

## ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA İNME

İsmet M. MELEK\*, Taşkın DUMAN\*, Edip GALİ\*\*

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Antakya/HATAY\*  
Antakya Devlet Hastanesi Hemoglobinopati Merkezi, Antakya/HATAY\*\*

### ÖZET

Serebrovasküler hastalıklar açısından özel risk grubu niteliğinde olan hasta grupları, etiyolojik değerlendirme ve klinik özellikleri açısından farklı öneme sahiptir. Orak hücreli anemi 20 yaş altı inmelerin etiyolojisinde önemli yer tutar. Çocukluk çağı serebrovasküler hastalık risk faktörleri için konjenital kalp hastalıklarından sonra en sık ikinci nedenin orak hücreli anemi olduğu ve bu hastaların benzer yaş gruplarına göre 250 kat daha fazla serebral infarkt riski taşıdığı bildirilmiştir. Türkiye'deki tüm hemoglobinopatilerin %17.49'unun Hatay doğumlu olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada orak hücreli anemi taşıyıcılığının %10.5 olduğu Hatay ilinde 1994 yılından itibaren hemoglobin elektroforezi ile orak hücreli anemi tanısı almış ve bugüne kadar izlenmiş olan 506 hastada görülen inme olguları bildirildi. 403 olgu HbSS (%79.6), 99 olgu HbSS+ Thalessemi (%19.6), 2 olgu HbSD (%0.4), 2 olgu HbSE idi. 506 hastanın izlendiği 10 yıllık izlem süresinde, inme gelişen 5 hastanın en küçüğü 3, en büyüğü 15 yaşındaydı. Olguların hematolojik parametreleri ile inmelere ait klinik ve etiyolojik özellikler incelendi. Otozomal resesif bir hastalık olan ve kromozom 11p.15.4 bölgesinde bulunan, hemoglobin beta genindeki nokta mutasyon oluşan orak hücreli anemi hematolojik nitelikleri yanında inme açısından yüksek risk oluşturma özelliğine sahiptir. Ülkemizde gen taşıyıcılarının yoğun olarak bulunduğu bölgelerde erken tanı ve izleme komplikasyonların önlenmesinde yapılacak çalışmalar çocukluk çağı inmeleri açısından da önem taşımaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Orak hücreli anemi, inme, komplikasyon, nörolojik, risk faktörleri

### STROKE IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA

Patient groups at high risk with respect to cerebrovascular disease has a particular importance in terms of etiological and clinic evaluations. Sickle cell anemia has an important place in the etiology of patients who have had stroke before the age of 20. Among the risk factor of cerebrovascular diseases occurring during childhood, sickle cell anemia is the second important cause following the congenital heart diseases. The probability of a patient with sickle cell anemia to have cerebral infarction is 250 times higher when compared to those who don't have this disease at same age. Those who are born in Hatay forms the 17.49% of the all hemoglobinopathy cases reported in Turkey. In this study, the data on stroke obtained from 506 cases by hemoglobin electrophoresis since 1994 in Hatay, where 10.5% of the population is the carrier, was reported. Of the cases, 403 (79,6%), 99 (19,6%), 2 (0,4%) and 2 (0,4%) were HbSS, HbSS+Thalessemia, HbSD and HbSE, respectively. During a period of 10 year, 5 patients had stroke. Among them, the youngest one was 3 yr old while the oldest one was 15 yr old. The data on hemopatolglcal parameters and on clinical and etiological were investigated. Being an autosomal recessive disease and arising from the mutation of hemoglobin beta gene, sickle cell anemia is considered to be a high risk factor for stroke besides the hematological features. In the regions where gene carriers are densely populated, studies on early diagnosis and monitoring appears to be highly important in the detection and prevention of childhood strokes.

**Key Words:** sickle cell anemia, stroke, complication, neurologic, risk factors

### GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, nörolojik hastalık grupları arasında en geniş etiyolojik spektruma sahip olanlardandır. Bağımsız etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmesinin yanında inme olgularının bir kısmının da bazı hastalıkların komplikasyonu olarak ortaya çıkması söz konusudur. Serebrovasküler hastalıkların etiyolojisinde nadir görülen etyolojik faktörler, risk grubuna dahil hastalar açısından büyük önem taşımaktadır.

Orak hücreli anemi 20 yaş altı inmelerin etiyolojisinde önemli bir yer tutar (1). Bu yaş grubundaki inmeler hematolojik, kardiyak, infeksiyöz, travmatik ve vaskülopatik nedenlere bağlıdır. Çocukluk çağına konjenital kalp hastalıklarından sonraki en sık ikinci nedenin orak hücreli anemi olduğu bildirilmiştir (2,3). Lausanne Stroke Registry'e göre tüm inmelerin %5'i 30 yaş altındaki hastalardır (4).

Talesemi Derneği-Hemoglobinopati çalışma grubunun 1998 yılında yaptığı çalışmaya göre Türkiye'de yaşayan anormal hemoglobinopatili

652 olgunun %56.7'sinin (344 olgu) Hatay doğumlu olduğu bildirilmiştir (5).

Türkiye'de, 1998 yılı verilerine göre, anormal hemoglobinopatili olguların doğum yerleri itibari ile dağılımı:

- 1) Hatay (344 hasta) (Türkiye'de yaşayan tüm olguların % 56.7'si)
- 2) Adana (119 hasta)
- 3) Mersin (79 hasta)
- 4) Antalya (42 hasta)
- 5) Ankara (13 hasta)
- 6) İstanbul (9 hasta)

1998 yılı verilerine göre ülkemizde 1983 homozigot beta talesemi ve 652 anormal hemoglobin hastası tespit edilmiştir (5). 2003 yılında yapılan bir çalışmaya göre Antakya'da toplam nüfusun %10.5'inin kalıtsal kan hastalığı taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir (6). Orak hücre taşıyıcılığı oranı Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan Afrika kökenli Amerikalılarda da %8 olarak bulunmuştur (7). Çukurova bölgesinde orak hücre anemisi taşıyıcılık oranının %3.9 olduğu, Hatay'ın bazı köylerinde %22'ye kadar çıktığı bildirilmiştir (8). Hatay'da 15 Eylül 1994 ile 5 Eylül 1997 tarihleri arasında evlilik öncesi 10207 çift taranmış ve bunların içinde hem erkek hem kadının taşıyıcı olduğu 120 (%1.2) evlilik gerçekleşmiştir (9). 1998 yılında Hatay ilinde HbSS sayısı 249, HbSS+thalesemi 77, HbSE 2 hasta olmak üzere toplam takipli 328 hasta mevcut iken (10), 2004 yılında toplam SCA+HbSE+HbSD+(SCA+THAL) sayısı 506 olarak tespit edilmiştir. 1998 yılında yapılan bir çalışmaya göre tüm Türkiye'deki Hemoglobin H hastalarının %9.18'inin (9/98) ve ülkemizdeki toplam hemoglobinopatilerin %17.49'unun (478/2733) Hatay doğumlu olduğu bildirilmiştir (8).

Bu çalışma orak hücre anemisi nedeniyle izlenmiş olan hasta grubunda inme gelişimini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay bölgesinde yaşayan orak hücreli anemili 506 hasta 1994 yılından itibaren Antakya Devlet Hastanesi Hemoglobinopati Merkezi tarafından izlendi ve hastalarda ortaya çıkan nörolojik ve diğer komplikasyonlar kaydedildi. Hastaların inme tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Hastalar inme sonrası dönemde de hematolojik ve nörolojik yönden izlendi.

## BULGULAR

Çalışma süresince izlenen orak hücreli anemili 506 hastanın 403 tanesi HbSS (%79.6), 99 tanesi SS+Thalessemi (%19.5), 2 tanesi HbSD (%0.3), 2 tanesi (%0.3) HbSE idi. İzlem süresinde 5 (%1) hastada inme saptandı. İnme geçiren 5 hastanın tamamı kız ve ilk inmeyi geçirdikleri yaş ortalamaları 8.6 idi.

1.hasta; 7 yaşında, kız. Orak hücreli anemi tanısı iki yaşında hemoglobin elektroforezi yapılarak konmuş. Hemoglobin elektroforezinde HbSS tespit edildi. 6 yaşında sol santral fasial paralizi ve sol hemiparezi ile seyreden inme geçirdi. Hastanın kan basıncı 120/75 mmHg saptandı. İlk ataktan sonra tekrarlamada olmadı. BT'de sağ putaminal ve kaudat infarkt ve sağ sentrum semiovale infarktı mevcuttu. Hastaya hidroksiürea başlandı ve hipertransfüzyona alındı. Klinik seyirde motor defisitler düzeldi. İnme geçirdiği dönemde Hb:8.4 g/dl, Hb S oranı %86,9, HbF oranı %7.1 olarak, lökosit sayısı 18010/µl, MCV:87.3 um<sup>3</sup>, MCH:27.6 pikogram saptandı. İnme geçirmeden önceki dönemlerde yapılan orta serebral arter transkraniyal dopler ile akım hızı 226 cm/sn. saptanmıştı.

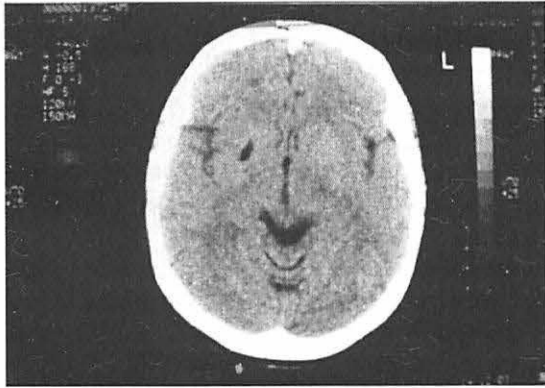
2. hasta; 20 yaşında kız. Orak hücreli anemi tanısı altı yaşında hemoglobin elektroforezi yapılarak konmuş. İlk kez 15 yaşında inme geçiren hastanın sonraki yıllarda 5 kez daha inme geçirdiği izlendi. Tüm ataklarında sol hemiparezi gelişti. Hastanın hiçbir atağı sırasında hipertansiyon tespit edilmedi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde; sağ kaudat nükleus infarktı mevcuttu. İnme geçirdiği dönemde Hb:9.1g/dl, Hb S oranı; %84.1, HbF oranı %8.4 ve lökosit sayısı 10400/µl olarak tespit edildi. MCV:90.6 um<sup>3</sup>, MCH:30.8 pikogram olarak saptandı. Hastanın motor defisitleri kalıcı olmadı. İnme geçirdiği dönemde baş ağrısı ve epileptik nöbet gözlenmedi. İnme geçirmeden önceki dönemde yapılan orta serebral arter transcranial dopler tetkiki normal bulundu (Resim-1).

3.hasta; 11 yaşında kız hasta. Orak hücreli anemi tanısı beş yaşında hemoglobin elektroforezi yapılarak konmuş. HbS+β+ tespit edilen hastanın inme geçirme yaşı 9. Ani şuur kaybı sonrası sağ hemiparezi gelişen hastanın çekilen beyin tomografisinde sol temporo-parietal infarkt saptandı. Yaklaşık 4 hafta sonra tamamen düzeldi. İnme geçirdiği dönemde Hb:8.5g/dl, HbS %61.1, HbF %26.3 ve HbA<sub>2</sub> % 11.4 MCV:94.2 um<sup>3</sup>, MCH:28.7, lökosit sayısı 14700/µl olarak tespit

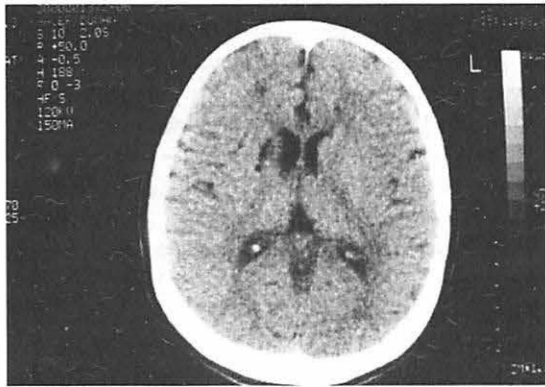
edildi. İnme sonrası jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar gözlemlendi. Antiepileptik tedavi başlandı.

4. Hasta; 8 yaşında kız hasta. Orak hücreli anemi tanısı, doğumdan sonraki üçüncü ayda hemoglobin elektroforezi yapılarak konmuş Hemoglobin elektroforezinde HbSS tespit edildi. 3 yaşında inme geçiren hastada ani şuur kaybı ve sağ hemipleji sonrası sekel sağ hemiparezi ve mental reterdasyon gelişti. İnme geçirdiği dönemde Hb:9g/dl, Hb S oranı; %85.4, HbF oranı %8.8 ve lökosit sayısı 18200/µl olarak tespit edildi. İnme sonrası dönemde hastada konvülsiyonlar görüldü. Antiepileptik tedavi başlandı.

5. hasta; 10 yaşında kız. Hemoglobin elektroforezinde HbSS tespit edildi. 9 yaşında inme geçiren ve sol hemiparezi gelişen hastanın BBT tetkikinde sağ frontotemporal kanama saptandı. İnme ile birlikte sağ hemicranial ağrı mevcuttu. İnme geçirdiği dönemde Hb:8.7g/dl, HbS 77.2, Hb F:6.6, MCV: 98.6 um<sup>3</sup>, MCH:27.5 pikogram, Lökosit sayısı 15100/µl saptandı. Semptomlar 6 haftada düzeldi. Hastaya hidroksiüre başlandı.



Resim 1a



Resim 1b

Resim -1: Sağ nukleus kaudatus'ta laküner infarkt.

Hasta	Yaş	Cins	İlk inme yaşı	Bilgisayarlı tomografi	Hb A	HbS %	Hb F %	Lökosit sayısı	İnme sırasında baş ağrısı	İnme sırasında epileptik nöbet	Tekrar eden inme sayısı	HT
1	7	Kız	6	Sağ putaminal ve kaudat nukleus infarkt	8.4	86.9	7.1	18010	-	-	-	-
2	20	Kız	15	Sağ kaudat nukleus infarktı	9.1	84.1	8.4	10400	-	-	4 kez tekrar	-
3	11	Kız	9	Sol temporoparietal infarkt	8.5	61.1	26.3	14700	-	+	-	-
4	8	Kız	3	Sol frontoparietal infarkt	9.0	85.4	8.8	18200	-	+	-	-
5	10	Kız	9	Sağ frontotemporal hemoraji	8.7	77.2	6.6	15100	+	-	-	-

## TARTIŞMA

Orak hücreli anemi otozomal resesif bir hastalık olup kromozom 11p.15.4 bölgesinde bulunan, hemoglobin beta genindeki nokta mutasyon sonucu oluşur. HbA (normal Hb): CCTGAGGAG şeklindeyken, beta globülin genindeki mutasyon sonucu HbS: CCTGTGGAG şekline dönüşür (11). Orak hücreli anemide "angiotensinogen" geni içindeki "GT" tekrar polimorfizmi inme riski ile ilişkili bulunmuştur (12). Tek bir amino asidin yer değiştirmesinin (β-6 pozisyonunda glutamik asit yerine valin) sonucu oluşan hemoglobin S (HbS) nedeniyle hücreler normal bikonkav diskten orak şekline dönüşürler. Orak hemoglobin deoksi durumunda kristalleşir ve bir jel oluşur. Yeniden oksijenlendiğinde orak hemoglobin normal şekilde eriyebilir. Bu şekilde tanımlanan geri dönüşlü orak hücre mikro dolaşıma girme yeteneğine sahiptir. Bununla beraber oksijen saturasyonu düştükçe oraklaşma gelişebilir (oksijen düzeyi düştüğü zaman HbS polimerize olur ve bu polimerde eritrositlerin oraklaşmasına neden olur) ve mikro dolaşımda tıkanıklıklar oluşur. Çevre dokuda gelişen iskemi nedeniyle ağrı ve/veya işlev bozukluğu görülür. Oraklaşma durumu hipoksi, asidoz, ısıda artma veya azalma ve dehidratasyon nedeniyle eritrosit HbS konsantrasyonunda artma nedeniyle şiddetlenir (13,14).

Normalde eritrosit membranında fosfolipidler dinamik bir dengede bulunur. Üst tabakada fosfatidil kolin ve sfingomiyelin fazladır, iç tabakada ise fosfatidil etanol amin ve fosfatidil serin daha fazladır. Orak hücrelerde deoksijenizasyon devam ederse eritrosit membran iskeleti bozulur. Eritrosit membranında fosfatidil serin artışı olur. Bu fosfolipid pıhtılaşmanın gelişiminde önemli rol oynar (15). Oraklaşmış eritrositlerde Malonildialdehit (MDA) oranı artar

ve bu madde lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir (16,17). Irreversibl oraklaşmış hücrelerde intraselüler kalsiyum miktarı 4 kat artmıştır (18,19). Kalsiyumun artışı iki yolla olur.

Kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalı (Gardos kanalı, Gardos yolu) ve

Potasyum-klor co-transport kanalları (20).

Deoksijenizasyon öncelikle Gardos yolağını aktive eder. Daha sonra K-Cl co-transport kanalları aktive olur ve sonuçta potasyum azalır. Oraklaşmaya neden olan olay eritrositin dehidratasyonudur. Eritrositlerin dehidratasyonunu etkileyen dört önemli yol vardır: K-Cl transportu, Gardos yolu, deoksijenizasyon ve Na-K pompa sistemi (21)

Yapılan bir çalışmada antimikotik bir ajan olan "klotrimazol'un" Gardos kanal inhibisyonu ile oraklaşmış eritrositlerde dehidratasyonu önlediği in vivo ve invitro olarak gösterilmiştir (22).

Orak hücre adezyonununun geçici olabileceği ve hiperoksijenizasyon ile düzelebileceği bildirilmiştir (13). Yapılan bir çalışmada, orak hücreli anemili hastaların %25'inde oksijen saturasyonunun %90'nın altında olduğu bildirilmiştir. Orak hücreli anemide hipoksemi ve serebrovasküler olaylar arasında ilişki olduğu açıklanmıştır (14,23).

Orak hücreli anemide vasküler patoloji, intimada segmental proliferasyon ve fragmantasyondan kaynaklanan vasküler daralmadır. Endotelde internal elastik membranda dejeneratif değişiklikler olur (24).

Eritrositlerde oraklaşma olduğunda, eritrosit membranında sodyum potasyum ATP'az pompasının parsiyel yetersizliği oluşur. Bunun sonucu potasyum azalır ve sodyum artar (20,25). Oraklaşma olduğunda interselüler kalsiyum konsantrasyonu artmaya başlar. Eritrosit membranının kalsiyuma geçirgenliği artar ve muhtemelen ATP'az bağımlı kalsiyum pompasında kısmi bozukluk olduğu bildirilmiştir (26,27).

Orak hücreli anemili hastaların %5-50'sinde irreversible oraklaşma olduğu bildirilmiştir (28). Irreversibl orak hücrelerde membran fosfolipidleri bozulur (29). Hücre içindeki aşırı kalsiyum birikimi serbest radikallerin ortaya çıkmasına yol açar. Oraklaşmış eritrositlerde superoksit dizmutaz'ın aktivitesinin hafifçe azaldığı, NAD(+) arttığı ve ayrıca NAD+, + NADH/NADH oranının arttığı bildirilmiştir (30). Nokturnal hipoksemisinin

hem platelet-eritrosit komplekslerinde hemde monositlerin sayısında artışa yol açtığı ve bu durumun da oraklaşmayı arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, oraklaşmanın endotel hasarı ve eritrositlerde adezyonu arttırdığı bunun da inme riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (31,32,33).

Orak hücreli anemide, adezyon ile ilgili çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Bunun adezive ligandlar ile ilişkili olduğu (von Willebrand Faktör), eritrositlerde ve endotel hücresi yüzeyinde adeziv moleküllerin ortaya çıkması (Vasküler hücre adezyon molekül -1, intraselüler adezyon molekül-1 ve E-Selektin (31,32,33,34) ve protrombotik faktörlerin (antifosfolipid antikorların artışı ve protein S seviyesinin azalışı) rol oynadığı bildirilmiştir (35,36). Orak hücrelerin endotelde adezyonu, fosfolipidlerin ortaya çıkmasını (fosfatidil serin-PS) sağlayarak trombozise yol açar. Antifosfolipid antikorların artışı (immunoglobülin G-PS) ve koagülasyon inhibitörlerinin (Protein C ve Protein S) azalışı adezyon oluşumunda rol alır (37,38,39). Yüksek lökosit sayısı, özellikle granülositler, sitokinlerin salınımını arttırmalar (40). Büyük damarlar içinde orak hücrelerin endoteldeki adezyonu, adeziv ligandların varlığında hücre adezyon moleküllerinin aktivasyonuna yol açar. Hücre adezyon molekülleri monositleri ve polimorfonükleer lökositleri aktive ederek endotel hasarına yol açarak arteriyel damarlarda daralma oluşturur (41).

Rat modellerinde yapılan çalışmalarda, in vivo olarak anormal endotelial orak hücre adezyonunun küçük damarlarda kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Nitrik oksit yolağının inhibisyonunun akımın azalmasında rol oynadığı bildirilmiştir (42). Mouse modellerinde yapılan çalışmada ise vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki imbalansın vasküler hastalık ile sonuçlanabileceği vurgulanmıştır (43). Bu modellerin her ikisinde büyük damar hasarının mekanizmasında endotel-eritrosit interaksyonunun sorumlu olabileceği bildirilmiştir (44,45,46).

Green yaptığı çalışmada; oraklaşmış eritrositlerden fosfolipidlerin açığa çıktığı ve bunların trombojenik olduğunu belirlemiştir. Pıhtılaşma etkisinin "annexin V" ve "β-2 glikoprotein" tarafından azaltıldığı bildirilmiştir. Çünkü fosfolipidler antijeniktir, antifosfolipid antikorlar "annexin V" ile yarışmaya girerler ve β-2 lipoprotein-1'in protein S'in antikoagülan etkisini

korumasını engellerler. Bunun sonucunda trombin aracılığı ile fibrinojen fibrine dönüşür ve plateletler aktive olur. Endotelial  $\alpha$ -V- $\beta$ -3 integrin'in blokajının orak hücreli anemide vazooklüzyonun önlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (13,44).

Yapılan çalışmalarda orak hücreli aneminin aterosklerotik vasküler hastalıklar gibi kronik inflamasyon, iskemi ve reperfüzyon injury ile karakterize olduğu bildirilmiş ve orak hücreli anemide, aterosklerozda olduğu gibi plazma CRP ve VCAM-1 (Vasküler Adenozin molekülü-1) ve ICAM-1 (intraselüler adenozin molekülü-1) artışı olduğu açıklanmıştır. VCAM-1 vasküler endotelden salınır ve aterosklerozda önemli rol oynayan inflamatuvar sitokinlerin (IL-1,IL-6, IL-8 ve TNF- alfa) salınımını fasilite ettiği bildirilmiştir (46,47,48,49,53).

Orak hücreli anemili hastalar kendi yaş grubundaki normal çocuklara göre 250 kat daha fazla inme riskine sahip olduğu ve bu hastaların inme riskinin 0.61/100 hasta yılı olduğu ve orak hücreli anemili hastaların yaklaşık %25'inde nörolojik komplikasyon olduğu açıklanmıştır (54). Meccuri'in yaptığı çalışmada, orak hücreli anemide inme görülme oranı %7-17 olarak açıklanmıştır (55). Yapılan başka bir çalışmada, Adams orak hücreli çocuklarda inme oranını %4.01 olarak bildirmiştir (56). Baltimore-Washington Young Stroke Study verilerine göre, orak hücreli anemililerde inme riski %8.5-17 olarak bildirilmiştir (57). Bizim oranımız yüzde bir idi. Oranın düşük olmasının nedeni bölgemizdeki orak hücreli anemili çocukların inme geçirme yaşından önce veya tanı konmadan önce orak hücreli anemi komplikasyonları ve/veya krizleri nedeniyle ölmesi olabilir. Antakya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezinde, 2004 yılı Ekim ayı itibari ile; takip edilen anormal hemoglobünoptili hastalardan, orak hücreli anemili 19 hasta ve talesemili 8 hasta ölmüştür (58).

İnme hem küçük damar infarktı hem de büyük damar infarktı şeklinde olabilir. 231 hastalık bir orak hücreli anemi grubunda MRI ile 71 hastada serebral infarkt olduğu 160 hastada ise MRI'da infarkt bulunmadığı belirtilmiştir. Bu hasta grubunda hastaların 35 tanesinde küçük damar hastalığı, 36 tanesinde büyük damar hastalığı bildirilmiştir. Bu hasta grubunda yapılan HLA çalışmalarında HLA DPB1\*0401 inme risk artışı ile ilişkili bulunmuş, aksine HLA DPB1\*1701 inmeden

koruyucu olduğu vurgulanmıştır (59). Orak hücreli anemili ve inme geçiren 69 hastada yapılan bir çalışmada "CBS 278 thr" allelinin inmeden koruyucu olduğu bildirilmiştir. ApoE3 allelinin ise inme riski artışı ile ilgili olduğu, ayrıca orak hücreli anemide inme ile ilişkili bulunan diğer alleller [TNF<sub>-</sub>(-308)A, CTEP (-628)A, apoCIII (64)A] olduğu bildirilmiştir (60).

Kronik transfüzyon ile yapılan koruyucu tedavi ile inme rekürrensünün %67 oranında azaldığı belirlenmiştir (54,61). 700 hastalık bir orak hücreli anemili grupta yapılan bir çalışmaya göre, hastaların 41 tanesinde inme tespit edilmiştir (%6). Hastaların ortalama inme yaşı 5.6 +/- 3.2 olarak bildirilmiş (62) olup bizim vakalarımızın yaş ortalaması 8.6 idi.

ABD'de Maryland ve Washington bölgesinde; Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study tarafından, 1988-1991 yılları arasında, 1-14 yaş arasındaki 35 stroklu hasta incelenmiştir. 18 çocukta iskemik inme, 17 çocukta hemorajik inme tespit edilmiştir. Bu grupta en sık iskemik inme nedeni orak hücreli anemiye bağlı inmeler (%39) bildirilmiştir. Bu çalışmada çocukluk çağındaki tüm inme insidansı yılda 100.000'de 1.29 bulunmuştur. Yıllık 1.29'luk oranın 100.000'de 0.58'i iskemik, 100.000'de 0.71'ininde hemorajik stroklara aittir. Bu grupta orak hücreli anemi bulunan hastaların yıllık inme insidansı %0.28 olarak bildirilmiştir. Bu oran Jamaika'da %0.35, bu oranlardan hafif daha yüksek oranlar (% 0.77) ise Sickle Cell Cooperative Study tarafından Phidelphia'dan bildirilmiştir (57).

Orta serebral arterden yapılan transcranial doplerde akım hızı 200 cm/sn ve üzerinde ise, gelecek 3 yıllık dönemde inme riskinin %40 arttığı açıklanmıştır (63,64).

Yapılan eşzamanlı MRI çalışmalarda 135 orak hücreli anemi mevcut çocukta 30 serebral infarkt saptanmış ve bu 30 hastanın 9 tanesinde inme hikayesi mevcut iken, 21 tanesinde inme hikayesi olmadığı bildirilmiştir. Sessiz infarktların klinik önemi; sessiz infarkt mevcut olanlar, infarkt olmayanlara göre nöropsikolojik testlerden daha düşük puan almışlardır (64). Böylece çeşitli merkezlerde yapılan orak hücreli anemi bulunan hastalarda inme insidansı yılda 100.000'de 280-770 arasında olmuştur (65).

Yapılan bir çalışmada orak hücreli anemili hastalarda ilk inmeyi geçirme yaşı yaklaşık %60 hastada 10 yaş altında bulunmuştur (66). Yapılan

diğer bir çalışmada orak hücreli anemili hastalarda ilk inmeyi geçirme yaşı yaklaşık %80 hastada 10 yaş altında saptanmıştır (67). Bizim inme geçiren 5 orak hücreli anemili hastamızın 4 tanesi 10 yaşının altında inme geçirmiştir. Hastalarımızın inme geçirme yaş ortalaması 8.6 idi. Philadelphia'da yapılan çalışmaya göre orak hücreli anemi olup iskemik inme geçiren hastaların %57.6'sının erkek olduğu görülmüştür (68,69). Orak hücreli anemide; hem anjiyografik hem de post mortem çalışmalarda primer okluziv vasküler lezyonun distal internal karotid arter ve proksimal orta serebral arter veya anterior serebral arterde olduğu bildirilmiştir (70,71,72). Orak hücreli anemide iskemik inme risk faktörleri; inme öncesinde transient iskemik atak geçirmiş olmak, düşük hemoglobin düzeyi, akut akciğer sendromu geçirmiş olmak, yüksek lökosit sayısı, sistolik kan basıncı yüksekliği, HbS ve HbF yüksekliği olarak belirtilmiştir. İskemik inme mevcut olan 4 hastamızda da hemoglobin düzeyini düşük ve lökosit sayısını yüksek tespit ettik. İskemik inme geçiren hastalarımızın hiçbirinin anamnezinde geçici iskemik atak hikayesi ve sistolik hipertansiyon yoktu. Hemorajik inme için risk faktörleri düşük hemoglobin sayısı ve yüksek lökosit sayısı olarak bildirilmiştir (73). Hemorajik inmeli hastamızın hem hemoglobin seviyesi düşük, hem de lökosit sayısı yüksekti. İnme geçiren orak hücreli anemili hastalarda tekrarlayan inmeleri önlemek için tekrarlayan kan transfüzyonları yapılmaktadır. Transfüzyonlarda infeksiyon, demir aşırı yüklenmesi gibi riskler alternatif tedavi ihtiyaçları doğurmuştur. Bu amaçla hidroksiüre kullanılmaktadır (74). Hidroksiürenin tekrarlayan inmeleri önlemede etkin bir ajan olduğu bildirilmiştir (75,76,77). Hastalarımızın hepsi inme geçirdikten sonra hipertransfüzyon ve hidroksiüre tedavisine alındı. Bir hastamızda inme 4 kez tekrarladı.

Sonuç olarak, ülkemizde gen taşıyıcılarının yoğun olarak bulunduğu bölgelerde erken tanı ve izleme komplikasyonların önlenmesinde yapılacak çalışmalar, çocukluk çağı inmeleri açısından büyük önem taşımaktadır. Unutulmamalıdır ki, her yeni doğacak orak hücreli anemili çocuk, sağlıklı yaşlarına göre 250 kat inme riski taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bogousslavsky J, Regli F: Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. Arch Neurol 1987, 44: 479.

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2004 10:3; 121-128

- Bradley W., Daroff R., Fenichel G. Neurology in clinical practise. Second Edition.1996, page1071
- Roach ES, Riela AR: Pediatric Cerebrovascular Disorders. Second edition. New York: Futura, 1995, 359 pp.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988, 19: 1083-1085.
- Türkiye Ulusal hemoglobinopati kayıtları-1988. THD Hemoglobinopati çalışma grubu. 16. Ulusal Hematoloji Kongresi. Kongre bilimsel oturum konuşmaları.
- Arcasoy A, Canatan D: Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Editörler: A.Arcasoy, Canatan D, Köse R, Üstündağ M: Hemoglobinopati ve talasemi önlem tanı ve tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi- Sağlık Bakanlığı. 2. baskı. Antalya 2003; sayfa 11-19.
- Heller P, Best WR, Nelson RB, Becketl J: Clinical implications sickle cell trait and glucose -6- phosphate dehydrogenasedeficiency in hospitalized black male patients. N Eng J Med 1979, 300: 1001.
- Arpacı A: Antakya yöresinde talasemik gen sıklığı ve mutasyonlarının gen amplifikasyon yöntemi ile saptanması. Uzmanlık tezi, 1991, Adana.
- Gali E., Polat G., Dođdu Ö ve ark. Hatay ilinde evlilik öncesi hemoglobinopati taraması sonuçlarının değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Temmuz 2001. cilt: 2, sayı 3.
- Gali E. Antakya kalıtsal kan hastalıkları merkezinin çalışma raporu. 1st international summerschool on thalassemia. 22-26 April 2000.
- Hematology. 10th edition. Lee G.R. Forester J,Lukens J. Wintrobe's Clinical 1999. page 130-135
- Tang DC; Prauner R; Liu W. The angiotensinogen GT dinukleotide repeat is associated with stroke in sickle cell disease. American Journal of Hematology, 2001 Nov, 68 (3): 164-9.
- Kaul DK. Vascular obstruction in sickle cell disease. Einstein Quart. J. Biol. 2001 18: 156-163
- Setty Y, Stuart M, Dampier C. Hypoxemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology Lancet 2003, 362: 1450-1455.
- Zwaal RFA, Bevers EM, Rosing J. Phospholipids in the clotting process. Phospholipid-binding antibodies. Boston: RPC Press, 1991: 31-59.
- Das SK, Nair RC. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxidation of normal and sickled erythrocytes. Br. J Hematol 1980, 44:87.
- Davies SC, Stebbens VA, Samuele MP, Southall DP. Upper airways obstruction and cerebrovascular accident in children with sickle cell disease. Lancet 1989; 2: 283-284
- Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M. Nocturnal hypoxemia predictors central nervous system in sickle cell disease. Lancet 2001, 357: 1656-1659
- Palek J. Red cell calcium content and transmembrane calcium movements in sickle cell anemia. J Clin Invest 1997, 2727-2735
- Brugnara C: Sickle cell anemia: patophysiology. 2.Ulusal Hemoglobinopati kongresi. 30 Ekim -1 Kasım 2002; Adana: sayfa 40-51.
- Martin H.steinberg, Brugnara C. Pathophysiological-based approaches to treatment of sickle cell disease. Annual Rewiev of Medicine Palo Alto:2003, Vol:54, p. 89-92
- Brugnara C, De Franceschi L, Alper SL. Inhibition of Ca dependent K transport and cell dehydration in sickle erythrocytes by clotrimazole and other imidazole derivatives. J Clin Invest 1993, 92: 520-527.

23. Jain SK, Shohet SB. A novel phospholipid in irreversibly sickled cells: Evidence for in vivo peroxidative membrane damage in sickle cell disease. *Blood* 1984, 63: 362-5
24. Merkel KKH. Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: A clinical, pathological, and radiological correlation. *Stroke* 1978, 9: 45-8
25. Clark MR, et al. Monovalent cation transport in irreversibly sickled cells. *J Clin Invest* 1978, 62: 329.
26. Anderson DR. Calcium promoted changes of the human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1977, 252: 6617
27. Palek J. Red cell membrane injury in sickle cell anemia. *Br J Hematol* 1977, 35:1
28. Smith JM, et al. The irreversibly sickled cell. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982, 4: 307
29. Westerman MP, Diloy PM, Streczyne M. Membrane components in the red cells of patients with sickle cell anemia. Relationship to cell aging and to irreversibility of sickling. *Biochim Biophys Acta* 1979, 557: 149-155.
30. Zerez CR, Lachant LA, Lee SJ. Decreased erythrocytes nicotinamide adenine dinucleotide redox potential and abnormal pyridin e nucleotide content in sickle cell disease. *Blood* 1988, 71: 512-6.
31. Prengler M, Pavlakis S, Prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. *Ann Neurol*. 2002, 51: 543-552.
32. Nath KA, Shah V, Haggard JJ. Mechanism of vascular instability in a transgenic mouse model of sickle cell disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1949-R1955.
33. French JA, Kenny D, Scott JP. Mechanism of stroke in sickle cell disease: sickle erythrocytes decrease cerebral blood flow in rats after nitric oxide synthase inhibition. *Blood* 1997, 89: 4591-4599.
34. Shiu YT, Udden MM, McIntire LV. Perfusion with sickle erythrocytes upregulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells. *Blood* 2000, 95: 3232-3241
35. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Antiphospholipids antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1999, 134: 352-362.
36. Licsner R, Mckic I, Cookson J, et al. Prothrombotic changes in children with sickle cell disease: relationships to cerebrovascular disease. *Br J Hematol* 1998; 103: 1037-1044.
37. Tam DA. Protein C and protein S activity in sickle cell disease and stroke. *J Child Neurol* 1997, 12: 19-21
38. Khanduri U, Gravell D, Christic BS. Reduced Protein C levels – a contributory factor for stroke in sickle cell disease (letter) *Thromb Haemost* 1998, 79: 879-880.
39. J.B. Schnog, M.R. Mac Gillavry, A.P. van Zanten, J.C.M. Meijers, R.A. Rojer, A.J. Duits, H. ten Cate, D.P.M. Brandjes. C and S inflammation in sickle cell disease. *Am J Hematology* 2004;76; 26-32 volume 76, Issue 1, Date: May 2004, Pages: 26-32
40. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F. In vivo demonstration of red cell –endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995, 96: 2845-2853.
41. Sultana C, Shen Y, Rattan V. Interaction of sickle erythrocytes with endothelial cells in the presence of endothelial cell conditioned medium induces oxidant stress leading to transendothelial migration of monocytes. *Blood* 1998, 92: 3924-3935.
42. Dawson TM, Zulutea –Gonzales M, Kusel J. Nitric Oxide: Diverse actions in the central and peripheral nervous system. *Neuroscientist* 1998; 4: 96-112.
43. Moncado S, Palmer RJM, Higgs EA. Nitric Oxide Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-42.
44. Green D. Trombosis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 329-330.
45. Kaul D, Liu X, Fabry M. Impaired nitric oxide mediated vasodilatation in transgenic mouse. *Am. J Physiol* 2000; 278: 1799-1806
46. Kaul DK, Fabry ME, Constantini F. In vivo demonstration of red cell –endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995; 96: 2845-2853.
47. Conran N, Fattori A, Saad ST, Costa FF. Increased levels of soluble ICAM-1 in the plasma of sickle cell patients are reversed by hydroxyurea. *AmJHematol*.2004; 76: 343-7.
48. Walmet PS, Eckman JR, Wick TM. Inflammatory mediators promote strong sickle cell adherence to endothelium under venular flow conditions. *Am J Hematol*. 2003 Aug; 73 (4): 215-24.
49. Gurkan E, Tanriverdi K, Baslamisli K. Clinical relevance of vascular endothelial growthfactor levels in sickle cell disease. *Ann Hematol*.2004 August, vol 18.
50. Streimberg MH. Management of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1021-1030.
51. Mark T, Gladwin MD, Alan N et al. Divergent nitric oxide bioavailability in men and women with sickle cell disease. *Circulation* 2003, 107: 271-280
52. Elevated plasma VCAM-1 levels in children with sickle cell disease: Impact of chronic transfusion therapy. *American Journal of Hematology* 2004 vol: 76; 57-60
53. Barabino GA, Liu XD, Ewenstein BM, kaul DK. Anionic polysaccharides inhibit adhesion of sickle erythrocytes to the vascular endothelium and result in improved hemodynamic behaviour. *Blood* 1999; 93: 1422-1429
54. Balkaran B, Char G, Morris JS. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992; 120: 360.
55. Meccuri E, Faundez JC, Roberts I Neurological soft signs may identify children with sickle cell disease who are at risk for stroke . *European Journal of pediatrics* 1995, 154(2): 150-156.
56. Adams R. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 565-568.
57. Earley CJ, Kittner SJ; Feesser BR Stroke in children and sickle cell disease. *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*. *Neurology* 1998, 51: 169-167
58. Antakya Devlet Hastanesi Hemoglobinopati Merkezi Kayıtları. 2004.
59. Styles I, Hoppe C., klitz W. et all. Evidence for HLA-related susceptibility for stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999, 95: 3562-3567.
60. Hoppe C, Cheng S, Grow M.A novel multilocus genotyping assay to identify genetic predictors of stroke in sickle cell anemia. *British Journal hematology*.2001, 114, 718-720.
61. Sarnaik S, Soorya D, Kim JK, et al. Periodic transfusions for sickle cell anemia and CNS infarction. *AM J Dis Child* 1979, 133: 1254-1257.
62. Sharada A Sarnaik, Samir K Ballas. Molecular characteristics of pediatric patients with sickle cell anemia and stroke. *Am J of Hematology* 2001, 67: 179-184
63. Adams RJ, Mc Kie V, Nichols F et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Eng J Med* 1992, 326: 605-610.
64. Adams RJ, Mc Kie VC, Hsu I, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial dopler ultrasonography. *N Eng J Med* 1998; 339: 5-11.
65. GT Adams, H Snieder, VC McKie, B Clair, D Brambilla, RJ

Adams, F Kutlar.

Genetic risk factors for cerebrovascular disease in children with sickle cell disease: design of a case-control association study and genomewide screen.

BMC Med Genet, July 18, 2003; 4(1): 6.

66. Armstrong FD, Thompson RJ, Wang V. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. Pediatrics 1996; 97: 864-870.

67. Stroke in children and sickle cell disease. Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Earley CJ; Kittner SJ; Feeser BR. Neurology 1998; 51: 169-167

68. Ohene- Frempony K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical and therapeutic considerations. Semin Hematol 1991; 7: 333-341

69. Stroke in children and sickle cell disease. Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Earley CJ; Kittner SJ; Feeser BR. Neurology 1998; 51: 169-167.

70. Balkaran B, Char G, Morris JS. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. J Pediatr 1992, 120: 360-366.

71. Nichols FT, Figueroa RE, Adams RJ. Angiographic findings

in sickle cell cerebral vasculopathy. Neurology, 1996; 46 A: 302. Abstract.

72. Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. Ann Neurol 1986; 20: 684-690.

73. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of stroke. The New England Journal of Medicine. 1997; 337: 762-769.

74. Leisner R, Mackie I, Cookson J et al. Prothrombotic changes in children with sickle cell disease: relationships to cerebrovascular disease and transfusion. Br Journal of Hematology 1998, 103: 1037-1044.

75. Hydroxyurea as an Alternative to Blood Transfusions for the Prevention of Recurrent Stroke in Children With Sickle Cell Disease. Blood 1999, Vol. 94; 9 3022-3026

76. Hydroxyurea for prevention of recurrent stroke in sickle cell disease. Sumoza A, Bisotti R, Sumoza D, Fairbanks V. American Journal Hematology 2002, 71: 161-165

77. Conran N, Fattori A, Sara OT. Increased levels of soluble ICAM-1 in the plasma of sickle cell patients are reversed by hydroxyurea. American Journal of Hematology 2004; vol; 76, issue: 4 343-347.