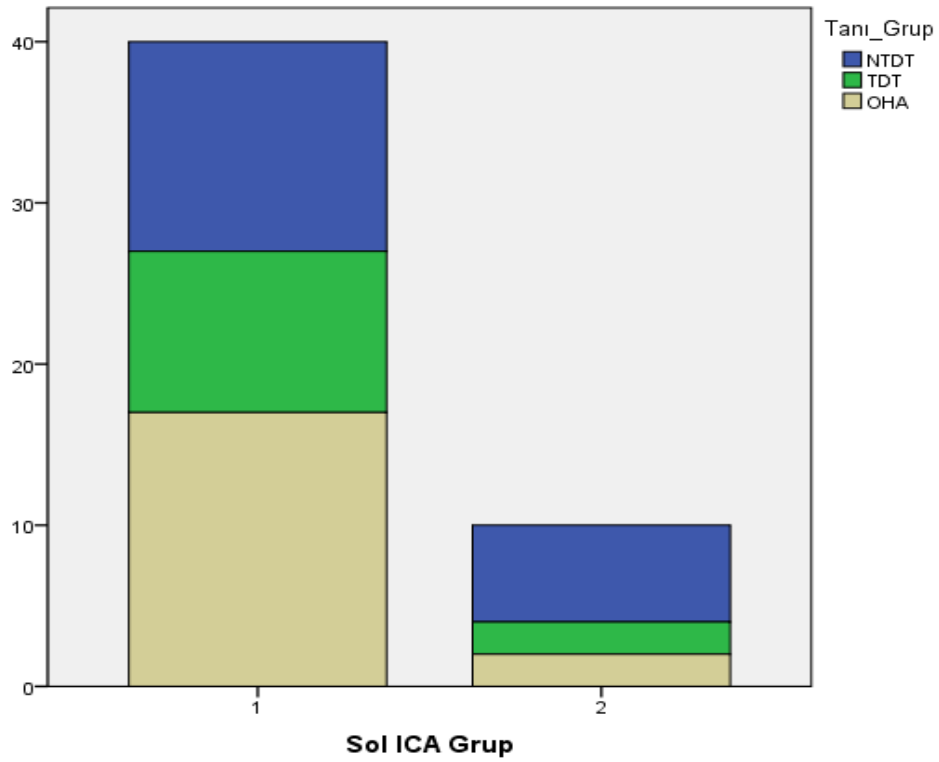
**Şekil 20: Tanı Gruplarına göre Sağ İCA değerlerinin gruplandırılması**

1:Normal, 2: Orta, 3: Yüksek Risk

Sol İCA değeri NTDT grubunda riskli saptanmıştır(tablo 14, şekil 21).

Tablo 14: Transkranal Dopplerde PSAH'nın değerlendirilmesi (Sol İCA)

TD Gruplandırılması	OHA (n=19)	NTDT (n=19)	TDT (n=12)	Kontrol (n=17)
Normal <125 cm/sn	17	13	10	13
Orta 125-230 cm/sn	2	6	2	4
Ağır >230 cm/sn	0	0	0	0
İstatistik	p=0.43 / $\chi^2=2.74$			



Şekil 21. Tanı Gruplarına göre Sol İCA değerlerinin gruplandırılması

1:Normal, 2: Orta, 3: Yüksek Risk

4.5. TD ile yaş arasında ilişki

TD ile sağ ve sol MCA ve sağ ve sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile yaş arasında anlamlı ilişki yoktu ($p < 0.05$) (Tablo 15,16,17,18).

Tablo 15. TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sağ MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Yaş
Normal <120 cm/sn	n=46	17.58±9.6
Hafif 120-160 cm/sn	n=3	18.81±7.18
Orta 160-200 cm/sn	-	-
Ağır >200 cm/sn	n=1	20.65
İstatistik	p=0.93	

Tablo 16: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sol MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Yaş
Normal <120 cm/sn	n=40	17.91±9.8
Hafif 120-160 cm/sn	n=7	14.68±7.67
Orta 160-200 cm/sn	n=2	22.95±0.93
Ağır >200 cm/sn	n=1	20.65
İstatistik	p=0.69	

Tablo 17: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sağ ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Yaş
Normal <125 cm/sn	n=32	18.23±9.8
Orta 125-230 cm/sn	n=17	18.03±10.4
Ağır >230 cm/sn	n=1	20.65
İstatistik	p=0.96	

Tablo 18: TD ile PSAH değerlerinin yaş ile ilişkisi (Sol ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Yaş
Normal <125 cm/sn	n=40	17.52±9.6
Orta 125-230 cm/sn	n=10	20.99±10.7
Ağır >230 cm/sn	n=0	
İstatistik	p=0.27	

4.6. TD ile hemoglobin arasında ilişki

TD ile sağ ve sol MCA ve sağ ve sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile Hb arasında anlamlı ilişki yoktu ($p<0.05$) (Tablo 19,20,21,22)

Tablo 19: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sağ MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Hemoglobin
Normal <120 cm/sn	n=45	9.42±1.6
Hafif 120-160 cm/sn	n=3	10.10±1.2
Orta 160-200 cm/sn	-	-
Ağır >200 cm/sn	n=1	9.7
İstatistik	p=0.78	

Tablo 20: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sol MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Hemoglobin
Normal <120 cm/sn	n=39	9.50±1.7
Hafif 120-160 cm/sn	n=7	9.01±1.1
Orta 160-200 cm/sn	n=2	10.25±1.7
Ağır >200 cm/sn	n=1	9.7
İstatistik	p=0.79	

Tablo 21: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sağ ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Hemoglobin
Normal <125 cm/sn	n=32	9.5±1.7
Orta 125-230 cm/sn	n=16	9.4±1.5
Ağır >230 cm/sn	n=1	9.7
İstatistik	p=0.71	

Tablo 22: TD değerlerinin hemoglobin ile ilişkisi (Sol ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Hemoglobin
Normal <125 cm/sn	n=39	9.5±1.7
Orta 125-230 cm/sn	n=10	9.5±1.1
Ağır >230 cm/sn	n=0	-
İstatistik	p=0.71	

4.7. TD ile trombosit arasında ilişki

TD ile sağ MCA ve sağ ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki vardı (p=0.02,) (Tablo 23,24).

Tablo 23: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sağ MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Trombosit
Normal <120 cm/sn	n=41	337±200
Hafif 120-160 cm/sn	n=3	272±173
Orta 160-200 cm/sn	-	
Ağır >200 cm/sn	n=1	888
İstatistik	p=0.02	

Tablo 24. TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sağ ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Trombosit
Normal <125 cm/sn	n=29	378±214
Orta 125-230 cm/sn	n=15	246±130
Ağır >230 cm/sn	n=1	888
İstatistik	p=0.02	

TD ile sol MCA ve sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki yoktu ($p<0.05$) (Tablo 25,26).

Tablo 25: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sol MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Trombosit
Normal <120 cm/sn	n=35	332±181
Hafif 120-160 cm/sn	n=7	352±288
Orta 160-200 cm/sn	n=2	283±244
Ağır >200 cm/sn	n=1	888
İstatistik	p=0.07	

Tablo 26: TD değerlerinin trombosit ile ilişkisi (Sol ICA)

PSAH	Sayı	Ortalama Trombosit
Normal <125 cm/sn	n=36	322±178
Orta 125-230 cm/sn	n=9	438±313
Ağır >230 cm/sn	n=0	-
İstatistik	p=0.46	

4.8. TD ile ferritin arasında ilişki

TD ile sol MCA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.02$) (Tablo 27).

Tablo 27: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sol MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Ferritin
Normal <120 cm/sn	n=31	639±929
Hafif 120-160 cm/sn	n=6	1955±1251
Orta 160-200 cm/sn	n=2	237±224
Ağır >200 cm/sn	n=1	222
İstatistik	p=0.02	

TD ile sağ MCA ve sağ, sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile ferritin arasında anlamlı ilişki yoktu ($p<0.05$) (Tablo 28,29,30).

Tablo 28: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sağ MCA)

PSAH	Sayı	Ortalama Ferritin
Normal <120 cm/sn	n=36	872±1094
Hafif 120-160 cm/sn	n=3	203±169
Orta 160-200 cm/sn	-	-
Ağır >200 cm/sn	n=1	222
İstatistik	p=0.50	

Tablo 29: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sağ ICA)

TKD Gruplandırılması	Sayı	Ortalama Ferritin
Normal <125 cm/sn	n=26	717±976
Orta 125-230 cm/sn	n=13	1030±1243
Ağır >230 cm/sn	n=1	222
İstatistik	p=0.83	

Tablo 30: TD değerlerinin ferritin ile ilişkisi (Sol ICA)

TKD Gruplandırılması	Sayı	Ortalama Ferritin
Normal <125 cm/sn	n=33	765±1003
Orta 125-230 cm/sn	n=7	999±1357
Ağır >230 cm/sn	n=0	-
İstatistik	p=0.47	

4.9. TD ile splenektomi arasında ilişki

TD ile sağ MCA 'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile splenektomi arasında anlamlı ilişki vardı (p=0.04,)(Tablo 31).

Tablo 31: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sağ MCA)

PSAH	Splenektomi	
	Var	Yok
Normal <120 cm/sn	7	39
Hafif 120-160 cm/sn	0	3
Orta 160-200 cm/sn	-	-
Ağır >200 cm/sn	1	0
İstatistik	p=0.05 / $X^2=5.84$	

TD ile sol MCA ve sağ, sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile splenektomi arasında anlamlı ilişki yoktu (p<0.05)(Tablo 32,33,34).

Tablo 32: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sol MCA)

PSAH	Splenektomi	
	Var	Yok
Normal <120 cm/sn	7	33
Hafif 120-160 cm/sn	0	7
Orta 160-200 cm/sn	0	2
Ağır >200 cm/sn	1	0
İstatistik	p=0.07 / $X^2=7.03$	

Tablo 33: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sağ ICA)

PSAH	Splenektomi	
	Var	Yok
Normal <125 cm/sn	4	28
Orta 125-230 cm/sn	3	14
Ağır >230 cm/sn	1	0
İstatistik	p=0.06 / $X^2=5.57$	

Tablo 34: TD değerlerinin splenektomi durumu ile ilgisi (Sol ICA)

PSAH	Splenektomi	
	Var	Yok
Normal <125 cm/sn	5	35
Orta 125-230 cm/sn	3	7
Ağır >230 cm/sn	0	0
İstatistik	p=0.17 / $X^2=1.82$	

4.10. TD ile şelasyon tedavisi arasında ilişki

Hastalarda şelasyon tedavisiyle TD'de PSAH arasında ilişki (Tablo 35,36,37,38).

TD ile sağ ve sol MCA ve sağ ve sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile şelasyon arasında anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 35: Şelasyon alan ve almayan hastalarda TD değerlerinin kıyaslanması

PSAH	Şelasyon		İstatistik
	Alan (n=12)	Almayan (n=38)	
Sağ ICA PSAH	101±28	115±40	p=0.25
Sol ICA PSAH	101±41	108±37	p=0.59
Sağ MCA PSAH	74±23	78±37	p=0.67
Sol MCA PSAH	84±22	82±43	p=0.90

Tablo 36: TD değerlerinin şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sol MCA)

PSAH	Şelasyon	
	Deferasiroks	Deferipron
Normal <120 cm/sn	7	3
Hafif 120-160 cm/sn	2	0
Orta 160-200 cm/sn	0	0
Ağır >200 cm/sn	0	0
İstatistik	p=0.37 / $X^2=0.80$	

Tablo 37: TD değerlerinin şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sağ ICA)

PSAH	Şelasyon	
	Deferasiroks	Deferipron
Normal <125 cm/sn	8	2
Orta 125-230 cm/sn	1	1
Ağır >230 cm/sn	0	0
İstatistik	p=0.53 / $X^2=3.13$	

Tablo 38. TD değerlerinin şelasyon kullanımı ile ilgisi (Sol ICA)

PSAH	Şelasyon	
	Deferasiroks	Deferipron
Normal <125 cm/sn	8	2
Orta 125-230 cm/sn	1	1
Ağır >230 cm/sn	0	0
İstatistik	p=0.66/ X ² =0.80	

4.18. TD ile hidroksiüre arasında ilişki

Hastalarda hidroksiüre tedavisiyle TD'de PSAH arasında ilişki (tablo 39).

TD ile sağ, sol MCA ve sağ, sol ICA'da ölçülen pik sistolik akım hızı ile hidroksiüre kullanımı arasında anlamlı ilişki yoktu (p<0.05)

Tablo 39: Hidroksiüre alan ve almayan hastalarda TD değerlerinin kıyaslanması

PSAH	Hidroksiüre		İstatistik
	Alan (n=31)	Almayan (n=19)	
Sağ ICA PSAH	117±42	104±29	p=0.26
Sol ICA PSAH	109±39	102±36	p=0.50
Sağ MCA PSAH	80±40	72±21	p=0.39
Sol MCA PSAH	80±44	86±29	p=0.59

5. TARTIŞMA

İnme, ilişkili komplikasyon ve mortalite riski nedeniyle çocuklarda ve erişkinlerde önemli bir sağlık sorunudur. Tedavisinin de zor ve zahmetli olmasından dolayı koruyucu ve önleyici yaklaşımlar ön plana geçmiştir. Hemoglobino patiler ve özelde Orak hücre anemi birçok nedenden damar tıkanıklıkları için riskli hastalıklardır. Eritrosit yapısının bozulması, anemi, hipoksi, koagulasyon sistemindeki bozukluklar, enflamasyon sessiz ve klinik olarak belirgin serebral infarktlara yol açabilir. Damarlarda daralmanın önceden saptanması için noninvazif, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir tetkiklerden olan transkraniyel Dopler 1982 yılından beri teknolojik gelişmelerle, bu amaçla kullanılmıştır. Orak hücreli anemide TD rutin olarak önerilen, nisbeten standardize edilmiş bir yöntem olmakla birlikte Talasemilerde kullanılması araştırmalara konu olmaya devam etmektedir(86).

Transkraniyal Dopler ile ölçülen kafa içi damarlardaki akım hızı bize damarlarda oluşan darlıklar hakkında ön bilgi verebilir. Time-average mean velocity(TAMV) ve time average maximum mean velocity(TAMMV) ilk çalışmalardan beri kullanılan parametre olup literatür bilgileri daha çok bu ölçüm hakkındadır(85,91,93).

Adams ve ark Orak hücre anemili hastalarda (2-16 y) TAMMV'nin iki ölçümde en az 200 olması durumunda inme riskinin 3 yıl içinde %40 olduğunu MR ile karşılaştırarak göstermişlerdir. Bu çocuklarda kronik transfüzyon programı ile inme riski %92 oranında azalmıştır. Orak hücreli anemide TD'in inmeyi öngörmede spesifitesi % 91, sensitivitesi % 86 olarak bildirilmektedir.(84).

Yeni bir çalışmada PSAH'nin intrakraniyal patolojiyi göstermede TAMMV'den daha iyi bir gösterge olduğu, PI'nin de serebral endotelial elastisitenin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir(94).

2004'de Amerikan Nöroloji Akademisi Erişkin Orak hücreli anemili hastalarda TD'i önermiştir(95). Ancak çocuklardaki cut off değerleri erişkinlere uygun olmayacağı düşünülerek Graziadei ve ark bir çalışma planlamıştır. Bu çalışmada 18 yaş üzerinde, 53 Orak hücre hastasında(ortalama yaş 36) (15 orak hücre anemi, 26 HbSBeta, 12 Hb SC) PSAH ve TAMMV akımları Transkraniyal Doppler ile değerlendirilerek 27 sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar kolay ve tekrarlanabilen bir ölçüm olan PSAH'yi literatürde bildirilen TAMMV ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir.

Çalışmada $PI = \frac{\text{sistolik akım} - \text{diastolik akım}}{\text{ortalama akım} \times 100}$ formülüyle hesaplanarak 3.0 Tesla MRI ve Magnetik rezonans anjiyografi ile potansiyel intrakraniyal arterial daralmalar karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Hastaların %20'sinde MR/MRA ile sessiz serebral infarkt olduğu gösterilmiştir. Orak hücreli anemide PSAH eşiğini 132.7 olarak bildirmişlerdir. PSAH, PI erişkin SCD hastalarında endotel hasarını gösterir, kan beyin akımını göstermede ve serebrovasküler olayları önlemede değerli indekstir. Bazı çalışmalarda MCA PSAH'nin Hb ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Sonuçta araştırmacılar erişkin Orak hücre hastalarında inme riskinin erken tanınması ve uygun tedavinin seçilmesi için renkli TD ile MCA PSAH taramasını önermekte ancak daha büyük çalışmaların gerekliliğini belirtmektedirler.(94,96).

TD sonuçlarına etnisitenin olası etkisini değerlendirmek için Colombatti ve arkadaşları 2009 yılında SCD hastalarındaki 12 Afrikalı HbS/S(1-9 yaş), 12 sağlıklı Afrikalı da(1-12 yaş), 12 de Kafkas kökenli hastada (1-12 yaş) yapılan değerlendirmede farklılık saptanmamıştır(98).

Çalışmamızda 19 NTDT, 19 OHA ve 12 TDT hastasında TD ile en hassas olduğu bildirilen MCA ve ICA'dan PSAH ve RI ölçüldü. Sağ ve sol MCA'da saptanan pik sistolik akım hızı(PSAH) hasta grupları arasında farklı olmasa da en yüksek PSAH serebrovasküler olaylar için riskli grup olan NTDT hastalarında idi. Sağ ve sol ICA'da saptanan pik sistolik akım hızı(PSAH) da hasta grupları arasında farklı olmasa da yine en yüksek PSAH serebrovasküler olaylar için riskli grup olan NTDT hastalarında idi. Teli ve arkadaşları 2011 yılında bir çalışmada subklinik santral sinir sistemi olayı olan Talasemi intermedia hastalarında (4-20 yaş, 24 hastada)) TD orta beyin arteri ve internal karotiste düşük sistolik akım göstermişlerdir(99).

Ashjazadeh ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları Tİ'lı hastalardaki ilk TD çalışmasında 64 Talasemi İntermedia (> 15 yaş), 30 kontrol (benzer yaş ve cinsde) grubunda TAMMV bakmışlar ve Tİ da kontrole göre akım hızının yüksek olduğu ve bunun iskemik olaylar için riskli olduğu sonucuna varmışlardır(100).

Karimi ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada 60 Talasemi majör(17-27 yıl), 64 Tİ(18-29yıl) hastası ve 60 kontrol (20-30 yıl)^de TD yapmışlar ve sonuç Tİ hastalarında TAMMV'nin TM'den yüksek, TM TAMMV'nin ise kontrolden yüksek olduğunu saptamışlardır. Serebral kan akımı Hb ile ilişkisiz, splenektomi ile ilişkili bulunmuş, trombositoz ise tek başına ilişkili bulunmamıştır. TAMMV transfüzyon alan

hastalarda daha düşük bulunmuştur. Bu durum, TD'nin hangi hastanın transfüzyona ihtiyacı olduğunu değerlendirmede yeri olabileceğini göstermektedir. Çalışmada talasemilerde sessiz infarkt ve inmeyi öngörmeye anormal TD'nin değerini tam olarak anlayabilmek için ileri çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır(92).

Hastalarımızda sağ MCA'da PSAH ve sağ ICA'da PSAH ile trombositoz arasında anlamlı istatistik ilişki bulundu($p=0.02$). Sol MCA'da PSAH ve sol ICA'da PSAH ile trombositoz arasında ise anlamlı ilişki yoktu. İran'dan Şiraz Üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında, Shariat ve ark 18 yaş ve üstü tromboz öyküsü ve kardiovasküler sorunu olmayan, nörolojik muayenesi normal olan 54 transfüzyona bağımlı TM hastasında TD ile MCA, ICA, PCA ve ACA damarları aynı kişi tarafından TD ile değerlendirilmiştir. Hastalar splenektomi sonrası trombositozu olanlarla (28 hasta), splenektomi olmayan ve trombositozu da bulunmayan (26 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılmış olup kontrol grubu(30 kişi) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ortalama akım hızı(MFV) ölçülerek damarlarda %50'den fazla darlık oluştuğunu gösteren Time Average Mean Velocity(TAMV) değerlendirilmiştir. Splenektomi sonrası trombositozu olan hastalarda serebral kan akımının arttığı ancak damarlarda henüz darlık gelişmediği, bunun nedeninin hastaların düzenli transfüzyon alması olduğu düşünülmüştür. Yine de serebral kan akımının arttığı hastalarda MR gibi ileri incelemelerin gerekebileceği bu konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir(101).

Abboud ve ark 2013 yılında 60 SCD (54 SS, 6'sı HbSBeta) (yaş: 2-42), 20 TI hastasında(10-47 yaş) TD'de TAMMV'ye bakmış, TI'da kontrolden yüksek, SCD hastalarından düşük bulunmuştur. Maksimal kan akım hızının yaş ve Hb ile ilişkisi bulunmamıştır. Orak hücreli anemide akım hızının daha düşük bulunması hidrosiüre kullanımına bağlanmıştır. Çalışmada ayrıca sağ sol farklılığı da görülmüş olup sağ ACA'da akım istatistiksel olarak daha yüksek, sol MCA'da ise sınırdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda MCA ve ICA PSAH ölçümleri sağ tarafta daha yüksek ve trombosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur(97).

Hankins ve ark hidroksiürenin TD'ye etkisini değerlendirmek için TAMM bakmışlar ve hidroksiüre alanların %9'unun, diğerlerinin %47'sinin kötüleştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise MCA PSAH, ve ICA PSAH' de hidroksiüre alan hastalarda bir farklılık saptanmadı(102).

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastalarında splenektomi sonrasında trombotik komplikasyonların fazla olduğu bilinmektedir. Splenektomili Beta Talasemi İntermedia hastalarında klinik olarak sessiz serebral iskemik olayların sık olduğu bildirilmiştir. Bu durumun patofizyolojisi çok komplikedir. Eritrosit yıkımı, artmış trombin jenerasyonu, kronik trombosit aktivasyonu, koagülasyon sisteminde bozukluklar, serebral büyük damar hastalıkları, intrakraniyal arter stenozu, mikroanjiopati ve venöz tromboz sessiz infarktlara yol açabilir. Splenektomili Beta Talasemi hastalarında serebral kan akımını değerlendirmek için Kanavaki ve ark 2015 yılında prospektif bir çalışma ile 16-47 yaş arası, 17 splenektomili ve 13 splenektomi olmayan B Talasemi İntermedia hastasında TD yapmış, TAMMV'yi her iki hasta grubunda da normal sınırlarda bulmuşlar ve Talasemi İntermedia'da intrakraniyal damar hastalığı olmadığını, serebral olayların mikroanjiopati ve venöz tromboembolik olaylara bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. TD'de akım hızı artmasını ise hastalardaki anemiye bağlamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda PSAH ile Hb arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş, sağ MCA ve sol ICA ile splenektomi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır($p=0.04$)(103).

Steven ve ark 2011-de yaptıkları çalışmada kan akım hızının yaşla ilgili olarak arttığını, Hb konstrasyonu ters ilişkili olduğunu göstermiştir. Küçük yaş grubu ile büyük yaş grubu arasındaysa anlamlı farklılık bulunmamıştır(104). Klasik bilgilere göre orak hücreli anemide rutin olarak 18 yaşa kadar TD(transkraniyal Doppler) yapılmalı ve yıllık tekrarlanmalıdır. Ancak yeni literatürlerde 18 yaş üstü hastalarda da TD önerildiği için çalışmamıza 18 yaş altı ve 18 yaş üstü hastaları, talasemi ve orak hücre hastalığı olmayan aynı zamanda hipertansiyon öyküsü bulunmayan kontrol grubunu aldık. Her ne kadar hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptanmamış olsa da alt grup değerlendirilmesinde NTDT grubunda daha yüksek PSAH değerleri saptandı. Düzenli ve devamlı transfüze olan ve hidroksiüre kullanan hastalarda risk saptanmadı. Intrakraniyal patoloji daha yüksek olasılıkla NTDT grubunda görülebileceği için bu hastalarda TD taraması yapılması önemlidir. Çalışmamızda en yüksek PSAH değeri olan hastamız NTDT grubunda olup splenektomili idi ve trombositozu vardı. Hastayı yakın takibe alarak tedavi programı planlandı. TD değerleri yüksek olan hastalarda MR ve MR anjiyografi çekilmesi gerekmektedir. Sağ MCA ve sağ ICA PSAH yüksek trombosit değerlerinde arttığı için trombositozu olan hastalarda TD çekilmesi ayrıca çok önemlidir. Ayrıca sağ MCA PSAH değerleri splenektomili hastalarda daha yüksek değerlerde

olduğu için splenektomili hastalar riskli gruptur ve bu hastalarda TD yapılması önemlidir kanısına vardık. Kliniğimizde takip ettiğimiz hiçbir hastamızda SVO saptamadık. Hastalarımızın uzun zamandan beri takip edilerek kişiye özđü uygulanan tedavilerin düzenli olarak verilmesi ve serebrovaskuler olaylara yol açabilecek diğer risk faktörlerinin azlığı bu duruma sebep olarak gösterilebilir. Örneğin kliniğimizde splenektomi kararı eski yıllara göre daha kısıtlayıcı yaklaşımla az sayıda hastada veilmekte ve splenektomi sonrası trombositleri $800.000 \text{ mm}^3/\text{dL}$ olan hastalara rutin asetilsalisilik asit profilaksisi yapılmaktadır. Bu yaklaşım SVO riskini azaltmaktadır. Hastalarımızda TD sonuçlarının normale benzer bulunması bu yaklaşım sonucudur diye düşünmekteyiz. Ayrıca şimdiye kadar yapılan çalışmalarda arterlerde TAMV ve TAMMV değerlerine bakılmış olup biz çalışmamızda daha hassas ve üst değer olan PSAH ve Rİ değerlerine baktık. Çalışmamızın sonucunda bu konuda daha fazla katılımcı ile yapılacak daha geniş yeni çalışmalara gerek olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Sağ ve sol MCA'da saptanan pik sistolik akım hızı (PSAH) hasta grupları arasında farklı olmasa da en yüksek PSAH serebrovasküler olaylar için riskli grup olan NTDT hastalarında idi.
2. Sağ ve sol ICA'da saptanan pik sistolik akım hızı(PSAH) hasta grupları arasında farklı olmasa da en yüksek PSAH serebrovasküler olaylar için riskli grup olan NTDT hastalarında idi.
3. Sağ ve sol MCA'da PSAH, sağ ve sol ICA'da PSAH ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
4. Sağ ve sol MCA'da PSAH, sağ ve sol ICA'da PSAH ile Hb arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
5. Sağ MCA'da PSAH ve sağ ICA'da PSAH ile trombositoz arasında anlamlı istatistik ilişki bulundu ($p=0.02$). Sol MCA'da PSAH ve sol ICA'da PSAH ile trombositoz arasında ise anlamlı ilişki yoktu.
6. Yalnız sol MCA ile ferritin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0.02$).
7. Sağ MCA, sağ ve sol ICA ile ferritin değeri arasında anlamlı ilişki yoktu.
8. Sağ MCA ile splenektomi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0.04$).
9. Sol MCA ve sağ, sol ICA ile splenektomi arasında istatistiksel ilişki yoktu.
10. Sağ, sol MCA ve sağ, sol ICA ile şelasyon tedavisi arasında anlamlı ilişki yoktu.
11. Sağ, sol MCA ve sağ, sol ICA ile hidroksiüre kullanımı arasında anlamlı ilişki yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31.
2. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease Science. 1949 Nov 25;110(2865):543-8.
3. Okuyucu E.E, Dede H.E, Melek İ, Duman T. Nevraljiform ağrılı bir hastada orak hücreli anemi ve serebrovasküler olaylar. Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2010 16:2; 55-58
5. Ohene-Frempong K¹, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998 Jan 1;91(1):288-94.
6. Verduzco LA., Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. Blood. 2009 Dec 10;114(25):5117-25.
7. Suthat F, Pranee W. Thalassemia and abnormal hemoglobin. Int J Hematol. 2002 Aug;76 Suppl 2:83-9
8. Melahet Rzayeva. Şərq.- 2012.-28 mart.- S. 11.
9. Muncie HL Jr , Campbell J . Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. 2009 Aug 15;80(4):339-44.
10. Kern WF. (Çeviri: Ferhanoglu B.). Hematopoez. PDQ Hematoloji, 1. baskı, Istanbul Medikal Yayıncılık, 2005; 17-25
11. Yung HL. A new paradigm in the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. Blood Res. 2013 Dec; 48(4): 237–239
12. Courtesy of Dr.H Wajcman. The Treatment of Sickle Cell Disease. slideshare.net.
13. Lehmann H. Haemoglobin and its abnormalities. Practitioner 1957 Vol.178 No.1064 pp.198-214 ref.7 figs. 62.
14. Ergün C. Çocuklarda bulgudan tanıya algoritmalar. İstanbul Tıp Kitabevi, 2018
15. Elisabeth K. Hemoglobinopathies. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011 Aug;108(31-32):532-40.

16. Keith Wailoo. Sickle Cell Disease. A History of Progress and Peril. *N Engl J Med* 2017; 376:805-807.
17. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Oct 1;3(10):a011783
18. Modell B, Darlison M. Global epimediology og haemoglobin disordes and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun; 86(6): 480–487. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators
19. *Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:263-292
20. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018; 24: 11.
21. Brugnara. Sickle cell dehydration: Pathophysiology and therapeutic applications. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):187-204.
22. İnati A. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood Reviews*. Volume 23, Supplement 1, December 2009, Pages S9-S13
23. Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317-22.
24. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *THD*. 2014;4•1
25. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J. Pediatr.*;106:881-885. 1985
26. Platt OS1, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991 Jul 4;325(1):11-6.
27. N. Murray, A. May. Painful crises in sickle cell disease--patients' perspectives. *British Medical Journal BMJ*. 1988 Aug 13; 297(6646): 452–454.
28. Rees DC¹, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J; Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(5):744-52.

29. Raphael JL, Kamdar A, Beaves MB, Mahoney DH, Mueller BU. Treatment of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease in a day hospital. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jul;51(1):82-5
30. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):762-9.
31. Vichinsky EP¹, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Manci EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1855-65
32. Vichinsky RP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Clinical presentation and course. *Blood*. 1997 Mar 1;89(5):1787-92
33. 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 Sep 14;333(11):699-703.
34. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease: B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child*. 1992 Nov;146(11):1328-30.
35. Gouveia M.E, Soares B.N, Santoro M.S, Avezedo F.C.M. Hyperhemolysis syndrome in a patient with sickle cell anemia: case report *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. vol.37 no.4 São Paulo July/Aug. 2015
36. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med*. 1984 Jul 5;311(1):7-12.
37. Topley JM, Rogers DW, Stevens MCG, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*, 1981, 56, 765-769.
38. Adams RJ, McKie VC, Hsu L. *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*. Elsevier Science Inc. 1998
39. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*. 1978;65:461-471.

40. Hulbert ML¹, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, Fallon R, Chu JY, Wang W, Casella JF, Resar L, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Smith-Whitley K, Mahoney D, Woods G, Watanabe M, DeBaun MR. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first over stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J.Pediatr.* 2006;149(5):710-712.
41. Ciurea SO, Thulborn KR, Gowhari M. Dural Venous Sinus Thrombosis in a Patient With Sickle Cell Disease: Case Report and Literature Review. *Am J Hematol.* 2006 Apr;81(4):290-3
42. Alam M, Lodhi MA, Khan D. *Cerebrovascular accident in sickle cell disease. J Coll Physicians Surg Pak.* 2003 Jan;13(1):55-6.
43. Balkaran B¹, 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.
44. Johnston RB Jr. Increased susceptibility to infection in sickle cell disease: review of its occurrence and possible causes. *South Med J.* 1974 Nov;67(11):1342-8
45. Pearson HA, et al. Sickle Cell Anemia and Severe Infections Due to Encapsulated Bacteria. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 136, Issue Supplement_1, August 1977, Pages S25–S30
46. Fernandes Q. Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. *Life Sci.* 2017 Jun 1;178:100-108
47. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, Ballas SK, McMahon RP, Castro O, Orringer EP. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore).* 1996 Nov;75(6):300-26
48. Elizabeth B, Yong Z, Mary B, Lisa B, Kelley E.C, Deanna C. F, Scott K, Lejla M.A, Huy P. P, Angela T, John W, Geoffrey W, and Beverly W.B. TRANSFUSION 2018;58;1965–1972.2018; 58;1965–1972.
49. Johnson FL,Look AT,Gockerman J,Ruggiero MR,Dalla-Pozza L,Billings 3rd, FT. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med.* 1984; 311: 780-783.

50. Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. *Genetics IN Medicine* • Volume 13, Number 2, February 2011.
51. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. *Thalassaemia International Federation TIF Publication*, 2014; 17-65.
52. Karimi M. Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S177-82.
53. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 21;5:11.
54. HH Jr Kazazian and CD Boehm. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia. *Blood*.1988;72:1107-1116;
55. Amit K.M, Archana T. Iron Overload in Beta Thalassaemia Major and Intermedia Patients. *Maedica (Buchar)*. 2013 Sep; 8(4): 328–332
56. Kamonlak L, Pathrapol L, Wannapa S, Duncan R.S. Iron dysregulation in beta-thalassemia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*.Volume 9, Issue 11, November 2016, Pages 1035-1043.
57. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S Italian Society Of Hematology Practice Guidelines For The Management Of Iron Overload In Thalassaemia Major And Related Disorders. *Haematologica* May 2008 93: 741-52.
58. Portillo C.B. Hepatic and cardiac T2* in secondary haemochromatosis. *ECR 2012*. Page 1 of 14.
59. By Amber Yates, MD. Complications of Thalassaemia.2017Updated August 07.
60. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Chapter 4Endocrine Complications In Thalassaemia Major. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
61. P.T.Telfer, E.Prestcott, S.Holden, M.Walker, A.V.Hoffbrand ,B.Wonke. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, 2000, 110, 971±977.

62. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A⁴, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition Chapter 8, The Liver in Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
63. Masera G, Jean G, Gazzola G, Novakova M. Role of chronic hepatitis in development of thalassaemic liver disease. *Arch Dis Child* 1976;51:680-5.
64. John C. W. Cardiac complications in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009; 33(Suppl 1): S81–S86
65. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of β -thalassaemia major in North America. *Blood* 2004 104:34-39.
66. Eldor A. and Rachmilewitz A.E. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*, 2002 Jan; 99(1):36-43.
67. Cappellini MD, Musallam K.M, Marcon A, Taher A.T. Coagulopathy in Beta Thalassaemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009; 1(1): e2009029.
68. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassaemia and hypercoagulability. *Blood Rev*. 2008 Sep;22(5):283-92.
69. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:317-24.
70. Asil T. Transcranial Doppler in the Diagnosis of Stroke and Predicting Prognosis. *Turk J Phys Med Rehab* 2007; 53 Suppl 1: 4-6.
71. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol*. 1978 Oct; 40(2):255-63.
72. Tavazzi D, Duca L, Graziadei G, Comino A, Fiorelli G, Cappellini MD. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassaemia intermedia erythrocytes. *Br J Haematol*. 2001 Jan; 112(1):48-50.
73. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati. Alterations in vascular endothelial cell-related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost*. 1995 Oct;74(4):1045-9.

74. Zalloua PA, Shbaklo H, Mourad YA, Koussa S, Taher A. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients. *Thromb Haemost*. 2003 Apr; 89(4):767
75. Taher A.T, Saliba A.N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 265–271.
76. E. Vlachaki, A.Kalogeridis, N.Neokleous.. Absence of *JAK2V617F* mutation in patients with beta-thalassemia major and thrombocytosis due to splenectomy. *Molecular Biology Reports*. May 2012, Volume 39, Issue 5, pp 6101–6105.
77. Taher AT¹, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1886-92.
78. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A.: *Thalassaemia International Federation; 2008. Chapter 10, Splenectomy in β -thalassaemia. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia.*
79. Borgna-Pignatti C¹, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187–1193.
80. Raja JV, Rachchh MA, Gokani RH. Recent advances in gene therapy for thalassemia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012 Jul;4(3):194-201.
81. Carla C, Vania Lo P, Paraskevi R.O, Luca M, Osheiza A, Pedro R and Stefano R. Short-term administration of JAK2 inhibitors reduces splenomegaly in mouse models of β -thalassemia intermedia and major. *Haematologica*. 2018 Feb; 103(2): e46–e49.
82. Piga A. et al. Luspatercept (ace-536) increases hemoglobin and decreases transfusion burden and liver iron concentration in adults with beta-thalassemia: preliminary results from a phase 2 study. *eha library*. Piga A. jun 12, 2015; 103099; s136.
83. Rosatelli M.C, Saba L. Prenatal Diagnosis of β -Thalasseмииs and Hemoglobinopathies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009; 1(1): e2009011.

84. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
85. Asil T. Transkraniyal Doppler ve klinik kullanımı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19:173-6.
86. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*. 2002 Nov;16(1-2):3-10
87. Topçuoğlu M.A, Arsava E.M. Absence of doppler signal in transcranial color-coded ultrasonography may be confirmatory for brain death: a case report. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2015; 21 (2): 133-137
88. Blanco P, Abdo-Cuasa A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*. 2018 Mar; 21(1): 1–16.
- 89 Topçuoğlu M.A. İskemik İnme Nörosonolojisi: Transkraniyal Doppler Ultrasonografi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2011;4(3):33-9.
90. Selen Y, Saide A. Doppler ultrasound imaging of the carotid and vertebral arteries. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2011; 39(6): 508-517
91. Robert J, Adams M,D, Vırgıl C. Mckie et all. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
92. Karimi M, Haghpanah S, Ashjazadeh N, Shariat A, Nazeri M, Emami S, Forough A.A, Petramfar P and Yaghoubi E. Cerebral Artery Velocity Determined by Transcranial Doppler Ultrasonography in Patients With β -Thalassemia Intermedia Compared to β -Thalassemia Major. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Jul-Aug;19(4):367-73..
93. Dilek N.N. Neurovascular Ultrasound: Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2011;4(3):28-32.
94. Graziadei G, Casoni FM, Annoni F, Cortinovis I, Ridolfi P, Gandolfi I, Marcon A, Pierro E.D, Cappellini M,D. Transcranial color Doppler in stroke-free adult patients with sickle cell disease. *Ann.Hematol*(2017)96:1547-1555.
95. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak

JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):340-6. Epub 2003 Sep 18.

96. Bulas DI, Jones AM, Siebert JJ et al (2000) Transcranial Doppler (TCD) screening for stroke prevention in sickle cell anemia: pitfalls in technique variation. *Pediatr Radiol* 3:733–738.

97. M.R.Abboud, J.E. Maakaron, R.A.Khoury, H.M.Tamim, M.Shehab, F.Haddad, R.J.Adams, A.T. Taher. Intracranial blood flow velocities in patients with sickle cell disease and β -thalassemia intermedia. Published online 3 June 2013 in Wiley Online Library.

98. Colombatti R, Meneghetti G, Ermani M, Pierobon M and Sainati L. Primary stroke prevention for sickle cell disease in north-east Italy: the role of ethnic issues in establishing a Transcranial Doppler screening program. *Italian Journal of Pediatrics* 2009,35:15

99. Teli A, Economou M, Rudolf J, Tzovaras F, Gourtsa V, Kondou A, Kontopoulos E, Gombakis N, Athanassiou-Metaxa M, Zafeiriou D. Subclinical central nervous system involvement and thrombophilic status in young thalassemia intermedia patients of Greek origin. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2012, Vol 23 No3

100. Ashjazadeh N, Emami S, Petramfar P, Yaghoubi E and Mehran Karimi. Intracranial Blood Flow Velocity in Patients with β -Thalassemia Intermedia Using Transcranial Doppler Sonography:A Case-Control Study. Hindawi Publishing Corporation *Anemia* Volume 2012,4 pages.

101. Shariat A, Nazeri M, Foroughi AM, Karimi M. Transcranial Doppler Ultrasonography in Beta-thalassemia Major Patients Without and With Thrombocytosis. *Iran Red Crescent Med* 15(3),234-238, 2013.

102. Hankins JS, McCarville MB, Rankine-Mullings A, Reid ME, Lobo C LC, Moura PG, Ali, S, Soares D, Aldred K, Jay DW, Aygun B, Bennett J, Kang G, Goldsmith JC, Smeltzer MP, Boyett JM, and Ware RE. Prevention of conversion to abnormal TCD with hydroxyurea in sickle cell anemia: a phase III international randomized clinical trial. *Am J Hematol*. 2015 December ; 90(12): 1099–1105. doi:10.1002/ajh.24198.

103. Kanavakı A, Kattamis A, Delaporta P, Papassotiriou İ and Spengos K. Evaluation of Intracranial Cerebral Blood Flow Velocities in Splenectomised and Non-Splenectomised Patients with β -Thalassemia Intermedia Using Transcranial Doppler Sonography. *In vivo* 29,(501-504),2015.

104. Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, Brown RC, Casella JF, Iyer RV, Kalpatthi R, Luden J, Miller ST, Rogers ZR, Thornburg CD, Wang WC, and Adams RJ for the BABY HUG Investigators. Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. *Pediatric Blood and Cancer*. 2010 February ; 54(2): 256–259.

8. EKLER

EK-1: 'TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ'

HASTA TAKİP FORMU

Adı, Soyadı:

Dosya no:

Doğum tarihi:

Tanı

Transfüzyon durumu

Klinik bulgular

Fizik muayene bulguları

Laboratuvar bulgular

Ferritin düzeyi:

Aldıkları demir şelasyonu

Hidroksiüre kullanımı

Kullandıkları diğer ilaçlar

Radyoloji

TCD sonuçları:

Bilateral ICA(Internal Carotid Artery)

MCA(Middle Carotid Artery)

Sağ İCA cm/sn Rİ

Sağ MCA cm/sn Rİ

Sol MCA cm/sn Rİ

Sol İCA cm/sn Rİ

EK-2: ‘TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ’

BAŞLIKLİ ÇALIŞMA İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Bugün sizden transfuzyona bağımlı ve bağımsız talasemi hastalarında ve orak\orak beta talasemi hastalarında serebral komplikasyonların araştırılması amacıyla yürütülen bir çalışmaya katılmanız için onay vermeniz istenmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar bu grup hastalarında kan akım hızının azalmasına bağılı olarak, serebral damarlarda işlev bozuklukları gelişebildiğini göstermektedir. Bunun sonucunda ciddi komplikasyonlar gözlenmekte ve hayat kalitesi etkilenmektedir. Biz de bu konuyu incelemek üzere sizin ve polikliniğimizde takip ettiğimiz diğer hastaların kayıtlarını incelemek istiyoruz. Bu çalışma için sizden ek bir inceleme istenmeyecek sadece mevcut kayıtlarınız yeniden değerlendirilecektir. İnceleme sırasında kişisel verileriniz kimlik bilgilerinizden arındırılmış olarak incelenecek ve veriler kimliğinizi açığa çıkaracak şekilde kimseyle paylaşılmayacaktır. Gerekli etik kurul izinleri alınmak ve kimlik bilgilerini içermek koşuluyla, aynı konuda çalışma yapmak isteyen bilim adamlarının kullanımına açık tutulacaktır.

Bu araştırmanın kısa vadedeki sonuçlarından kişisel olarak sizin veya ailenizin diğer bireylerinin yararlanması söz konusu olmayabilir. Bununla beraber, vereceğiniz bilgilendirilmiş onam sayesinde, bu hastalığın tam olarak anlaşılmasını, yeni tedavi ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacak çalışmaların yapılabilmesi mümkün olacaktır.

Poliklinik kayıtlarınızın incelenmesi sonrası elde edilen verilerin sonuçlarından herhangi bir ticari kazanç beklememeyi de taahhüt ediyorsunuz. Bu çalışmaya katılmak için de herhangi bir ücret ödemeniz de gerekmemektedir.

Bu araştırmaya yaklaşık 50 Talasemi ve orak hücre hastasının katılması beklenmektedir. Bu çalışmaya katılıp katılmamak konusunda özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz de, bu merkezde yürütülen tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır.

İlişki kuracağınız kişi (Araştırmacı): Dr. Sevil Celilova, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Şehremini-İstanbul Telefon: 0507 653 64 63 telefonundan arayabilirsiniz.

EK-3: KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. İstediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilieceğimi biliyorum. Bu koşullarda poliklinik hasta kayıtlarımda incelemeler yapılmak üzere kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın onam vermeyi kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-Soyadı:

İmzası:



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1623

Konu: Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ hk.

Tarih : 27.11.2018

Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlişi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09/11/2018 gün ve 314157 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Sevil CELİLOVA' nın yürüteceği 2018/1594 dosya numaralı "Talasemi ve Orak Hücre Anemili hastalarda Transkranyal Doppler Ultrasonografi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 23/11/2018 tarih ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

9. İNTİHAL RAPORU

Talasemi ve Orak Hücre Anemili Hastalarda Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 9	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.tulipcalismagrubu.com İnternet Kaynağı	% 1
3	thd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	saglikcalisanisagligi.org İnternet Kaynağı	% 1
5	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Mersin Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sevil	Soyadı	Celilova
Doğ.Yeri	Azerbeycan, Bakü	Doğ.Tar.	11.11.1986
Email	sevilcelilova@gmail.com	Uyruğu	Azerbeycanlı

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Azerbeycan Tıp Üniversitesi	2011
Lisans	Azerbeycan Tıp Üniversitesi	2011
Lise	Kimya-Biyoloji lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Hematolog	Merkezi Klinik Hastane	1 yıl
2.	Hematolog	Bakü Talasemi Merkezi	7 yıl
3.	Gözlemci doctor(rotasyonel)	Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Bahçelievler Hospital- Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kemik İliyi Nakli Ünitesi.	1 yıl

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Rus	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
İngiliz	Orta	Orta	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Excel	Orta
Word	Orta
Power point	Orta

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

2017 ekim-Ulusal Aferez kursu. İstanbul.

2017 kasım-Hematopoetik Kök Hücre Nakli Kursu. İstanbul.

2017 kasım-Klinikte Kan Bileşenleri Kullanımı Eğitim Kursu. İstanbul.

2018 şubat-IV HEVES. Hemofili Vakalarla Eğitim Sempozyumu. Antalya.

2018 nisan-40.Pediatri Günleri. İTF Hematoloji Kursu. İstanbul.

2018 ekim-THD-12.Mezuniyet Sonrası Hematoloji Eğitim Kursu, Zor Olgular. İstanbul

2018 aralık-5.Türkiye Bölgesel Hemofili Sempozyumu.

2014 haziran-2nd International Conference “Actual Problems of Thalassemia” Bakı.

2017 aralık-VIII.International Eurasian Hematology Oncology Congress. İstanbul.

2017 kasım-14th International Conference on Thalassemia and Other Haemoglobinopathies & 16th TIF Conference for Patients and Parents. Greece.

2018 mart-11. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi. İstanbul.

2018 nisan-Güncel Kan Hastalıkları Kongresi. Antalya.

2018 mayıs-6. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi. Adana.

2018 ekim-IX. International Eurasian Hematology Oncology Congress. İstanbul.

2018 ekim-kasım- Antalya THD. 44. Ulusal Hematoloji Kongresi.

2019 nisan-Konya 12.Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi.

2019 mayıs-I Beynəlxalq AHMK.22-25may.Bakı.Azərbaycan.

Sözlü poster sunum "Ergenlik döneminde transfuzyon ihtiyacı ortadan kalkan transfuzyon bağımlı talasemi intermedia olgusu" 40.Pediatric Hematology Days. 2018 April. İstanbul.

Poster sunum " İliopsoas Hematoma in patients with hemophilia: A five year experience of a single center". 12 th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EAHAD19-ABS-1424. 6-8 february 2019. Prague. Czech Republic.

Sözlü poster sunum " Bakı Talassemiya Mərkəzində 10 illik təcrübəmizdə dispanser qeydiyyatda olan oraq hüceyrə anemiyası və Hemoqlobin S/beta talassemiya diaqnozlu olan xəstələrin prevelansı". 12.Ulusal Pediatric Hematology Congress. 24-27 April 2019. Konya.

Poster sunum " Nadir bir olgu: Ağır Hemoglobin S/beta talasemide avasküler nekroz".12.Ulusal Pediatric Hematology Congress. 24-27 April 2019.Konya.

Poster sunum " Ağır Hemofili A hastasında MyPKFİT farmakokinetik profilaksi programı uygulaması". I Ulusal AHMK. 22-25May. Bakü. Azerbaijan.

Poster sunum " JMML tanılı 4 hastada allojen kemik iliği nakli deneyimimiz". 1. Ulusal AHMK. 22-25May. Bakü. Azerbaijan.

Poster sunum " ALL tanılı hastanın kemik iliği nakli sonrası steroide dirençli GİS-Karaciğer GVHD tedavisinde ikinci pille tedavilerin deneyimi". 1. Ulusal AHMK. 22-25May. Bakü.Azerbaijan.

Poster sunum "Specifications of chelation therapy in patients with thalassemia intermedia and other thalassemia disorders". X Eurasian Hematology Oncology Congress 2019. İstanbul.

Poster sunum"Patients with thalassemia major receiving hemotransfusion-specifications of chelation therapy depending ferritin level". X Eurasian Hematology Oncology Congress 2019. İstanbul.

Poster sunum "Talasemi majör hastalarında osteopeni ve osteoporoz ile vitamin D ilişkisinin araştırılması". 45.Ulusal Türk Hematology Derneği. İstanbul. 2019.

Azerbaijan ve Naxçıvan Sağlık Bakanlığı. HRXA. "Hemofili problemleri ve tedavilerine ait I Sempozyum". Konuşmacı. 2019 Kasım.

Letter- CMV spesific T Cells for Treatment of CMV İnfection After Hematopoetic Stem Cell Transplantation in a Pediatric Case: First Application in Turkey. Turkish Journal of Hematology.2019 Kasım.