

Orak Hücreli Anemi: Geriye Dönük Tek Merkez Deneyimi

Sickle Cell Anemia: A Retrospective Single Center Experience

Ezgi PASLI UYSALOL¹, Nihal ÖZDEMİR², Mehmet Akif KILIÇ³, Gönül AYDOĞAN³, Cengiz BAYRAM¹, Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ¹, Şadan HACISALİHOĞLU³, Özlem TERZİ¹, Ali AYÇİÇEK¹

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Orak hücreli aneminin klinik belirtileri yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve çeşitli genetik ve çevresel faktörler sebebiyle değişkenlik gösterir. Çalışmamızda orak hücreli anemili çocuk hastaların demografik, klinik ve prognostik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Orak hücreli anemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 12 (8-150) ay olan toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların çoğunluğu erkekti. Hastaların %60'ında aile öyküsü vardı. Tanı anında HbS medyan değeri %62.1 (37- 84.8) idi. Hastalarımızın komplikasyonlarının büyük kısmını ağırlı krizler oluştuyordu.

Sonuç: Gelecekteki klinik çalışmalar, orak hücreli anemili çocuklarda morbidite ve mortalite oranlarının azalmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi; hemoliz; çocuk

ABSTRACT

Objective: Clinical manifestations of sickle cell anemia appear early in life are modified by various genetic and environmental factors. We aimed to evaluate demographic, clinic and prognostic characteristics of patients with sickle cell anemia in children.

Patients and Methods: The clinical and laboratory characteristics of patients with sickle cell anemia retrospectively analyzed.

Results: The study included a total of 15 patients with a median age of 12 (8-150) months. The majority of patients were male. There was a family history in 60% of the patients. The median HbS value at the time of diagnosis was 62.1% (37-84.8). Most of the complications of our patients were painful crises.

Conclusion: Future clinical studies will contribute to the decrease the morbidity and mortality rates in children with sickle cell anemia

Key Words: Sickle cell anemia; hemolysis; child

GİRİŞ

Coğrafi konumu ve akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle ülkemizde sık görülen orak hücreli anemi (OHA) otozomal resesif geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir kan hastalığıdır. Hemogloblin yapısındaki beta globin zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamik asit yerine valin geçmesi sonucu oluşan orak hücre hemoglobini HbS olarak adlandırılır ve HbS genini homozigot taşıyan kişilerde görülen kalıtsal, ağır kronik

Makale atfı: Paslı Uysalol E, Özdemir N, Kılıç MA, Aydoğan G, Bayram C, Akpınar Tekgündüz S ve ark. Orak hücreli anemi: Geriye dönük tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2023;7(3):106-110.

Yazışma Adresi

Ezgi PASLI UYSALOL

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş: 08.08.2023 - **Kabul:** 18.10.2023

E-posta: ezgipasli@yahoo.com

hemolitik anemi; orak hücreli anemi (OHA) olarak tanımlanır (1-3). Hemoglobinopatiler, dünyada çocuklarda ve yetişkinlerde hemolitik aneminin yaygın bir genetik nedenidir (4). Dünyada her yıl yaklaşık 300.000-400.000 hemoglobinopatili bebek doğmakta, bunun %83'ünü orak hücre bozuklukları oluşturmaktadır. Türkiye genelinde OHA taşıyıcılığı sıklığı %0.3-0.6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır (5,6). Pulmoner komplikasyonlar, serebrovasküler olaylar (SVO), enfeksiyon ilişkili olaylar ve kronik organ yetmezlikleri gibi nedenlerle hala ölümlerin görülebildiği hastalıkta ağırlı krizler yaşam kalitesini bozmaktadır. Tedaviye hidroksiürenin eklenmesiyle komplikasyonların azaldığı gösterilse de tek küratif tedavi seçeneğini kök hücre nakli oluşturmaktadır. Hastaların yaşam süresi günümüzde 60'lı yaşlara kadar uzanmakta olup ortalama yaşam erkeklerde 42, kadınlarda 48 yaş olarak bildirilmiştir (7). Tedaviye ulaşılabilirlik, hastanın yaşadığı coğrafyaya, sağlık sistemi ve ekonomik durumlara bağlı olarak değişmekte ve hastalığın seyirini, sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hala teşhis ve tedavi zorluklarının olduğu bu alanda katkı sağlayabilmek adına, çalışmamız ile orak hücreli anemili çocukların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, komplikasyonları ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda 2003-2018 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve takibe alınan on altı hasta geriye dönük değerlendirildi. Genetik inceleme sonrasında orak hücreli anemi tanısı doğrulanan, çocuk hematoloji kliniğimizde takip ve tedavi edilen, kriz durumlarında servise yatırılarak izlenmiş ve araştırma tarihinden en az üç ay öncesinde kliniğimizde görülmüş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Takibine başka merkezde devam eden bir hasta çalışma dışı bırakıldı. İkişi sığınmacı on beş OHA olgusunun demografik özellikleri, tedavi, klinik ve komplikasyon verileri kaydedildi. Sayı, oran, medyan ve aralık gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Dış merkezde tanı alıp takibimize giren hastaların, hemoglobin elektroforezi testi ve genetik incelemeyle tanıları doğrulandı. Hasta ve ailelerinden aydınlatılmış onam formu alınarak çalışma için klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Sayı: 2021.12.274).

BULGULAR

Başvuru sırasında en küçüğü 8 aylık, en büyüğü 12.5 yaşında (ortanca 12 ay) olan on beş hastanın 9'u erkekti (%60). Çalışmamızda hastalarımızın %60'ında aile öyküsünde orak hücre taşıyıcısı ya da orak hücre anemisi olan birey vardı. Dört hastamızda ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi saptandı. Hiçbirinde indeks vaka sonrası doğan birey bulunmamaktaydı. Orak hücreli anemi tanılı hastala-

ra ait ilk basamak laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların hemoglobin (Hb) elektroforezleri değerlendirildiğinde, başvuru anında HbS medyan değeri %62.1 (37-84.8) idi. HbS değeri %37 olan hastamızda elektroforez transfüzyon sonrası gönderilebilmiş olup genetik doğrulama yapılarak hastamızda HbS homozigot mutasyon varlığıyla tanı konulmuştu. Hastaların başvuru HbF medyan değeri %10 (0.6-27) idi. Hastalarımız arasında merkezimiz dışında tanı almış hastalar bulunması nedeniyle yüksek HbF değeri ile başvuran hastaların hidroksiüre tedavisi altında olduğu görüldü. Tablo 3'te orak hücreli anemili hastalarda başvuru hemoglobin elektroforezi ortanca değerleri gösterilmiştir.

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda gözlenen komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Bazı hastalarda birden fazla komplikasyon görüldüğü kaydedildi. Tüm hastalarda en az bir komplikasyon görülmüş ve bu komplikasyonlar bir yaşından sonra görülmeye başlanmıştı.

Tablo 1. Orak hücreli anemi tanılı hastalarda ilk basamak laboratuvar değerleri

	Ortalama ± SS	Aralık
Hb (g/dL)	8.4 ± 1.6	3.9-11.0
Hct (%)	25.4 ± 4.8	13.1-33.0
RDW (%)	18.1 ± 2.8	13.0-23.0
OEHK (g/dL)	33.2 ± 1.5	31.0-36.0
LDH (U/L)	852.2 ± 305.5	315-1079
T. bilirubin (mg/dL)	2.6 ± 0.9	1.2-3.7

Tablo 2. Orak hücreli anemi tanılı hastalarda gözlenen komplikasyonlar

	n	%
Safra kesesinde taş	6	40
Ağrılı kriz	6	40
Hemolitik kriz	3	20
Daktilit	2	13.3
Splenik sekestrasyon	2	13.3
SVO	1	6.7
Aplastik kriz	1	6.7
Akut göğüs sendromu	1	6.7

Tablo 3. Orak hücreli anemili hastalarda başvuru hemoglobin elektroforezi ortanca değerleri

	Ortanca Değer (%)	Aralık (%)
Hb S	62.1	37-84.8
HbF	10	0.6-27
HbA2	3	2-3.2

Çalışmamızda 26 aylık ve 15 aylık derin anemi ile başvuran iki ayrı hastamızda splenik sekestrasyon krizi tablosu görüldü. Her iki hasta da eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile doku oksijenizasyonu sağlanarak volüm açığı kapatılmıştı. Her iki hastaya da takiplerinde tablonun tekrarlaması üzerine 4.5 yaş ve 5 yaşında splenektomi uygulanmıştı. Tüm hastalarımız tanı sonrası penisilin profilaksisi almaktaydı. *H. influenzae*, meningokok ve pnömokok aşılama programlarına alınmıştı. Hastaların yıllık ortanca transfüzyon sıklığı 5/yıl idi. Olguların %40'ında safra kesesinde taş saptandı. Son kontrolde bakılmış olan ferritin medyan değerleri 367 mg/dL (27-5977) idi. Altı hasta deferasiroks ile demir şelasyon tedavisi almaktaydı. Hastalarımızın 11'i hidroksiüre tedavisi kullanıyordu. Bu hastalardaki ortalama hidroksiüre başlangıç yaşı 5.3 yaştı. Hidroksiüre kullananların HbF ortalama değeri %16.4 idi. Üç hastada hidroksiürenin nötropeni yan etkisi görüldü. İki hastada ilacın ara verilmesiyle yan etkiler ortadan kalkarken, diğer hastada ilaç tamamen kesildi. Bir hastada hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış olup, tam kimerik olarak komplikasyonsuz izlenmekteydi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalıtıl hemoglobinopatiler (talasemi ve orak hücreli anemi), taşıyıcıların malaryadan korunması sebebiyle, malaryanın endemik olduğu coğrafi bölgelerde ve Akdeniz bölgesinde sık görülür (5). Orak hücreli anemi birçok sistemi akut veya kronik bir şekilde etkileyebilen bir hemoglobinopatidir. Hastaların yarısı Nijerya, Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Hindistan'da bulunmakta, Batı Afrika'da her yıl OHA olan yaklaşık 1.000 bebek doğmaktadır (8). Orak hücreli anemi her iki beta zincir geninde (homozigot HbS) orak hücre mutasyonu olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Venkataswamy ve arkadaşlarının Hindistan'da 2003-2008 yılları arasında kalıtıl hemolitik anemi tanılı 322 hastayı inceledikleri çalışmada ve Park ve arkadaşlarının Kore'de 2007-2011 yılları arasında kalıtıl hemolitik anemi tanılı 195 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinde hemoglobinopati saptanmıştır (9,10). Türkiye'de akraba evliliğinin yaygın görülmesi nedeniyle otozomal resesif geçişli hastalıklardan olan orak hücreli anemi nispeten sık görülmektedir. Türkiye genelinde OHA taşıyıcılığı sıklığı %0.3-0.6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır (5,6). Çalışmamızda hastalarımızın %60'ında aile öyküsünde orak hücre taşıyıcısı ya da orak hücre anemisi olan birey vardı. Dört hastamızda ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi saptandı. İndeks vaka sonrası doğan birey bulunmamaktaydı.

Orak hücreli anemide cinsiyet ayrımı yoktur. Thiam ve arkadaşlarının 2015-2017 yılları arasında 46 OHA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %43.4'ü kız, %56.5'i

erkek olarak saptanmıştı (11). Brahme ve arkadaşlarının 2003-2005 yılları arasında 41 OHA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada da hastaların %43.9'u kız, %56'sı erkek olarak saptanmıştı (12). Hastalığın otozomal resesif geçişli olması ile uyumlu olarak çalışmamızda hastalarımızın %40'ı kız, %60'si erkekti.

Orak hücreli anemide klinik bulguların başlama zamanı değişkenlik gösterir. OHA'li çocuklarda akut ağrılı olaylar HbF düzeyinin düşmesiyle orantılı olarak genellikle altı aydan sonra görülmeye başlayabilmektedir (13). Hastalarımızda bu komplikasyonlar bir yaşından sonra görülmeye başlanmıştı. Çalışmamızda olguların ortanca tanı yaşı 12 ay (8 ay-150 ay) olarak saptandı. Thiam ve arkadaşlarının 46 OHA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada olguların ortanca tanı yaşı 96 ay (11 ay-21 yaş) olarak bulunmuştur (11).

OHA tanılı hastalarda 18 yaşa gelindiğinde hastaların yaklaşık %30'unda safra kesesinde taş görüldüğü bildirilmektedir (13). Çalışmamızda, OHA tanılı hastaların %40'ında safra kesesinde taş vardı. Karayalçın ve arkadaşlarının 47 OHA tanılı hasta ile yaptığı çalışmada olguların %17'sinde, Rasromani ve arkadaşlarının 65 OHA tanılı hasta ile yaptığı çalışmada ise hastaların %30'unda safra kesesinde taş vardı (14,15). Literatüre oranla hastalarımızda safra kesesinde taş sıklığı yüksek saptandı.

Orak hücreli aneminin en sık görülen klinik bulgusu ağrılı krizlerdir. Çalışmamızda OHA tanısı almış olan hastaların geçirdiği krizler incelendiğinde hastaların takipleri sırasında vazookluzif kriz (akut göğüs sendromu, daktilit, ağrılı kriz, SVO), aplastik kriz, hemolitik kriz ve sekestrasyon krizlerinden en az birini geçirdiğini saptadık. En sık görülen kriz şekli ağrılı krizlerdi (%54.4). Bainbridge ve arkadaşlarının 305 OHA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada da iki yaş üstü çocuklarda en sık ağrılı kriz görüldüğü bildirmişler (16).

Splenik sekestrasyon; OHA tanılı çocuklarda %10-30 sıklıkta meydana gelmektedir. Genellikle altı ay ve üç yaş arası çocuklarda ateşli bir hastalığı takiben görülmekte, akut dalak büyümesi ve hemoglobin değerinde 2 birimden fazla düşüşle karakterizedir. Hafif veya orta derecede trombositopeni de eşlik edebilmektedir. Hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, letarji ve irritabilite gözlemlenebilir. Hızla şok ve ölüme sonuçlanabileceğinden tedavide eritrosit transfüzyonu genellikle gerekmektedir. Tekrarlayan ataklarda splenektomi endikasyonu bulunmaktadır (17). Bizim çalışmamızda 26 aylık ve 15 aylık derin anemi ile başvuran iki hastamızda splenik sekestrasyon krizi tablosu görüldü. İki hastada da eritrosit transfüzyonu ile doku oksijenizasyonu sağlanarak volüm açığı kapatılmıştı. Her iki hastaya takiplerinde tablonun tekrarlaması üzerine 4.5 yaş ve 5 yaşında iken splenektomi uygulanmıştı.

Hastalarda genellikle hemoglobin düzeyi 7 g/dL altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 g/dL üzerine çıkarılmaması önerilmektedir (6). Semptomatik anemi, akut nörolojik bulgu, akut göğüs sendromu, cerrahi öncesinde, akut splenik sekestrasyon, inmenin önlenmesi, tekrarlayan akut göğüs sendromu gibi farklı endikasyonları olan toplam 13 hastamızda kronik basit transfüzyon ihtiyacı gelişmiştir. Buna uygun olarak düzenli transfüzyon başlanan hastalarımızda ortanca transfüzyon sıklığı 5/yıl idi.

Hastalarımızın son görülmelerinde bakılan ferritin medyan değerleri 370 mg/dL (27- 5977) idi. Altı hasta transfüzyonun kronik etkileri nedeniyle deferasiroks ile demir şelasyon tedavisi almaktaydı.

Hidroksiüre, dolaşımdaki eritrositlerdeki HbF seviyelerini arttıran bir antimetabolittir. HbF, hemoglobini çözünür formda tutar ve HbS'in polimerizasyonunu ve böylece OHA'nin komplikasyonlarının birçoğunu önleyebilir. Hidroksiüre tedavisi akut göğüs sendromu ve ağrılı kriz sıklığını azaltmakta, kan transfüzyonu ihtiyacını ve hastaya yatış sıklığını azaltmakta aynı zamanda beklenen yaşam süresi üzerine de olumlu etki yapmaktadır. Amerikan Hematoloji Derneği yayınladığı son OHA raporunda dokuz aydan büyük OHA tanılı çocuklara klinik bulgulara bakılmaksızın hidroksiüre başlanmasını önermektedir (18,19). Türk Hematoloji Derneği Orak Hücreli Anemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre ise iki yaş üzerindeki HbSS olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar bulunmaktadır. Daktilit ve ağrılı krizler, akut göğüs sendromu varlığı, hemoglobin ve HbF düzeyindeki düşüklük, beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik, anormal transkranyal USG varlığında hidroksiüre başlanması önerilmektedir. Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar ise; aormal beyin MRG (sessiz enfarkt) varlığı, nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk ve büyüme ve gelişme geriliği olarak tanımlanmıştır (6). Bu klinik bulgular göz önüne alınarak hastalarımızın %73'ü hidroksiüre almaktaydı. Ortalama hidroksiüre başlangıç yaşı 5.3 yaştı. Hidroksiüre başladığımız hastalarımızın tümünde HbF düzeyinde %5-10 arasında artış saptandı, vazookluzif ağrılı kriz sıklığında azalma mevcuttu. Hidroksiüre kullananların HbF ortalama değeri %16.4 idi. Yakın kan sayımı takiplerinde hiçbir hastada trombosit sayısı düşüşü izlenmedi. Üç hastamızda mutlak nötrofil sayısı 500/mm³ altına düştüğünü gözlemlendi. Tedavi kesildiğinde hastaların ortalama mutlak nötrofil sayısı 350/mm³ idi. İki hastada ilacın ara verilmesiyle yan etkiler ortadan kalkarken, diğer hastada nötropheninin tekrarlama üzerine ilaç tamamen kesildi.

Orak hücreli anemili hastalarda hematopoetik kök hücre nakli bilinen tek küratif tedavidir ve seçilmiş yüksek

riskli pediyatrik hastalarda yüksek başarı oranı vardır (7). Beş yaşında iken serebro vasküler olay geçiren erkek hastamız akut dönem tedavisi sonrası transkranyal doppler takibi ve kan değişim programına alınmıştır. Hasta sekelsiz iyileşmiş ve tam uyumlu aile içi vericiden kök hücre nakli uygulanmıştır. Kök hücre nakli sonrası altıncı yılda tam kimerik olarak takibi sürmektedir.

Dalağın fonksiyonunu kaybetmesi ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneğinin bozulması nedeniyle OHA hastaları enfeksiyonlar açısından dikkatle değerlendirilmelidir (6). Tüm hastalarımız tanı sonrası penisilin profilaksisi almaktaydı. *H. influenzae*, meningokok ve pnömokok aşılama programlarına alınmıştı.

Sonuç olarak bu çalışmamızda hastalarımızın literatüre uygun seyrettiğini gözlemledik. OHA, komplikasyonlarının erken mortaliteye sebep olabilmesi nedeniyle, tedavisi detaylı ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Hastaların hem pediyatrik hem erişkin alanda, orak hücreli anemi konusunda eğitimli bir ekip tarafından takip edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için İstanbul SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2018/05, Tarih: 05.05.2018).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EPU, NÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: EPU; Makalenin yazımı: EPU, MAK; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Blanc L, Wolfe LC. General Considerations of Hemolytic Diseases, Red Cell Membrane, and Enzyme Defects, Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. New York: Elsevier, 2016:134-58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801368-7.00009-0>
2. Lerner NB. The anemias. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2015:2309-22.
3. DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP, Sickel Cell Disease. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2015:2336-46.
4. Söylemez Gökyer D, Kayaaltı Z. Türkiye'de orak hücreli anemi dağılımı, patofizyolojisi ve demir toksisitesi. Marmara Pharmaceutic J 2016;20:92-9. <https://doi.org/10.12991/mpj.201620227342>

5. Vergin C. Dünyada hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi, Türk Hematoloji Derneği HematoLog, 2014;4(1):1-10.
6. Orak Hücre Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu, VI. Bölüm. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Klavuzu 2011 Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-vi-orak-hucre-anemisi-tani-ve-tedavi-klavuzu.pdf>
7. Antmen B. Orak hücreli anemi. Türk Ped Arş Özel Sayı 2009;44:39-42.
8. Quirolo K, Vichinsky, E. Sickle Cell Anemia, Thalassemia, and Congenital Hemolytic Anemias. Simon TL, McCullough J, Snyder EL, Solheim BG, Strauss RG. Rossi's Principles of Transfusion Medicine, 5th ed. John Wiley & Sons, USA 2016:126-43. <https://doi.org/10.1002/9781119013020.ch11>
9. Chaitra W, Santhala Devi AM. Clinico Haematological profile of hereditary haemolytic anaemias in a tertiary health care hospital in south India. J Clin Diagn Res 2017;11(6):EC17- EC21.
10. Park ES, Jung HL, Kim HJ, Park SS, Bae SH, Shin HY, et al. Hereditary hemolytic anemia in Korea from 2007 to 2011: A study by the Korean Hereditary Hemolytic Anemia Working Party of the Korean Society of Hematology. Blood Res 2013;48(3):211-6. <https://doi.org/10.5045/br.2013.48.3.211>
11. Thiam L, Dramé A, Coly IZ, Diouf FN, Seck N, Boiro D, et al. Epidemiological, clinical and hematological profiles of homozygous sickle cell disease during the intercritical period among children in Ziguinchor, Senegal. Pan Afr Med J 2017;28:208. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.208.14006>
12. Brahme K, Mehta K, Shringarpure K, Parmar M. Clinical profile of sickle cell disease patients coming to a tertiary care hospital from central Gujarat. Int J Res Med 2016;5(2):161-4.
13. Aygün B. Orak Hücreli anemi: Fizyopatogenez ve klinik bulgular, Türk Hematoloji Derneği HematoLog, 2014;4(1):66-75.
14. Karayalcin G, Hassani N, Abrams M, Lanzkowsky P. Cholelithiasis in children with sickle cell disease. Am J Dis Child 1979;133(3):306-7. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1979.02130030082015>
15. Rasromani K, Jamsheer N, Mohammed AM, Al Mahroos S, Khan M, Kamath KM. Prevalence of cholelithiasis in sickle cell disease. Med Princ Pract 1990;2(3-4):182-4. <https://doi.org/10.1159/000157362>
16. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. J Pediatr 1985;106(6):881-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80230-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80230-4)
17. Bender MA, Carlberg K. Sickle cell disease. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA ed. GeneReviews Washington, Seattle 2003:1993-2023.
18. Koca E. Sickle cell anemia. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016;9(1):23-7.
19. American Society of Hematology. Erişim adresi: <http://www.hematology.org>. Erişim tarihi: 02.06.2023.