



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA
MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ,
DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAĞMUR ÇAM

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KASIM 2020



**ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA
MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGE VE AĞRININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yağmur ÇAM

**DOKTORA TEZİ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2020

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. İlke KESER

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan:

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Üye:

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Üye:

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Üye:

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yağmur ÇAM tarafından hazırlanan “ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGİ VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Üye:

Anabilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 26/11/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Yağmur ÇAM

26/11/2020

ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANILI ÇOCUKLARDA MOTOR PERFORMANS DÜZEYİ, KAS KUVVETİ, DENGE VE AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Yağmur ÇAM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2020

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda motor performans, kas kuvveti, denge ve ağrı düzeyini değerlendirmek, tipik gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırmaktır. Motor performans, ekstremita kas kuvveti, maksimal el kavrama kuvveti, “pinch” kuvveti, denge, alt ekstremita kas kuvveti-endüransı ve ağrı sırası ile Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 Kısa Form, JTECH Dijital El Dinamometresi, BASELINE Hidrolik El Dinamometresi, BASELINE Hidrolik “Pinch” Dinamometresi, Süreli Kalk ve Yürü Testi, 30 Saniye Otur-Kalk Testi ve Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası ile değerlendirilmiştir. Orak Hücre Anemisi grubunda kontrol grubuna göre motor performans, ekstremita kas kuvveti, maksimal el kavrama kuvveti ve “pinch” kuvvet değerlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Vazooklüzif ağrı krizi sayısı $6,83 \pm 6,88$, kan transfüzyonu sayısı $8,6 \pm 6,77$ ve ağrı şiddeti 4 puan olarak belirlenmiştir. İki grup arasında tüm parametrelerde fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların, tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge açısından daha yetersiz olduğu ve ağrı deneyimledikleri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Orak Hücre Anemisi nedeniyle görülen semptomların çocuklarda neden olduğu motor fonksiyon etkilenimlerini içeren kapsamlı fizyoterapi değerlendirmelerinin gerekliliğini ve bu değerlendirme sonuçlarına göre öneri, tedavi ve rehabilitasyon protokollerinin geliştirilmesine dair ihtiyacı ortaya koymuştur.

Bilim Kodu : 1024

Anahtar Kelimeler : Gelişim Geriliği, İnce Motor Beceriler, Kas-İskelet Sistemi, Motor Yeterlilik, Vazooklüzif Ağrı Krizi

Sayfa Adedi : 106

Danışman : Doç. Dr. İlke KESER

EVALUATION OF MOTOR PERFORMANCE LEVEL, MUSCLE STRENGTH,
BALANCE, AND PAIN IN CHILDREN DIAGNOSED WITH SICKLE CELL ANEMIA
(PhD. Thesis)

Yağmur ÇAM

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
November 2020

ABSTRACT

This study aims to evaluate the motor performance, muscle strength, balance, and pain level in children diagnosed with Sickle Cell Anemia and to compare them with children with typical development. Motor performance, limb muscle strength, maximal hand-grip strength, "pinch" strength, balance, lower extremity muscle strength-endurance, and pain were evaluated with the Bruininks-Oseretsky Motor Proficiency Test-2 Short Form, JTECH Digital Hand Dynamometer, BASELINE Hydraulic Hand Dynamometer, BASELINE Hydraulic Pinch Dynamometer, Timed Up & Go Test, 30 Second Sit-to-Stand Test, and Wong-Baker FACES Pain Rating Scale, respectively. The motor performance level, extremity muscle strength, maximal hand-grip strength, and pinch strength values were found to be lower in the Sickle Cell Anemia group compared to the control group. The number of vaso-occlusive pain crisis was $6,83 \pm 6,88$, the number of blood transfusions was $8,6 \pm 6,77$, and the pain severity was 4 point. It was found that there was a difference in all parameters between the two groups ($p < 0,05$). It was found that children diagnosed with Sickle Cell Anemia have less motor performance level, muscle strength and balance than their peers with typical development and experience pain. The results of this study revealed the necessity of comprehensive physiotherapy evaluations including the motor function effects caused by symptoms of Sickle Cell Anemia in children and the need for the development of recommendation, treatment and rehabilitation protocols.

Science Code : 1024
Key Words : Developmental Delay, Fine Motor Skills, Musculoskeletal System,
Motor Proficiency, Vaso-Occlusive Pain Crisis
Page Number : 106
Advisor : Assoc. Prof. Dr. İlke KESER

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında akademik bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, manevi desteğini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. İlke KESER'e,

Hastalara ulaşılmasında değerli destekleri için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem EL ve HMKÜ Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları sekreterliğinin değerli çalışanlarına,

Orak hücre anemisi hastalığı ile ilgili klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yolumu aydınlatan Sayın Dr. Gönül OKTAY ve ekibine,

Pediyatrik rehabilitasyon alanına attığım ilk adımlarımda duruşunu ve cesaretini örnek aldığım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe LİVANELİOĞLU'ya ve bu alanda akademik ve klinik açıdan üzerimde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bülent ELBASAN'a,

Tez sürecim boyunca akademik destekleri ve değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Songül ATASAVUN UYSAL, Sayın Prof. Dr. Seyit ÇITAKER ve Sayın Prof. Dr. Zühre KAYA'ya,

İstatistiksel analiz konusundaki desteği için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra YİĞİT GÖKPINAR'a,

Her daim yanımda olan can dostum Yasemin ÇAKIR GÖKKURT'a,

Canlarını canım bildiğim teyzem Hülya MERCAN ve amcam Etem ÜSTEKİDAĞ'a,

Yol arkadaşım, yaşam ortağım, canım Alper TUĞRAL ve çok kıymetli ailesine,

Başarılarımın mimarı, sırtımı yasladığım dağım, gücüm, sabrım, her şeyim... Annem, babam ve güzel kardeşime; BENİM AİLEME sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, kimin galip geldiği bilinmeyen yaşamın yenilmez kahramanı babama, melek olmuş tüm anne ve babalara ithaf edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Orak Hücre Anemisi	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji, insidans, prevalans	3
2.1.3. Türkiye’de orak hücre anemisi dağılımı	4
2.1.4. Genetik.....	4
2.1.5. Patofizyoloji.....	5
2.1.6. Klinik bulgular	7
2.1.7. Orak hücre taşıyıcılarında klinik	19
2.1.8. Tanı	20
2.1.9. Tedavi	20
2.1.10. Prognoz	22
2.1.11. Mortalite	22
2.2. Orak Hücre Anemisi’nde Fizyoterapi Değerlendirme Yöntemleri	23
2.2.1. Motor performans	23
2.2.2. Kas kuvveti	25

	Sayfa
2.2.3. Denge	28
2.2.4. Ağrı	29
2.2.5. Diğer fizyoterapi değerlendirme yöntemleri.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Bireyler.....	33
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	33
3.1.2. Dışlama kriterleri	34
3.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	34
3.2.1. Demografik bilgiler	34
3.2.2. Klinik bilgiler.....	35
3.2.3. Fizyoterapi değerlendirmeleri.....	35
3.3. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Özellikler	47
4.2. Klinik Özellikler.....	47
4.3. Motor Performans Düzeyi ile İlgili Bulgular	48
4.4. Kas Kuvveti ile İlgili Bulgular	51
4.5. Denge, Alt Ekstremitte Kas Kuvveti-Enduransı ve Ağrı ile İlgili Bulgular	54
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69
EKLER.....	93
EK-1. Etik Kurul Karar Formu	94
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	97
EK-3. Değerlendirme Formları.....	101
EK-4. Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası Kullanım İzni	103
ÖZGEÇMİŞ.....	105

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Grupların demografik özellikleri ve karşılaştırılması.....	47
Çizelge 4.2. Orak hücre anemisi grubunun klinik özellikleri	48
Çizelge 4.3. Grupların BOT-2 KF genel puan ve alt bölüm puan değerleri ve karşılaştırılması.....	49
Çizelge 4.4. Grupların BOT-2 KF test puan değerleri ve karşılaştırılması	50
Çizelge 4.5. Grupların dominant olan taraftaki ekstremite kas kuvveti değerleri ve karşılaştırılması.....	51
Çizelge 4.6. Grupların dominant olmayan taraftaki ekstremite kas kuvveti değerleri ve karşılaştırılması	52
Çizelge 4.7. Grupların dominant olan taraf maksimal el ve pinch kavrama kuvveti değerleri ve karşılaştırılması.....	53
Çizelge 4.8. Grupların dominant olmayan taraf maksimal el ve pinch kavrama kuvveti değerleri ve karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.9. Grupların denge, alt ekstremite kas kuvveti-enduransı, ağrı değerleri ve karşılaştırılması	54

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. 30 saniye otur-kalk testi.....	40
Resim 3.2. Düz bir çizgi üzerinde yürüme testi.....	44
Resim 3.3. Tek bacak üzerinde sabit zıplama testi	44



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

µL	Mikrolitre
cm	Santimetre
dL	Desilitre
fL	Femtolitire
g	Gram
kg	Kilogram
m²	Metrekare
mg	Miligram
N	Newton

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

AVN	Avasküler Nekroz
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - Second Edition (Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2)
BOT-2 KF	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - Second Edition - Short Form (Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 Kısa Form)
CHQ	The Children's Health Questionnaire (Çocuk Sağlığı Anketi)
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (Yüz, Bacaklar, Hareket, Ağlama, Avutabilme Davranışsal Skalası)
Hb	Hemoglobin
HbF	Fetal Hemoglobin
HKHT	Hematopoietik Kök Hücre Tedavisi
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IASP	The International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği)
ICF	The International Classification of Functioning, Disability and Health (İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması)
IFN-G	İnterferon-G

Kısaltmalar	Açıklamalar
IG	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
MABC-2	Movement Assessment Battery for Children - Second Edition (Çocuklar için Hareket Değerlendirme Bataryası - İkinci Versiyon)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale (Yenidoğan Ağrı Skalası)
NRS	Numeric Rating Scale (Sayısal Değerlendirme Ölçeği)
OHA	Orak Hücre Anemisi
PAQ-C	Physical Activity Questionnaire for Older Children (Fiziksel Aktivite Soru Formu)
PDMS-2	The Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition (Peabody Motor Gelişim Ölçeği - İkinci Versiyon)
PedsQL™ 4.0	The Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scale (Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği 4.0 Genel Skalası)
PedsQL™ - MFS	The Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale (Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Çok Boyutlu Yorgunluk Skalası)
PIPP	Premature Infant Pain Profile (Prematüre Bebek Ağrı Profili)
SKYT	Süreli Kalk ve Yürü Testi
TGMD-2	Test of Gross Motor Development - Second Edition (Kaba Motor Gelişim Testi - İkinci Versiyon)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor- α (Tümör Nekroz Faktörü- α)
VAS	Vizüel Analog Skalası
VKİ	Vücut Kütle İndeksi

1. GİRİŞ

Orak Hücre Anemisi (OHA), mutasyon geçirmiş bir hemoglobin türü olan Hemoglobin S (HbS)'in kandaki varlığı ile karakterize, kalıtsal otozomal resesif bir hastalıktır [1, 2]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, yol açtığı semptomların hastalar tarafından inkar edildiği bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır [3]. Tekrarlayan hipoksik-iskemik olaylar, vazooklüzif-hemolitik krizler, kronik sistemik inflamatuvar yanıtlar, kronik anemi ve vasküler-endotel etkilenim hastalığının patofizyolojisinde ve progresyonunda etkin rol oynamaktadır [4].

Hastalarda akut dönemde görülen vazooklüzif krizler [5] ve akut göğüs sendromu [6] gibi klinik bulgular, ilerleyen dönemlerde gelişim geriliğine [7], kas-iskelet sisteminde [8] ve kardiyopulmoner sistemde [9, 10] etkilenimlere neden olmaktadır. Vazooklüzif krizler nedeniyle dokulara oksijen desteğinin azalması sonucunda santral sinir sisteminde gelişim geriliği [11] ve inme tablosu görülebilmektedir [12]. Orak Hücre Anemisi ile birlikte seyreden çarpıntı, dispne, yorgunluk ve ağrı gibi kas-iskelet, kardiyovasküler ve pulmoner problemler fiziksel efor sırasında kötüleşmektedir [13]. Bu problemlerin artışı hastanın fiziksel aktiviteden kaçınarak sedanter bir yaşam modelini tercih etmesine ve kas yapısında birtakım değişimlere neden olmaktadır [14].

Literatürde OHA tanılı çocuk hastalarda motor performansın ve kas kuvvetinin detaylı olarak değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dengenin değerlendirildiği tek çalışma ise yetişkin OHA tanılı hastalarda gerçekleştirilmiştir [15]. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda fizyoterapi değerlendirmeleri ile ağrının eş zamanlı olarak değerlendirilmesinin bütüncül bir bakış açısı kazanılmasına katkı sağlayabileceği Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre OHA'dan nasıl etkilendikleri, normal gelişim sürecine göre ne kadar geciktiği yeterince bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle sağlık personeli yeterli bilgiye sahip olamamaktadır. Çocuk hematoloji kliniklerinde rutin olarak büyüme ve gelişme süreçlerini takip etmek üzere bir fizyoterapi ekibi bulunmamaktadır ve çocuklar klinik değerlendirmeleri sırasında fizyoterapistle ulaşamamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; OHA tanısı almış çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrı açısından herhangi bir etkilenim olup olmadığını belirlemek; etkilenim

varsa, bu etkilenim düzeyinin tipik gelişime göre ne kadar değişkenlik gösterdiğini belirlemektir.

Çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H₀ Hipotezi: Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocuklar arasında motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağırlı açısından fark yoktur.

H₁ Hipotezi: Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocuklar arasında motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağırlı açısından fark vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücre Anemisi

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Hemoglobin (Hb)'in Beta-Globin genindeki 6.pozisyonda valin yerine glutamik asidin gelmesi ile meydana gelen ve tek nükleotid mutasyonundan kaynaklanan bir hastalıktır [1, 2]. Bu yer değiştirme sonucunda, sağlıklı hemoglobin olan HbA'dan farklı özelliklere sahip mutant bir hemoglobin türü olan HbS oluşmaktadır [16]. Orak Hücre Anemisi (OHA), en yaygın görülen kalıtsal eritrosit bozukluğu hastalığıdır [2].

1910 yılında James Herrick kandaki ilk orak hücreyi tespit etmiştir [17]. Ardından Pauling ve arkadaşları 1949 yılında OHA hastalığının moleküler bir hastalık olduğunu belirtmiş ve orak hemoglobinde elektroforetik anormallikler kaydetmiştir [18]. Ingram 1957'de, hastalığın temelindeki mutasyonel mekanikleri, nokta mutasyonunu ve mutasyona uğrayan HbS proteininin oluşumunu ortaya çıkarmıştır [19]. 1948'de yapılan bir çalışmada, bebekler yaklaşık 6 aylık olana dek OHA komplikasyonlarının gözlenmediği, infantlardaki OHA semptomlarının ise fetal hemoglobin (HbF) seviyelerinin düşerek yerini erişkin hemoglobin almaya başladıktan sonra ortaya çıktığı bulunmuştur. İnfantlarda görülen koruma mekanizmasının nedeninin, kan dolaşımında seyreden yüksek oranda HbF olduğu ileri sürülmüştür [20]. 2000-2002 yılları arasında, eritrosit membranındaki artmış permeabilite nedeniyle Hb polimerizasyonunun başladığı bulunmuştur [21]. Günümüzde ise hidroksiüre, kan transfüzyonu ve hematopoietik kök hücre tedavisi (HKHT) gibi yöntemler OHA'nın tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. HKHT ile birçok vakada başarı elde edilmesine rağmen, uygun donör bulmakta karşılaşılan zorluklar nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır [16].

2.1.2. Epidemiyoloji, insidans, prevalans

Orak Hücre Anemisi özellikle Afrika, Afro-Karayip, Akdeniz, Ortadoğu ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde yaşayan bireyleri etkilemektedir [22]. Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların ise yaklaşık olarak 2/3'si Nijerya, Hindistan ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti gibi Afrika ülkelerinde yaşamaktadır [23].

Her yıl yaklaşık olarak 300 000'den fazla OHA tanılı bebek dünyaya gelmektedir. Bu insidansın 2050 yılıyla birlikte yaklaşık olarak 400 000 bebeğe çıkması beklenmektedir [23]. Yüksek gelirli ülkelerde OHA ile doğan bebeklerin, gelişmiş yenidoğan taramaları ve kapsamlı bakım ile yaşama şansları %98'den fazla iken ve bebekler yetişkinlik dönemine kadar hayatta kalabilirken [23, 24], düşük gelirli ülkelerde bebeklerin %80'i tanı alamamaktadır ve yarısından fazlası hastalığın semptomları nedeniyle 5 yaşına varmadan kaybedilmektedir [23].

Orak Hücre Anemisi'nin neden olduğu kriz türlerinin patofizyolojisi ve tedavisi bilinmesine rağmen, bu hastalıkla ilişkili ölüm oranı yüksektir. Akut enfeksiyonlar ve ciddi anemik sekestrasyonlar en sık rastlanan ölüm nedenleridir. Orak Hücre Anemisi ile ilişkili en yüksek ölüm oranı ilk 5 yaştadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı yaşamın ikinci 6 ayında görülmektedir [25]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünyanın birçok bölgesinde 5 yaş altındaki çocukluk çağı ölümlerinin %5-16'sını OHA'nın oluşturduğu düşünülmektedir [26]. Orak Hücre Anemisi ve diğer hemoglobine bağlı hastalıkların artışında ve farklı coğrafi bölgelere yayılımında bakım koşulları, infant mortalitesindeki azalma ve HbS oranının yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgelere doğru göçün yaygınlaşmasının etkili olabileceği düşünülmektedir [27].

2.1.3. Türkiye'de orak hücre anemisi dağılımı

HbS, Türkiye'de Eti Türkü olarak adlandırılan etnik grupta daha yaygın olarak görülmektedir [28]. Akdeniz Bölgesi'nde özellikle Adana, Mersin ve Hatay gibi Çukurova bölgesi illerinde OHA hasta ve taşıyıcı sayısı yüksektir [29]. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi verilerine göre ülkemizde HbS görülme sıklığı %0,03, taşıyıcılık görülme sıklığı Adana'da %10, Hatay'da %15, Mersin'de %13,6'dır. Hastalığın Antalya'da %2,5, Diyarbakır'da %0,5 ve Muğla'da %0,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir [30].

2.1.4. Genetik

Orak hücre hastalığı, Hb β geni (Glu6Val, β S) üzerinde orak mutasyonunu taşıyan anormal beta-globin alellerinin kalıtımı ile meydana gelmektedir [5]. Bu mutasyon, Mendel özelliği ile kalıtsal olarak aktarılan sağlıklı yetişkin bir hemoglobinin (HbA) yapısal bir

varyasyonudur [31]. En yaygın ve şiddetli görülen orak hücre hastalığı formu, her iki ebeveynin HbS kalıtımı ile oluşan homozigot HbSS'dir (OHA) [5]. HbS'nin heterozigot görüldüğü bileşik formdaki türler; HbC ile meydana gelen HbSC, HbE ile meydana gelen HbSE, β -talasemi ile birlikte görülen HbS β 0 veya HbS β + talasemi, HbD ile birlikte görülen HbSD veya HbSO_{Arab} gibi diğer beta-globin türleridir [5, 31]. Bu türler, hücre içi oraklaşmaya neden olan orak hücre hastalığı türleridir [5]. En şiddetli semptomlara sahip orak hücre hastalık genotipleri HbSS ve HbS β 0'dır [31].

Homozigot HbSS formu, her iki ebeveyninden HbS alelini almaktadır. Hastalığın fenotipini taşımakta, akut ve kronik komplikasyonlarını sergilemektedir [31]. Orak Hücre Anemisi taşıyıcılığı, HbA ve HbS'in her birinin bir ebeveyninden kalıtımı ile (HbAS) oluşmaktadır. Orak Hücre Anemisi taşıyıcıları genellikle asemptomatik olmakla ve hastalığın kliniğini tam olarak göstermemekle birlikte, taşıyıcılarda da bazı olumsuz sağlık sorunlarına ve hastalık semptomlarına rastlanabilmektedir [5,31].

2.1.5. Patofizyoloji

HbS, β globin geninin on yedinci nükleotidinde Timin'in yerini Adenin'in almasına ve β globin zincirinin altıncı aminoasitinde Glutamik asidin yerini Valin'in almasına neden olan bir mutasyon sonucu meydana gelmektedir [32]. Deoksijenasyon, hipoksi, pH düşüklüğü, stres, soğuk, dehidrasyon, enfeksiyonlarla ilişkili adezyon molekülleri ve sitokinlerin oluşturduğu etki sonucunda [33] Hb molekülleri hızlı ve geri dönüşlü bir şekil değişikliğine uğramaktadır. Moleküller esneyerek elonge ve rijit bir form oluşturmakta [5], orak şeklini almaktadır [33]. Eritrositlerin reoksijenasyonu, HbS polimerini parçalayarak Hb'nin yeniden normal şekline dönüşünü sağlamaktadır. Eritrosit membranı esnekliğini yitirene kadar, Hb'nin oraklaşma ve yeniden normal şekline dönüş süreci devam etmektedir [5]. Hücre içi HbS polimerinde artış meydana geldikçe eritrositler daha rijit bir yapıya dönüşmektedir [34]. Polimerizasyon-depolimerizasyon döngüsünün sürekli olarak tekrarlanması ile birlikte, eritrositin hücre iskeletinde geri dönüşü olmayan hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarlar ve hemoliz sonucunda meydana gelen sekeller [35], orak şeklini alan eritrositte sağlıklı bir eritrosite göre adezyonun artmasına, eritrosit ömrünün ve oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır [36]. Hücrelerin yaşam süresi 120 günden 10-20 güne kadar düşmektedir [37].

Orak Hücre Anemisi hastalığının şiddetinde belirleyici olan ana faktör; HbS polimerizasyonunun oranı ve yayılımıdır. HbS polimerizasyonunun oranı arttıkça Hb'nin deoksijenasyon durasyonu, yaygınlığı, hücre içi HbS konsantrasyonu artmakta ve eritrositteki HbF azalmaktadır. HbF, HbS konsantrasyonunu etkili bir şekilde azaltmaktadır [32]. Rijit ve disfonksiyonel eritrositler, OHA'nın akut ve kronik klinik tablosunda temel rol oynamaktadır [38].

Orak Hücre Anemisi'nde görülen semptomlar, vazooklüzyon ve hemolitik anemiye bağlı patofizyolojik süreçler sonucunda meydana gelmektedir [31].

Vazooklüzyon

Eritrositler ve vasküler endotel arasındaki etkileşimin bir sonucudur [31]. Orak hücrelerde tekrarlayan oraklaşmaların meydana gelmesi ile eritrosit membranında gelişimsel defektler meydana gelmektedir. Eritrositlerin venlere tutunduğu ve bağlı bulunduğu süre artmaktadır [34]. Orak hücreler; sağlıklı eritrositler, lökositler ve plateletler ile birlikte vasküler endotele yapışarak küçük kan damarlarının lümenine tutunmaktadır ve obstrüksiyona neden olan anormal heterosellüler kümeler oluşturmaktadır [31]. Hipoksi döngüsü postkapiller vende lökosit-eritrosit-adheziv etkileşimleri arttırarak vasküler oklüzyonu başlatmaktadır [39]. Tekrarlayan vazooklüzyon endotel duvarında hasara neden olmaktadır [40]. Ardından meydana gelen reperfüzyon ile buradaki doku hasarı daha da artmaktadır. Bu iskemi-reperfüzyon döngüsü ve hasarı, vasküler oksidansların aktivasyonu ile oksidatif ve inflamatuvar strese neden olmaktadır [39]. Sonuç olarak kronik inflamatuvar yanıt açığa çıkmaktadır [40]. Tetikleyici inflamatuvar faktörlere ek olarak, yüksek HbS polimeri içeriğine sahip rijit ve deforme eritrositlerin neden olduğu prekapiller obstrüksiyon, mikrovasküler vazooklüzyona katkıda bulunmaktadır [39]. Mikrodolaşımda eritrositlerin ve lökositlerin tutulması sonucu oluşan vasküler obstrüksiyonun ötesinde, akut ve kronik doku iskemisi, doku enfarktüsü ve vazooklüzif ağrı krizleri meydana gelmektedir [31]. Vazooklüzyon; akut ağrılı atakların, ağrı krizlerinin, kemik, akciğer, beyin, böbrek ve dalak gibi iç organların etkilenmesi sonucu görülen uzun dönem komplikasyonların altında yatan temel mekanizmalardan biridir [41].

Hemolitik anemi

HbS polimerizasyonu ile ilişkili bir patofizyolojik süreçtir [31]. Bu patofizyolojik süreç inflamasyon, platelet aktivasyonu, eritrositlerin vasküler endotele adezyonunun artması ve anormal nitrik oksit metabolizması ile sonuçlanmaktadır [42]. Eritrositlerin oraklaşması retiküloendotelyal sistem tarafından etkilenen hücrelerin erken temizlenmesine, yüzeyel adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonuna ve yapısal membran hasarına neden olmaktadır. Orak hücreler damar içinden geçerken hasarlanarak hemolize uğramaktadır ve intravasküler orak hücre hemolizi tablosu, hemolitik anemi ile sonuçlanmaktadır [43].

Hemolitik anemi, oksihemoglobin desatürasyonu ve hipoksinin kronik hale gelmesine neden olmaktadır [44]. İntravasküler hemoliz sırasında serbest hemoglobinler dolaşıma salınmaktadır. Serbest plazma hemoglobin, güçlü bir nitrik oksit süpürücü olan hidroksil ve süperoksit radikal gibi reaktif oksijen türlerini üretmektedir [45]. Normalde endotel tarafından üretilen ve bazal dilatatör tonusu regüle eden nitrit oksit [46], hemoliz sırasında serbest hemoglobinlerin plazmaya salınımı sonucunda güçlü şekilde inhibe edilmektedir ve endotelyal hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır [45]. Bu mekanizma sonucunda vazodilatasyonun ve dolaşım gücünün azalması, daha büyük damarlar da dahil olmak üzere vasküler hasara ve oklüzyona katkıda bulunmakta [47], doku iskemisi ve ağırlı krizler görülmekte, ciddi ve yaşamı tehdit edici sonuçlar meydana gelebilmektedir [48]. İntravasküler hemoliz ilerleyen dönemlerde ise endotelyal disfonksiyon, hücresel proliferasyon, akciğer parankim hasarı, kardiyopulmoner rezervde azalma, diastolik disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır [43].

2.1.6. Klinik bulgular

Orak Hücre Anemisi'nde klinik bulgular asemptomatik denilebilecek düzeyde hafif tablolardan yüksek mortalite oranlarına sahip şiddetli tablolara kadar değişebilen bir aralığa sahiptir [49]. Bu klinik bulgular genellikle doğumdan sonraki 3 aylık dönemin ardından HbF seviyesinin düşmesi ile birlikte görülmeye başlamaktadır [50]. Orak eritrositler, diğer birçok hücresel plazma faktörü ve anormal endotel etkileşimleri ile birlikte vazooklüzyona neden olmaktadır. Vazooklüzyon kaynaklı tekrarlanan iskemik ve inflamasyon, çok çeşitli akut ve kronik klinik bulgulara yol açmaktadır [5].

Akut klinik bulgular

Vazooklüzif kriz

Orak Hücre Anemisi'nde en yaygın ve karakteristik olarak görülen semptomudur. Hastaneye yatış ve acil servise başvuru nedenleri arasında en sık karşılaşılan komplikasyondur [31, 51]. Küçük çocuklarda adölesan ve genç yetişkinlere göre daha nadir olarak görülmektedir [31]. Vazooklüzif krizler, çocuklarda acil servise başvuru için majör nedendir [41]. Her bir vazooklüzif kriz birkaç gün kadar sürebilmektedir. Krizin frekansı bireyler arasında değişmekle birlikte, yılda ortalama 0-6 kez ya da daha fazla görülebilmektedir [52]. Ağrılı krizlerin ilk olarak gözleendiği dönem yaklaşık 5 aylık infantil dönemdir [53].

Orak Hücre Anemisi hastalarında vazooklüzif krizin en önemli patofizyolojik süreci vasküler yapıların etkilenimidir [51]. Vücudun tamamındaki mikrodamarların oklüzyon ve obstrüksiyon sürecine *vazooklüzif kriz* adı verilmektedir [41]. Hastalığın stabil olduğu fazda veya vazooklüzif kriz sırasında, yüksek seviyede inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle dokudaki oksijen tüketimi artmış durumdadır [54]. Dokulardaki yüksek oksijen tüketimi aynı zamanda mikrovasküler oksijenasyon seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma ise damar içinde eritrositlerin oraklaşmasını stimüle ederek [55] doku iskemisi meydana getirmektedir [56]. Herhangi bir fizyolojik stres durumu akut vazooklüzif kriz oluşma riskini arttırmaktadır [55].

Vazooklüzif krizin en önemli klinik belirtici şiddetli akut ağrıdır [41]. Yüksek hematokrit ve düşük HbF konsantrasyonu akut ağrı ile ilişkilidir [52]. Bu ağrılı epizotlar, kemik iliğinde nekroza neden olan mikrovasküler oklüzyonlar sonucunda meydana gelmektedir [41]. Vazooklüzyon ile oluşan doku hasarı, çok sayıda inflamatuvar mediatörün salınımına neden olarak ağrıyı tetiklemektedir ve ağrı algısını oluşturmaktadır [51]. Ağrı krizi herhangi bir uyaran olmadan da meydana gelmektedir. Hasta tarafından ağrı keskin, bıçak saplanma tarzında ve yoğun bir zonklama şeklinde tarif edilmektedir [6]. Ağrının en fazla hissedildiği yerler, femur gibi kemikler, kostalar, sternum, vertebralar ve pelvistir [41].

Hastayı güçten düşürecek kadar şiddetli ağrılar görülebilmektedir [6]. Hastaların yaşadıkları bu ağrı krizi deneyimi, ilaç arama davranışına ve ağrı kesici bağımlılığına

neden olabilmektedir. Vazooklüzif kriz geçiren hastalar, OHA’da görülen akut göğüs sendromu gibi diğer komplikasyonlar açısından da artmış risk altındadırlar [53].

Akut göğüs sendromu

Akut göğüs sendromu, pulmoner damarlarda görülen vazooklüzyon sonucunda göğüs ağrısı, ateş, takipne, hırıltılı solunum “wheezing”, öksürük semptomları ile karakterize olan ve akciğerde yeni bir infiltrat oluşturan, yetişkinlerde ölüme neden olabilen bir komplikasyondur [57]. Gelişmiş ülkelerde 2 yaştan üstünde OHA kaynaklı mortalitenin ve pediatrik yoğun bakım ünitesi yatışının en önemli, vazooklüzif krizi takiben hastaneye yatışın ise en sık görülen ikinci nedenidir [24, 58] Akut göğüs sendromu hastaların yaklaşık %50’sinde hastaneye yatıştan ortalama 2,5 gün sonra gelişmektedir ve yaklaşık %80’inde daha önceden en az bir kez vazooklüzif kriz geçirme öyküsü mevcuttur. Akut göğüs sendromu ortalama 10,5 gün hastane yatışına neden olmaktadır [59].

Klinik bulguları pnömoni ile benzerlik göstermektedir [24, 58]. Ani başlangıçlıdır. Öksürük, nefes darlığı, göğüs radyografisinde retraksiyon ve rallerin eşlik ettiği yeni bir infiltrat oluşumu gözlenmektedir. Çocuklarda etkilenim genellikle akciğerin üst-orta loblarındadır ve ateş 38,5 santigrad derece üzerinde seyretmektedir. Yetişkinlerde ise genellikle akciğerin birden fazla lobunda etkilenim söz konusudur ve ateş afebrildir. Akut göğüs sendromunda belirgin bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, Hb konsantrasyonundaki düşüş çok belirgindir. Sendromun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, vakaların üçte birinde bu durum enfeksiyon kökenlidir [59]. Çocuklarda akut göğüs sendromunun en yaygın etyolojisi viral, bakteriyel veya mikoplazmik enfeksiyon iken, kemik iliği embolisi, atelektazi veya pulmoner ödemden kaynaklı da bu sendrom görülebilmektedir. Akut göğüs sendromu geçiren OHA hastaları, kronik akciğer hastalıkları geliştirme açısından artmış risk altındadırlar ve uzun dönemde sağ kalım şansı azalmıştır [12]. Son evredeki akut göğüs sendromu hızlı bir progresyon göstererek respiratuar yetmezliğe ve sonucunda ölüme neden olabilmektedir [53].

İnme

En şiddetli ve erken görülen OHA komplikasyonlarından biri serebrovasküler hastalıklardır [60]. İnme, OHA’da yüksek derecede morbidite ve mortalite etkisine sahiptir

[61]. 20 yaşından küçük olan OHA hastalarında belirgin bir semptomu olan inme insidansı %11 [62] ve sessiz serebral infarkt insidansı ise yaklaşık %30 olarak belirlenmiştir [63]. Bu hastalarda tabloya nörolojik defisitler eşlik etmektedir [60].

İskemik inme, anemi ve akut göğüs sendromu nedeni ile görülebilmekte iken; hemorajik inme subaraknoid alanda kanamaya neden olan serebral anevrizmalar gibi birtakım anatomik anomaliler ya da moya moya sendromu gibi anormal paternde serebral vaskülarizasyonlar nedeni ile oluşmaktadır [64, 65]. Çocukluk çağında inme tablosu primer olarak iskemi ve enfarktüs sonucunda oluşmaktadır. Serebral hemorajlar ise yetişkinlerde daha fazla görülmektedir [60].

Akut semptomlar ve fokal defisitlerin eşlik ettiği inmeler az sayıda hastada görülmektedir. Çocukların büyük bir kısmında görülen ve lokalize edilemeyen iskemik beyin hasarları ise *sessiz inmeler* olarak adlandırılmaktadır [66]. Belirgin bir semptomu olan inme veya sessiz inme tabloları bu hastalarda ilerleyen dönemlerde nörokognitif bozukluklara, duyuşsal ve motor defisitlere yol açabilmektedir [67].

Priapizm

Genellikle adölesan bireyleri etkileyen ancak küçük çocuklarda da görülebilen, penisin ağrılı ereksiyonudur [68]. Orak Hücre Anemisi tanılı erkek hastaların %35'inde görülmektedir [69]. Hasta bu konuda utandığı ya da bunun OHA nedeniyle olduğunun farkına varmadığı için kliniğe başvurmaz. Uzun süreli ereksiyonlar penil dokuda hasarlar oluşturabilmektedir [68] ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir [69].

Abdominal kriz

Mikrovasküler oklüzyon sonucunda intestinal motilitede azalma ve bununla birlikte ağrılı abdominal krizler görülebilmektedir [41].

Daktilit

Tipik olarak 6 ay-7 yaş arasındaki çocuklarda görülen, ancak daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabilen bir bulgudur. El-ayak sendromu olarak da bilinmektedir. Mikroinfarktüs

tablosunun ardından ekstremitelerin distalinde unilateral/bilateral ağrı, ısı artışı ve eritematöz şişlik ile karakterizedir. Hastada ateş ve lökosit sayısında artış görülmektedir [70].

Akut splenik sekestrasyon

Akut splenik sekestrasyon, OHA'da yaşamı ciddi seviyede tehdit eden komplikasyonlardan biridir [68]. Yaşamın ilk dekatında mortalite nedenleri arasında enfeksiyonu takiben ikinci sırada yer almaktadır. Akut splenik sekestrasyon nedeniyle gelişen mortalite oranı %15-44 arasındadır [71]. Akut splenik sekestrasyonun çocuklarda görülme insidansı 2 yaşına kadar %7-30 arasında değişirken, küçük çocuklarda insidans daha yüksektir [71, 72].

Dalak, vücuttaki toplam kan volümünün dakikada %3-5'ini almaktadır. Dalak içerisindeki kan dolaşımı sırasında vasküler yapılar orak hücreler nedeniyle oklüze olabilmektedir ve bunun sonucunda dalakta bir kan havuzu oluşmaktadır. Kanın sekestre olması ile birlikte, dolaşımdaki kan volümünde düşüş gerçekleşmektedir ve bu durum tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilmektedir. Genellikle 2 yaş altındaki çocuklar en riskli yaş grubunu oluşturmaktadır. Otoinfarktüs bu yaştan sonra dereceli olarak artmaktadır ve bu nedenle splenomegali tablosu görülmektedir [68].

Splenik sekestrasyon krizi akut ya da kronik seyredebilmektedir. Akut krizlerde bu sekestrasyonun hızla meydana gelmesiyle abdominal ağrı, abdominal distansiyon, solukluk, letarji, güçsüzlük, dispne ve kalp hızında artış görülmektedir [73]. Akut splenik sekestrasyon öncesinde genellikle bir enfeksiyon söz konusudur ve splenomegali tablosu önemli bir noktaya ulaşmaktadır. Orak Hücre Anemisi bulgularının stabil olduğu durumdakine göre Hb düzeyi 2 g/dL daha düşüktür, platelet değerleri genellikle düşüktür ve vücudun bunu kompanse edebilmesi için retikülosit seviyesi yükselmektedir [68]. Kronik splenik sekestrasyonda (hipersplenizm) başlangıç kademeli olmakla birlikte, bunu akut bir sekestrasyon krizi takip edebilmektedir [71].

Hepatik sekestrasyon krizi

Hepatik sekestrasyon, vazooklüzif kriz sırasında karaciğerde orak hücre birikimi sonucunda meydana gelmektedir. Bu durum splenik sekestrasyon ile benzerlik

göstermektedir [74]. Klinik bulguları; sağ üst kadranda ağrı, ateş ve sarılıktır [75]. Karaciğerde biriken eritrositlerin volümüne bağlı olarak karaciğer boyutunda önemli ve hızlı bir artış vardır. Akut hepatomegali, hızlı retikülosit yanıtı ile şiddetli anemiye [74] ve hipovolemik şoka yol açabilmektedir [76].

Aplastik kriz

Parvovirüs B19, kemik iliğindeki eritrosit öncüllerini enfekte ederek [77] eritrosit üretiminin bozulmasına neden olmaktadır ve Hb seviyesi düşerek akut anemi ile sonuçlanmaktadır. Bulgular akut splenik sekestrasyon tablosuna benzemektedir [68]. Yorgunluk, solukluk, letarji ve dispne ile karakterize olup, viral semptomlar, ateşli abdominal ağrı, baş ağrısı ve splenomegali görülebilmektedir [7, 68]. Kriz şiddetli ise hipovolemik şok tablosu oluşabilmektedir [7].

Tam kan sayımı ve retikülosit sayısı tanıyı koymada anahtardır. Hastalar başlangıçta Hb ve retikülositopenide belirgin bir düşüş göstermektedir [7]. Parvovirüs B19 nedeniyle kanda İmmünoglobulin (Ig) M'ye rastlanmaktadır [68]. Hastalar kendiliğinden iyileşebilmektedir, ancak şiddetli vakaların yönetiminde ve kriz sırasındaki Hb değerinin klinik açıdan stabil durumda tespit edilen Hb değerinin altına düşmesi durumunda basit kan transfüzyonu gerekebilmektedir [7].

Kronik klinik bulgular

Tekrarlayan vazooklüzyon, enfarktüs ve kronik hemolitik anemiler nedeniyle oluşan kronik organ hasarlarının patogenezi hakkında literatürde, akut komplikasyonlara göre daha az bilgi mevcuttur. Çoklu organ disfonksiyonları yaşam kalitesinde azalma ve yaşam süresinde kısaltmaya neden olmaktadır. Orak Hücre Anemisi tanılı çoğu yetişkin hastada görülen morbidite ve mortalite faktörleri, genellikle yaşamın üçüncü dekatında kronik organ komplikasyonları nedeniyle meydana gelmektedir [5].

Büyüme ve gelişim geriliği

Orak Hücre Anemisi tanılı pediatrik hastalarda malnutrisyon, hipogonadizm, büyüme ve gelişim gerilikleri sıklıkla görülmektedir [78, 79]. Gonadal yetmezlik, tiroit hastalıkları ve kemik metabolizması ile ilgili bulgular, özellikle yetişkin OHA hastalarında endokrin

organ disfonksiyonlarına işaret etmektedir [31, 78, 79]. Bu hastalarda kronik inflamasyon ve kemik iliğinde görülen hipermetabolizmanın aynı zamanda büyüme retardasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [80, 81]. Büyüme geriliği OHA hastalarında en sık karşılaşılan endokrin bozukluktur [82]. Tüm yaş gruplarındaki OHA çocuk ve adölesan hastalarda büyüme ve gelişim paternleri değişiklikler göstermektedir. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda toplam enerji tüketimi ile hastanede kalış süresinin fazla olması ve Hb sirkülasyonunun zayıf olması nedeni ile boy, vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi tipik gelişen yaşlıtlarına göre belirgin bir şekilde düşüktür [82, 83]. Diğer kronik hastalıklarda da olduğu gibi malnutrisyon, OHA tanılı çocuklarda büyüme ve gelişimi olumsuz yönde etkileyen bir faktördür [8].

İskelet sistemi problemleri

Osteoporoz: Orak Hücre Anemisi tanılı hastalar D vitamini seviyesinin düşük olması ve kemik mineral dansitesinin azalmasına bağlı olarak osteoporoza yatkınlık göstermektedir [84]. Bu durumun kemikteki kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kemikteki iskemik durumlar sırasında salınan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) ve İnterlökin (IL)-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile kemik rezorbsiyonunda artış gözlenebilmektedir [85, 86]. Bu durum özellikle vertebralarda korteks kısımlarının incelmesine ve genel osteoporoza neden olmaktadır.

Kan desteği vertebral uç plakların santral bölgesine vertebral arterin uzun dallarından sağlanırken, periferik bölgeye kısa perforan damarlar ile sağlanmaktadır. Daha uzun bitişli arteriyel damarlar vazooklüzyon ve destrüktif olay sergilemeye daha hassastır. Bunun sonucunda santral alanların hasarlanması ile vertebral değişimler meydana gelirken, vertebral uç plakların periferine kan desteğinin devam etmesi sonucunda periferik alanlar korunmaktadır. Vertebral gövde, araya giren diskin bitişik vertebral uç plaktaki etkisine bağlı olarak bikonkav veya balık ağzı şeklinde görülmektedir [70].

Orak Hücre Anemisi hastalarında tromboz veya tekrarlayan enfarktüsler, patolojik fraktürlere eğilimli zayıf ve nekrotik alanların doğmasına yol açmaktadır. Osteoporotik kemik normal fizyolojik streslere dayanamadığı için patolojik fraktürlere de eğilimlidir. Vertebralarda görülen bu fraktürler osteoporozun en yaygın sekelidir [70].

Avasküler nekroz: Orak Hücre Anemisi tanılı hastaların yaklaşık olarak %10'unda görülen bir bulgudur [53]. Kemiklerde avasküler nekroz (AVN) 9 yaşından itibaren görülmeye başlasa da, 11-15 yaşları arasında daha belirgin hale gelmekte ve şiddetlenmektedir. Femur başı AVN hasarının en sık görüldüğü yerdir. Humerus başında, femur kondillerinde, talusta ve lumbal omurgada da AVN hasarlarına rastlanabilmektedir [87]. Orak Hücre Anemisi'nde görülen AVN diğer hastalıklarda görülen AVN tablosundan farklıdır. Orak Hücre Anemisi'nde uzun kemiğin tüm epifizi etkilenirken, diğer hastalıklarda genellikle ağırlık taşıyan odak bölge etkilenmektedir [88, 89].

İlk etkilenim çoğunlukla kollateral dolaşımın minimal olduğu subkondral bölgelerde oluşmaktadır. Üstündeki artiküler kartilaj sinoviyal sıvıdan beslendiği için, hastalığın erken evrelerinde genellikle canlı kalmaktadır. Subkondral enfarktüs ilerledikçe nekrotik süngerimsi kemik çökmektedir ve eklem harabiyeti ile kemik yıkımına yol açan mikro kırıklar gelişmektedir [89]. Bu yıkımın nedeni; yetersiz kan desteği nedeniyle uzun kemiklerdeki artiküler yüzeylerin enfarktüsü ve doku ölümüdür [53]. Bu yıkım çoğunlukla ağırlık aktarımının en fazla olduğu proksimal femurun anterior süperior kısmını etkilemektedir [90].

Avasküler nekrozun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İntravasküler koagülasyon, dokudaki hücre yoğunluğunda artış ve kemik hiperplazisinin ardından mikrovasküler oklüzyon görülmesi, yağ embolisi, intraosseöz stres ve immünolojik faktörlerin AVN üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Kalçadaki AVN'nin en yaygın bulguları ağrı, hareketlerde limitasyon ve yürüyüş bozukluklarıdır [31]. Kronik eklem ağrısı (özellikle femur başında ağırlık taşıma ile nükseden ağrı) ve etkilenen eklem hareket açıklığında progresif bir azalma görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu 5 yıl içinde femur veya humerus başının çökmesi ile birlikte kalıcı özüre (azalmış mobilite, anormal yürüyüş, ekstremitte uzunluk farklılıkları gibi) sahip olmaktadır [91]. AVN çocukluk döneminden itibaren geliştiği takdirde erken dönemde proksimal femoral deformiteye ve büyüme bozukluğuna neden olmaktadır. Bu durum kısa femur boynu, koksa magna, koksa plana ve ekstremitte uzunluk farkları ile sonuçlanabilmektedir [88].

Osteomyelit: Hastaların %12'sini etkilemektedir. Salmonella ve diğer gram negatif bakteri türleri OHA'da osteomyelit en yaygın görülen nedenleridir. Splenik enfarktüse bağlı olarak enfeksiyonlar ile savaşma yeteneğinin bozulması ve kemiğe kan akışının azalması

osteomyelit gelişimine katkıda bulunmaktadır [91]. Osteomyelit OHA tanılı hastalarda sıklıkla femur, tibia veya humerusun diafizini etkilerken, OHA tanısı olmayan hastalarda metafiz etkilenimi daha yaygın olarak görülmektedir [9].

İskelet immatüritesi: Büyüme anormallikleri OHA tanılı çocuklarda görülen primer ortopedik problemlerden biridir. Bu anormallikler birçok patolojik temele dayanmaktadır. Kemik iliği hiperplazisi iskemiye yol açmaktadır ve süreç “H” harfine benzeyen kule şeklinde vertebraların oluşması ile sonuçlanmaktadır. Lokal anoksik olaylar epifizin erken kapanmasına, ekstremitelerdeki uzun kemiklerin bozulmasına ve bu kemiklerin asimetrik olarak büyümesine neden olabilmektedir. İskelet sistemindeki immatüritenin devamında gelen büyüme geriliği ve açısal deformiteler bu hastalarda sıklıkla görülmektedir [70].

Pulmoner sistem problemleri

Orak Hücre Anemisi’nde en çok etkilenen organlardan biri akciğerdir [92]. Yetişkinlerin yaklaşık olarak %90’ında pulmoner fonksiyonlarda anormallik görülmektedir [93]. hastalarında restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları görülebilmektedir. Obstrüktif hastalıklar genellikle erken çocukluk çağından başlamak üzere [94], restriktif hastalıklar ise sürecin kronikleşmesi ile birlikte, çocuklukta yetişkinliğe geçiş ve yetişkinlikte artan yaş ile birlikte seyretmektedir [93]. Astım, OHA’da sıklıkla görülen bir komorbidite nedeni olmakla birlikte, akut göğüs sendromu gibi mortalite nedenlerini tetikleyerek morbiditeyi daha da arttırmaktadır. Hastalarda kronik pulmoner semptomlar arasında yer alan diğer bulgular ise uyku apne sendromu, solunum fonksiyon parametrelerinin değişimi ve pulmoner hipertansiyondur [10, 92].

Pulmoner hipertansiyon OHA hastalarında şiddetli düzeyde pulmoner morbiditeye neden olmaktadır [92]. Kronik hemoliz sonucu görülmektedir. OHA tanılı hastaların %30’unu etkilerken, mortalite oranı yaklaşık %40’tır. Genellikle yetişkinlerde görüldüğü bilinmesine rağmen, pediatrik popülasyonda da önemli bir problem haline gelmiştir [95].

Kardiyovasküler sistem problemleri

Orak Hücre Anemisi hastalarında yaşam süresinin uzaması ile birlikte kardiyovasküler komplikasyonlarda artış görülmeye başlamıştır [96]. Orak Hücre Anemisi, şiddetli

aneminin etkisi ile hem sistemik hem pulmoner dolaşımda diastolik basınçta azalmaya, sistolik basınç, “stroke” volüm ve vasküler dirençte artışa neden olmaktadır [97]. Yüksek sistolik sistemik kan basınçları; pulmoner hipertansiyon, hipoksemi, diastolik kalp disfonksiyonu, kronik böbrek hasarı, sessiz infarkt ve inme gelişimi için birer risk faktörüdür [60, 63, 97, 98]. Anemi tek başına kardiyovasküler sistem için büyük bir stres olup, kardiyak “output”ta kronik artış, ventriküler boşluk genişlemesi ve ventriküler duvar stresine yol açmaktadır [99, 100]. Mikrodolaşımda obstrüksiyona sekonder olarak kardiyomegali, göğüs hiperreaktivitesi ve kalp üfürümleri görülmektedir. Kardiyak demir yüklenmesi, OHA hastalarında varsayılan ancak kanıtlanamamış bir mekanizmadır. Nadiren görülen kalp yetmezliği ise ileri yaşlarda sistemik hipertansiyon ve böbrek yetmezliği varlığı ile ilişkilidir [98].

Hepatik sistem problemleri

Orak Hücre Anemisi hastalarında sessiz ve tekrarlı mikrovasküler oklüzyonların yaşam boyu meydana gelmesi sonucunda karaciğer fibrozisi görülebilmektedir. Karaciğer fibrozisi, hemosideroz ve hepatite bağlı olarak kronik karaciğer hastalığı gelişebilmektedir. Genç hastaların %18’inde siroz görülmekle birlikte, vakaların %11’inde siroz tablosu ölümle sonuçlanmaktadır [101, 102]. Hastaların yaşam süresinin artması ile birlikte demir birikimi önemli bir konu haline gelmiştir. Kan transfüzyonu yolu ile demirin karaciğerde birikimi, yoğun eritropoez sonucunda gastrointestinal sistemde emilim artışı ve süregelen hemoliz sonucunda demirin sistemde birikiminden dolayı meydana gelmektedir. Bu demir, Kupffer hücreleri dahil olmak üzere retiküloendotelyal sistemde depo edilmektedir [103].

Retinopati

Orak hücre retinopatisi, OHA nedeniyle retinadaki vasküler değişimler ve problemler sonucunda oluşmaktadır [104]. Hipoksiye bağlı olarak meydana gelen orak şekilli eritrositler, periferik retina veya makulada birtakım vazooklüzif komplikasyonlara neden olmaktadır [105]. Tüm oküler ve orbital yapılar mikrovasküler oklüzyondan etkilenebilmektedir [106]. Retinal iskemiye bağlı sekonder anjiyogenez, proliferatif orak hücre retinopatisi olarak adlandırılan periferik neovaskülarizasyona neden olabilmektedir [104, 105]. Görme kaybının majör nedeni proliferatif orak hücre retinopatidir [106].

Sensorinöral işitme kaybı

Orak Hücre Anemisi tedavisine ve organ hasarına bağlı olarak gelişen işitme kaybı, eritrositlerin oraklaşması, korti organının hipoksisi veya enfarktüsü nedeniyle meydana gelmektedir [107]. Korti organı hipoksiye ve enfarktüse duyarlıdır; çünkü, kulaktaki endolenfin iyon dengesini sağlamak için yüksek düzeyde metabolik bir ihtiyaç söz konusudur [108]. Hipoksi ve enfarktüse bağlı işitme kaybı yüksek frekanslı işitmeyi daha çok etkilemektedir [109].

Bacak ülserleri

Bacak ülserleri, OHA'da görülen yaygın komplikasyonlardan biridir. Çok ağrılıdır, iyileşmesi zordur ve hastanın yaşam kalitesini ciddi düzeyde olumsuz etkilemektedir [110]. Genellikle 10 yaş öncesinde görülmemektedir. 10-19 yaşları arasında insidansı %3, 20 yaş sonrasında ise %14,5-19'dur [111]. Subkutanöz yağ dokunun az olduğu, ince cilt yapısına sahip olan ve kan akımının azaldığı bölgeler bacak ülserlerinin olduğu yerlerdir [112]. Kronik ülserlerin patogenezi; orak hücrelerde yoğunlaşmanın yol açtığı mekanik obstrüksiyon, venöz yetmezlik, bakteriyel enfeksiyonlar, aşırı düzeyde vazokonstrüksiyon, anormal otonomik kontrol, in-situ tromboz, oksijen taşıma kapasitesindeki azalma ile seyreden anemi ve nitrik oksitten yararlanımın azalması sonucunda görülen endotel disfonksiyon mekanizmaları ile açıklanmaktadır [113].

Renal disfonksiyonlar

Orak Hücre Anemisi'nde erken yaşlardan itibaren görülebilen ilk semptomlardan biridir [114]. On üçüncü aydan itibaren glomerüler hiperfiltrasyon ile açığa çıkmaktadır [115] ve süreç ilerledikçe böbrek yetmezliği tablosu oluşmaktadır [114]. Kronik renal hastalıklar yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Yaşlı OHA popülasyonunun en az %25'inde kronik böbrek hastalığı görülmekle birlikte, ölümlerin yarısı bu nedenle meydana gelmektedir [116].

Parsiyel oksijen basıncının ve pH'ın düşük, osmolaritenin yüksek olması sonucunda eritrositte meydana gelen dehidrasyon, HbS'nin renal medullada polimerize olma yatkınlığında artış ile sonuçlanmaktadır. Polimerizasyon sonucunda görülen vazooklüzyon,

papiller nekroz ile renal enfarktüse, fokal segmental glomeruloskleroz ile medullar fibrozise neden olmaktadır. Anemi ve prostoglandinlere karşı artan duyarlılık ile ilişkili olarak glomerüler hiperfiltrasyon ve tübüler disfonksiyon da meydana gelmektedir [117]. Tekrarlayan orak hücre atakları istemik hasar ve mikroinfarktüsle neden olmaktadır ve renal medullanın vasküler yapısını olumsuz yönde etkilemektedir [118]. Bu vazooklüzyon ve mikroinfarktüs, değişken üriner konsantrasyon, hematüri ve hiperfiltrasyon gibi OHA ile ilişkili böbrek hastalıklarına neden olmaktadır [119, 120].

Merkezi sinir sistemi problemleri

Çocuklarda geniş ve orta büyüklükteki serebral arterlerde yeniden şekillenme, intimal medial hipertrofi, damar lümeninde daralma ve serebrum kıvrımlarında artma görülmektedir [121]. Beyin gelişimi sırasında gerekli yüksek metabolik ihtiyaçları karşılayabilmek için, bu anatomik farklılıklara dinlenmedeki serebral kan akışı ve oksijenin ayrılmasında artış eşlik etmektedir [122, 123]. Çocuklarda görülen şiddetli akut anemi veya akut göğüs sendromu gibi akut stres durumlarında serebrumdaki vasküler yapıların anatomisi, akut bölgesel iskemiye uyum sağlayacak fonksiyonel rezerve sahip değildir. Bu patolojik süreç yalnızca MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile belirlenebilen subklinik sessiz infarktlardan, önemli nörolojik sekeller bırakabilen inme tablosuna kadar değişim gösterebilmektedir [63].

Orak Hücre Anemisi hastalarında görülen infarktlar nörokognitif bozukluklara, duysal ve motor defisitlere neden olabilmektedir [67]. İnfantil dönemde nörogelişimsel defisitler görülebilmektedir [66]. Serebrovasküler hastalık ve/veya parenkimal serebral anormallik olmasa da, nörolojik olarak sağlıklı kabul edilen çocuk ve yetişkin OHA hastalarında nörokognitif disfonksiyon [124, 125], progresif kognitif gerileme ve beyin gelişiminde bozukluklar görülebilmektedir [66]. Orak hücre hastalığı olan infantlarda yapılan kognitif ve motor nörogelişimsel değerlendirmelerde, infantların yaklaşık %20'sinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir [126]. Entellektüel yetenek, yürütücü işlev yeteneği ve görsel-uzaysal hafıza etkilenmeye en yatkın olan kognitif alanlardır [127]. Santral sinir sisteminde görülen sessiz infarktlar çocuklarda gelişimsel gecikme ve okul performansında azalma ile; yetişkinlerde ise iş ve sosyal yaşamlarındaki rollerinde etkilenim ile kendini gösterebilmektedir [53].

Serebrovasküler rezervde görülen bozukluklar ile nöronlara yeterli miktarda ve zamanında kan akışı olmaması nöronal hücre atrofisi ile sonuçlanmaktadır [128, 129]. Tüm bu mekanizmalar kortikal incelmeye neden olmaktadır [11, 128, 129]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada Frontal, Temporal ve Parietal loblarda kortikal gri madde volümünde azalma sonucunda zeka kat sayısı seviyesinde azalma görüldüğü [130], başka bir çalışmada ise yaş olarak daha büyük çocuklarda her iki hemisferin posteromedial yüzeylerinde kortikal incelme olduğu belirtilmiştir [131]. Özellikle Hipokampus gibi subkortikal yapılar hipoksiye karşı hassastır [132]. Sessiz serebral infarkt bulgusu gösteren çocuklarda Frontal ve Parietal lobların medial duvarı boyunca gri maddenin yoğunluğu azalmıştır. Bu azalma, infarkt bulgusu görülmeyen hastalarda da minimal düzeyde oluşmuştur. İnfarkt olan ya da olmayan çocuklarda görülen gri ve beyaz madde dansitesindeki azalma, devam eden nöronal ve aksonal kaybın belirtisi olarak değerlendirilmiştir [133].

Enfeksiyonlar

Orak Hücre Anemisi tanılı hastalarda en sık görülen morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması ve makrofajların fagositoz yeteneğindeki bozukluklar OHA tanılı hastalarda enfeksiyonun artış nedenlerini oluşturmaktadır [134]. Dalak fonksiyonunun azalması ya da yokluğundan dolayı OHA hastaları bakteriyel enfeksiyon riskine yüksek düzeyde açıktır [33]. Hastalar yaklaşık olarak 3 aylıkken HbF seviyeleri düşmeye başladıkça eritrositlerde oraklaşma açığa çıkmaktadır ve OHA tanılı infantlarda splenik bozukluklar gelişmektedir [53]. Fonksiyonel aspleni nedeniyle hastalar Streptococcus Pneumoniae ve Haemophilus Influenza Tip-b gibi kapsüllü organizmalardan kaynaklanan ve yaşamı tehdit eden pnömoni, sepsis, menenjit gibi hastalıklara yakalanma açısından yüksek risk altında kalmaktadırlar [135].

2.1.7. Orak hücre taşıyıcılarında klinik

Orak hücre taşıyıcısı olan çocuklar sağlıklı yaşlıtlarına göre akut otitis media, akut respiratuar enfeksiyonlar, pnömoni ve influenza geçirme açısından risk altındadır. Bu çocuklar normal Hb taşıyan çocuklara göre daha çok komplikasyona sahiptir. Bu nedenle orak hücre taşıyıcısı olan çocuklarda da rutin kontrollerin aralıklarla yapılması önerilmektedir [136].

2.1.8. Tanı

Orak Hücre Anemisi olan bir bebekte normal koşullarda, doğduktan birkaç ay sonra HbF'den HbA ve HbS'ye geçiş gözlenmektedir [137]. Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF oranı düştükçe OHA'nın klinik bulguları ortaya çıkmaya başlamaktadır. Yaklaşık olarak üçüncü ayın sonunda periferik yaymada orak şeklini almış hücreler belirmektedir ve dördüncü ayda hemolitik anemi ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde yapılan Hb elektroforezi, oraklaşma testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilmektedir [50]. Hastalık şüphesi olduğunda ya da prenatal tanı konulmak istendiği durumlarda 10. gestasyonel haftadan önce amniyosentezle alınan fibroblastlar ya da koryon villus biyopsisi ile mutasyon analizi bakılarak tanı konulabilmektedir [138].

2.1.9. Tedavi

Analjezik tedavi

Vazooklüzif krize sekonder olarak oluşan OHA'ya bağlı ağrının yönetiminde opiat türevi analjeziklerin altın standart olduğu düşünülmektedir [7].

Kan transfüzyonu

Kan transfüzyonu eritrositlerin ferez ya da manuel olarak sağlıklı eritrositlerle değiştirildiği basit transfüzyonlar veya kan değişimi şeklinde gerçekleştirilmektedir. Kan değişiminin hedefi; HbS oranını %30'un altına düşürerek inme ve sessiz infarktları önlemektir [139]. Kan akışını düzenlemek ve oksijen taşıma kapasitesinde artış sağlamak amacıyla akut olayların yönetimi için gerçekleştirilen transfüzyonlar basit transfüzyonlar, oraklaşmış rijit eritrositlerin normal sağlıklı hücrelerle değişimini sağlayarak orak eritrositlerin suprese edilmesi ve uzun dönem komplikasyonların oluşmasını önlemek için yapılan aylık basit transfüzyonlar ya da kan değişimleri ise kronik transfüzyonlardır [5].

Transfüzyon sonucunda serebral kan akış hızı düşerek endotelyal hasarı ve serebral vasküler oklüzyonu azaltmaktadır. Tekrarlayan inme tablosunun önlenmesi için kan transfüzyonunun önemli olduğu ve uzun dönem kan transfüzyonu yapılmayan çocukların yaklaşık %10'unda inme nedeniyle etkilenim olduğu belirtilmiştir [140]. Ancak, tekrarlı kronik transfüzyonlar ve kan değişimleri karaciğer, kalp, hipofiz bezi, pankreas gibi

organlarda demir birikimi ve demir depolanmasına neden olarak son-organ hasarı ile sonuçlanabilmektedir [141].

Yetişkin OHA hastalarının yaklaşık %10'unda ölüm nedeni demir toksisitesinin neden olduğu komplikasyonlardır [142]. Bu durumdan dolayı kan transfüzyonunun vazooklüzif kriz oluşturma süresini geciktirmeyi sağlamasına rağmen, yalnızca yaşamı tehdit eden akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon, aplastik kriz ve serebral infarktüs gibi komplikasyonların tedavisinde uygulanmasının daha doğru olduğu kabul edilmektedir. Uzun süreli transfüzyon tedavisi almış veya alacak olan hastalar için demir şelasyon tedavisine başlanması ve hastaların erken dönemde demir yüklenmesi açısından kontrol altında tutulması önerilmektedir [141].

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), OHA'nın kesin çözüm sağlayan tek tedavi yöntemidir [143]. HKHT, insan lökosit antijeni "Human leukocyte antigen (HLA)" uyumlu kardeşleri olan çocuklarda en güvenilir yöntemdir. HKHT yalnızca ciddi komplikasyonlara sahip ve çoğunlukla serebrovasküler hastalığı olan çocuklarda dikkate alınmaktadır. HKHT sonrası yaklaşık olarak sağkalım oranı %92-94, olaysız sağkalım oranı %82-86 ve transplantasyona bağlı mortalite ya da greft reddi oranı ise %10'dur [144]. HKHT'nin endikasyonları arasında 16 yaşından küçük olmak, inme veya santral sinir sistemi bulgularının 24 saatten fazla devam etmesi, tekrarlayan akut göğüs sendromu, ağrılı vazooklüzif krizler veya priapizm varlığı, serebral MRG ve anjiyografi bulguları ile birlikte nöropsikolojik fonksiyonlarda azalma, evre I-II akciğer hastalığı ve orak hücre nefropatisi (Glomerüler filtrasyon hızı < %30-50) sayılabilir [145].

HKHT ağrılı vazooklüzif kriz, akut göğüs sendromu, inme ve serebrovasküler hastalık gibi hastalıkla ilişkili klinik komplikasyonların gelişmesini önlemede etkilidir [146, 147]. Başarılı bir uygulama olmasına rağmen hastaların yalnızca %10-20 kadarının etkilenmemiş kardeş donörlere sahip olması, uzun dönemde görülebilecek toksisiteler, infertilite ile ilgili endişeler ve transplantasyon ile ilişkili mortalite nedeniyle kısıtlı olarak uygulanmaktadır [148]. Bu tedavi yöntemi birçok morbidite (infertilite, gonadal yetmezlik, "graft-versus-host" hastalığı) ve mortalite etkenine yol açsa da, yüksek riskli hastalarda yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri net bir şekilde ifade edilmiştir [149].

Hidroksiüre

Pediyatrik ve yetişkin OHA tedavisinde kullanılan tek onaylı farmakolojik tedavi yöntemidir. Hidroksiüre tedavisinde primer mekanizma HbF konsantrasyonunu arttırmaktır [150]. HbF, HbS polimerizasyonunu inhibe ederek orak hücrelerin neden olduğu klinik komplikasyonların ve klinik seyrin şiddetini azaltmaktadır [151]. Dolaşımdaki lökosit ile retikülosit sayılarını ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak vasküler oklüzyonu azaltmayı hedeflemektedir [150]. Eritrositlerin su içeriğini arttırarak hücrelerin daha az deforme olmasını ve endotele adezyonun azaltılmasını sağlamaktadır [41, 95]. Yapılan çalışmalar hidroksiürenin yetişkinlerde vazooklüzif ağrı krizi sayısı ve akut göğüs sendromu sıklığını, hepatik sekestrasyon ve priapizm gibi sorunları, kan transfüzyon ihtiyacını, hastaneye yatış süresini ve OHA ile ilişkili komplikasyonlardan doğan mortalite oranını %40'a kadar azalttığını belirtmiştir [95].

2.1.10. Prognoz

Orak Hücre Anemisi, semptomların hiç görülmediğı ya da çok şiddetli seyrettiğı geniş bir yelpazeye sahiptir. Yaşamın ilk yıllarından itibaren tüm yaşam boyu etkinliğini göstermektedir. Yüksek düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır [152]. Semptomlar genellikle hemolitik anemi ile gözlenmektedir ve şiddetli ağrılı ataklarla seyretmektedir. Bakteriyel sepsis, splenik sekestrasyon, akut göğüs sendromu ve kronik organ hasarları gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ile sonuçlanmaktadır. Tüm komplikasyonların ana mekanizması, doku hasarına ve organ disfonksiyonuna yol açan intermittant vasküler oklüzyonlar ve kronik hemolizdir. Orak Hücre Anemisi hastalığının tedavisinde görülen olumlu değişimler ile sağ kalım yüzdesinde artış ve kronik hasarların görülme oranında azalma sağlanmıştır [153].

2.1.11. Mortalite

Orak Hücre Anemisi'nden kaynaklı mortalite oranları dünya çapında erken tanı, bakıma daha fazla erişim, bakım verenin eğitim düzeyi ve hastalığın daha iyi yönetimine bağlı olarak değişim ve büyük farklılıklar gösterebilmektedir [23]. Amerika Birleşik Devletleri'nde OHA tanılı hastaların yaşam beklentisi erkekler için 42, kadınlar için 48 yaştır. Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların %93,9'u yetişkinlik döneminde hayatta

kalabilmektedir [24]. Gelişmemiş ülkelerde yaşayan OHA hastalarının tahmin edilen yaşam süresi ise 39 yıldır [154]. Orak Hücre Anemisi gibi majör hemoglobinopatileri olan çocukların, yüksek düzeyde imkanlara sahip ülkelere yaşama şansı daha yüksektir ve ölüm oranları düşük gelirli ülkelere göre daha düşüktür [23].

2.2. Orak Hücre Anemisi'nde Fizyoterapi Değerlendirme Yöntemleri

Orak Hücre Anemisi'nin sistemik bir hastalık olması nedeniyle hastaların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Bu bağlamda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge, ağrının değerlendirilmesi ve diğer fizyoterapi değerlendirme yöntemlerine değinilmiştir.

2.2.1. Motor performans

Beceri, nöromusküler koordinasyonun sağlanması ile her hareketin istenilen kuvvette, hızda ve şiddette yapılmasıdır. Beceri aynı zamanda mümkün olan en az eforla en üst düzeyde iş yapma imkânını sağlayan, performans ile ilişkili bir kavramdır [155].

Motor performans, motor becerilerin süre ya da mesafe olarak çeşitli ölçme araçları ile değerlendirilmesidir [156]. Literatürde motor performans kavramı; motor yeterlilik, temel hareket, motor yetenek, motor beceri, motor koordinasyon gibi çeşitli terminolojiler ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Motor performans, hedefe yönelik insan hareketini ifade etmektedir [157]. Motor performansın dinamik ve sinerjistik yapısı, fiziksel aktivitenin başlamasında, sürdürülmesinde veya gerilemesinde rol oynamaktadır [158].

Çocukluk dönemi motor performansın gelişiminde hassas bir dönemdir [159]. Motor performans, çocuk ve adölesanların katılım sağladığı herhangi bir fiziksel aktivite türünde başarılı olmasını sağlayan bir etkidir [159, 160]. Koşma, yakalama, atma, zıplama ve denge gibi birçok temel motor beceride belirli bir düzeyde sağlanan yeterlilik ile birlikte aktivite, oyun veya sporda başarı elde edilebilmektedir [161, 162].

Çocukluk döneminde ve adölesan dönemde gelişimsel süreci olumlu ya da olumsuz yönde etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Ev, okul, kültür, psikolojik ve sosyal etkilenim gibi çevresel koşullar büyüme ve motor performansın seyrini etkilemekte, fiziksel aktivite katılımında pozitif ya da negatif yönde değişim oluşturabilmektedir [161, 162]. Motor

yetenek gelişiminin daha iyi düzeyde olması, günlük yaşamdaki fonksiyonlarda ve fiziksel aktivite katılımında temel teşkil etmektedir [162].

Yaşamın erken dönemlerinde hareket etmek, vücudu veya objeleri kontrol ve stabilize edebilmek için kaba hareket becerileri gerekmektedir. İlerleyen evrelerde ise kaba hareket becerilerinde elde edilen gelişim ile, fonksiyonlar daha kaliteli şekilde sergilenmektedir. Hareketlerdeki ince becerilerin gelişimi ise temel düzeydeki kendine yardım aktivitelerinin gerçekleştirilmesinden sorumludur. Çizim yapma ve yazı yazma aktiviteleri ince hareket becerilerindeki gelişimin seyrine bağlıdır. İnce hareketlerdeki gelişim düzeyi kaba hareketler kadar önemlidir [162].

İnce motor beceriler özellikle okul çağı çocuklarında yazı yazma gibi motor fonksiyonlar olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinde büyük öneme sahiptir. Çocuklar okuldaki zamanlarının %31-60'ını yazı yazma ve ince motor görevlere harcamaktadır [163]. Başarı düzeyi düşük olan çocuklarda ince motor etkilenim ve parmak agnozisi görülmektedir. Bu kognitif ve motor bozukluklar çocuğun normal gelişimini etkilemektedir [164, 165]. Literatürde, orak hücre hastalığı olan çocuklarda üst ekstremitte ince motor fonksiyon bulguları tutarsızdır [166, 167].

El kaslarının kuvveti, el kavrama ve “pinch” kuvvetine ek olarak kas tonusu, eklem hareket açıklığı ve koordinasyon gibi birçok faktör ince motor performansın gelişimini etkilemektedir [168]. Okul çağındaki çocuklarda vücut kompozisyonu ve kas kuvvetinin, kaba-ince motor performans, denge ve fonksiyonel performans üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir [169]. İnce motor aktiviteler ve bir amaca yönelik olan kavrama fonksiyonlarının değerlendirilmesinde “pinch” kuvvet, değerlendirilmesi ve dikkate alınması gereken önemli bir parametre olarak düşünülmektedir [170].

İşlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması “The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)”, çocukların motor performanslarının değerlendirilmesinde denge gibi temel yeteneklere veya fırlatma ve yakalama gibi aktivitelere odaklanmaktadır. Yapılan motor değerlendirmelerde amaç, sergilenen hareketin kapasitesi ve spesifik motor alanlar hakkında bilgi sahibi olmaktır [171]. Pediatrik fizyoterapistler çocukların fonksiyonel gelişimlerini ve motor performanslarını değerlendirmek için birçok değerlendirme bataryası kullanmaktadır [172].

Pediyatrik fizyoterapi alanında kullanılan bu testler ile, atipik gelişim sergileyen çocukların tipik gelişim gösteren yaşlılarından ayırt edilebilmesi, atipik gelişim gösteren çocuklardaki gelişim geriliklerinin erken dönemde belirlenmesi ve maksimal fonksiyonelliğın elde edilebilmesi için gerekli tedavi yöntemlerinin uygulanması hedeflenmektedir [172, 173].

Motor performans düzeyinin belirlenmesi için çocuklarda birçok değerlendirme yöntemi kullanılmaktadır [162]. En yaygın kullanılanlar; Peabody Motor Gelişim Ölçeğı - İkinci Versiyon - “The Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition (PDMS-2)”, Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi - İkinci Versiyon - “Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - Second Edition (BOT-2)”, Çocuklar için Hareket Değerlendirme Bataryası - İkinci Versiyon - “Movement Assessment Battery for Children - Second Edition (MABC-2)” ve Kaba Motor Gelişim Testi - İkinci Versiyon - “Test of Gross Motor Development - Second Edition (TGMD-2)”dur [173].

2.2.2. Kas kuvveti

Bir kasın kuvveti iskeletin uygun dizilimde tutulmasında, acil durumlarda ve günlük yaşam aktiviteleri sergilenirken hareketin hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesinde ana etkindir. Bir fiziksel aktivitenin hızlı, yüksek yoğunluklu ve patlayıcı hareketler ile gerçekleştirilmesi kadar, düşük yoğunluklu ve uzun periyotlar halinde gerçekleştirilmesi de [174] çocuklarda optimal kas kuvveti gelişiminde önemli bir yere sahiptir [175]. Orak Hücre Anemisi ile ilişkili kas komplikasyonları hakkında literatür bilgisi sınırlıdır, ancak yapılan bir çalışmada iskelet kasının OHA’dan etkilenebileceğı bildirilmiştir [176].

Orak Hücre Anemisi hastalarında kapiller yoğunluk ve kas lifleri ile bağlantılı olan kapiller sayısı azdır. Kapillerlerin görece az olmasının nedeninin, vazooklüzif kriz sonrasında en küçük kılcal damarların yok olması olduğu düşünülmektedir [177]. Kapiller yoğunluktaki azalma sonucunda oksijen taşıma kapasitesinde azalma ve iskelet kasının oksijenden beslenme mekanizmasında bozukluklar görülebilmektedir [178].

Orak Hücre Anemisi hastalarında kas atrofisi, kasta mikrovasküler anormallikler, kas lifi tipi dağılımında değişimler ve iskelet kasında enerji üretiminde değişiklikler saptanmıştır [177]. Kasın enzim aktivitesindeki azalmalar kasın oksidatif kapasitesinin bozulmasına yol açmaktadır. Kasın oksidatif kapasitesindeki azalma oksijen tüketimini limitlemektedir.

Kasın dinlenme sırasındaki enerji tüketimi daha yüksektir [179]. Egzersiz sırasında azalmış oksijen tüketiminin non-oksidatif glikolitik yolu destekleyerek laktat üretimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu yapısal ve kas enerjisine ait özellikler, OHA hastalarında fiziksel aktivite seviyesinin düşmesine ve egzersiz uygulamalarında sınırlamalara neden olmaktadır [180, 181].

Orak Hücre Anemisi hastalarında hücrelerin orak şeklini alması ve oksidatif stres nedeniyle mikrovasküler obstrüksiyon, solunum kaslarında ve periferel kaslarda hasar görülmektedir [177, 182, 183]. İskelet kasındaki vazooklüzif krizler hastalarda kas atrofisi, kontraktür, fibrozis ve myonekroza neden olmaktadır [176].

Orak Hücre Anemisi'nde myonekroz genellikle proksimal kaslarda simetrik şekilde şişme, şiddetli ağrı, ısı artışı ve serum kreatin kinaz seviyesinde artış ile tespit edilmektedir [184, 185]. Vazooklüzif kriz sırasında ya da sonrasında myonekroz tanımlanmakla birlikte, myonekroz bulgularının şiddeti vazooklüzif kriz iyileştikçe kaybolmaktadır. Hem vazooklüzif kriz ile ilişkili iskemi-reperfüzyon epizotlarının hem anemiye bağlı hipokseminin iskelet kasında önemli mikrovasküler ve yapısal değişimlere neden olduğu bilinmektedir [44, 186]. Herhangi bir hareketin gerçekleştirilmesi sırasında kaslarda oluşan ağrı myonekrozun karakteristik özelliğidir. Myonekroz tedavi edilmediği takdirde myositlerin progresif nekrozu kas atrofisine, fibrozise, kontraktürlere ve sonunda aktif nekrozlara dönüşebilmektedir [176].

Orak Hücre Anemisi'nin neden olduğu çarpıntı, dispne, yorgunluk ve ağrı gibi sistemik bozukluklar daha sedanter bir yaşam tarzına neden olmakta ve fiziksel aktivite düzeyinde azalma görülmektedir. Bunun sonucunda kas kuvvetinde ve enduransında genel bir azalma ve fonksiyonel kapasitede kayıp oluşmaktadır [14, 183, 187].

Yetişkin OHA hastalarında kas lifi sayısının azalması sonucunda genel amyotrofi gözlenmiştir [175]. Tekrarlayan vazooklüzyon, kas iskemisi ve fiziksel aktivite seviyesinde azalma amyotrofinin oluşmasındaki diğer etkenlerdir [177, 187]. Hastalarda genel bir amyotrofi tablosu olmakla birlikte [177], kas kütesinden bağımsız olarak da kasta güçsüzlük görülebilmektedir [175, 188]. Bu hastalarda Tip I kas lifinin yüzdesinde artışın yanında Tip IIa ve Tip IIa-IIx yüzdesinde azalma ve kas lifi tipinde değişimler gözlenmektedir [177]. Bu sonuçlar tekrarlayan iskemi-reperfüzyon döngüsünün kas

yapısında bozulmalara neden olması ile açıklanabilmesine rağmen [186], hasta tarafından sergilenen düşük yoğunluktaki fiziksel aktivitenin de Tip IIa lifi oranında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir [177, 189].

Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar tipik gelişim gösteren çocuklar ile karşılaştırıldığında kaslarında atrofi tespit edilmiştir [175, 190]. Sık periyotlarda ağrı tanımlayan OHA tanılı çocuklar azalmış fiziksel mobiliteye ve yüksek düzeyde fonksiyonel özüre daha yatkındır [191-193]. Gözlenen kas atrofisinin nedeni daha sedanter bir yaşam tarzı, zayıf nütrisyonel durum, yetersiz vücut kompozisyonu ve büyüme geriliği [175, 190] ile kısmen açıklanabilmektedir. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar ağrı krizi gibi komplikasyonlar yaşamamak için egzersizden kaçınsa da; düzenli fiziksel aktivite ile çocukların yağsız vücut kütlesi oranının, kas kuvvetinin ve fiziksel uygunluk düzeyinin optimal düzeyde olması desteklenebilmektedir [174].

Yapılan çalışmalarda genç ve yetişkin OHA hastalarında ön kol ve alt ekstremité kasları ile solunum kaslarının maksimal kuvvetinde azalma olduğu bildirilmiştir [14, 175, 194, 195]. Bu düşük kuvvet üretimi; düşük kas kütlesi [194], daha sedanter bir yaşam tarzı [14], bozulmuş nöral yapılar [194], tekrarlayan vazooklüzif krizler ile ilişkili hasarlar ve oksidatif stres [14] ile açıklanmaktadır. Kas kuvveti, kas kütlesi ve kas atrofisi ile yakından ilişkili olduğu için, kas atrofisi kas kuvvet bozukluklarının en temel nedeni olarak ele alınmaktadır [15].

Manuel kas testi, dijital el dinamometresi ve izokinetik dinamometre, hem yetişkinlerde hem çocuklarda kas kuvvetinin değerlendirilmesini sağlayan başlıca yöntemlerdir [196].

El kavrama ve “pinch” (çimdikleyici) kuvveti, çocukluk çağındaki birçok performans üzerinde önemli etkilere sahiptir. Çocukluk çağı aktivitelerinden yazı yazma gibi akademik beceriler ve ev ortamında sergilediği bir raptiyeyi tutma, paketleri açma ve ayakkabılarını bağlama gibi birçok aktivite “pinch” kuvveti ve ince motor kontrol gerektirmektedir [197]. Elin maksimal istemli kas kuvvetini ölçen el kavrama kuvveti, kas fonksiyonunun değerlendirilmesinde en basit, geçerli ve güvenilir yöntem olarak ifade edilmektedir [198]. Maksimal el kavrama kuvvetinin değerlendirilmesinde hidrolik el dinamometresinin, “pinch” kuvvetin değerlendirilmesinde ise “pinchmetre”nin geçerli ve güvenilir cihazlar oldukları bildirilmiştir [199, 200].

2.2.3. Denge

Denge, ağırlık merkezinin destek yüzeyi içerisinde kontrol edilebilme yeteneğidir [201]. Vertikal pozisyonda dengeyi sağlayabilme ve sürdürülebilme, yaşam boyu devam etmesi gereken önemli ve karmaşık bir beceridir [202, 203]. Postüral kontroldeki herhangi bir bozukluk, kas fonksiyonunun azalması ve nöral sistem ile kas-iskelet sistemi arasındaki duyuşsal entegrasyonun bozulması ile açıklanmaktadır [204]. Denge ve kas kuvveti, spor ve günlük aktiviteleri yaralanma ve düşme olmaksızın başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmek için, yaşam boyunca yeterli düzeyde geliştirilmesi gereken fiziksel uygunluk bileşenleridir [201].

Literatürde, OHA tanılı hastalarda denge konusunda yapılan tek çalışmaya rastlanmıştır. Erişkin hastalar ile gerçekleştirilen bu çalışmada, denge kontrolü ve kas kuvveti arasında güçlü düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda, nörolojik açıdan herhangi bir semptom göstermeyen yetişkin OHA tanılı hastalarda özellikle mediolateral yönde statik denge hasarı tespit edilmiştir. Bu hastaların kalça ve ayak bileği eklemlerindeki değişiklikler nedeniyle postüral deviasyonlar sergilediği sonucuna varılmıştır. Denge kontrolünün postür, Hb seviyesi ve kas fonksiyonu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Orak Hücre Anemisi olan yetişkin bireylerde serebrovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve denge instabilitesi arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, bu hastaların klinik değerlendirmelerinde denge testlerinin nörolojik bozuklukları belirlemede önemli bir yöntem olabileceği ifade edilmiştir [15].

Denge kontrolünün sağlanması, basit ve karmaşık motor yeteneklerin edinilmesi çocuk gelişiminde önemli bir yere sahiptir [202, 205]. Çocuklarda yaygın olarak gözlenen postüral kontrol bozuklukları genellikle motor gelişimde ve mobilite içeren fonksiyonlarda gerilik ve gecikme ile ilişkilidir [202, 203]. Bu denge defisitleri motor gelişimin çocuk üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle çocukluk çağının erken dönemlerinde tespit edilmelidir [202, 205].

Denge kontrolünün değerlendirilmesinde, çocuğun bir aktiviteyi gerçekleştirirken sergilediği motor aktiviteye ait çıktılardan yararlanılabilmektedir. Denge kontrolü ve dolayısıyla görev performansı; görevin kendisi, çevre ve bireysel kısıtlılıklardan

etkilenmektedir [201, 206]. Görev kısıtlamaları dikkate alınarak testler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- Statik bir pozisyonda denge (bipedal duruş, tandem duruşu veya tek bacak üzerinde duruş gibi stabil bir pozisyonda postürü koruyabilme)
- Dinamik bir pozisyonda denge (ayakta dururken öne uzanma, bir topa tekme atma, oturmadan ayağa kalkma gibi, bir postür içindeki hareketler sırasında veya postürler arası transferlerde vücudu dengede tutma yeteneği)
- Hareket sırasında denge (hareket sırasında mobilite veya destek yüzeyine göre vücudu dengede tutabilme yeteneği-hareket sırasında stabilite) [207].

Çocuklarda denge değerlendirmesinde denge alt testlerini içeren gelişimsel testler (Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 (BOT-2) Denge Alt Testi) [208], fonksiyonel denge testleri (Süreli Kalk ve Yürü Testi) [209] veya teknik testler (postürografi) [210] kullanılmaktadır. Ancak literatürde, OHA tanılı çocuk hastalarda denge konusu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.2.4. Ağrı

Ağrı, yaşamı tüm yönlerden etkileyen önemli bir bulgudur [52]. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği “The International Association for the Study of Pain (IASP)” ne göre ağrı, var olan veya potansiyel bir doku hasarı ile ilişkili olarak tanımlanan, hoş olmayan duyu ve emosyonel bir deneyimdir. Ağrı subjektif bir semptomdur [211]. Orak Hücre Anemisi hastalarının %39’unda hastaneye yatışı gerektiren ağrı atağı görülmezken, hastaların %55’inde yılda 1-2 kez, %5’inde 3-10 kez, %1’inde ise 10’dan daha fazla sayıda ağrılı atak görülmektedir. Ağrılı atak frekansı arttıkça erken ölüm ve mortalite riski artmaktadır [52].

Orak Hücre Anemisi nedeniyle görülen ağrıda ağrının yoğunluğu, dağılımı, kronik ağrıya dönüşme evresi ve ağrının paterni tam olarak anlaşılmamakla birlikte, ağrının genotip, yaş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [52, 212].

Akut ağrı epizotları ani başlangıçlıdır, ağrının ne zaman başlayacağı tahmin edilememektedir ve bu ağrı krizlerinin bir kısmı evde takip edilebilirken, bir kısmı hastane

yatışına neden olabilmektedir [213]. Ağrı genellikle sırt, göğüs, karın ve ekstremitelerde hissedilmektedir [214]. Akut ağrı epizotları yaşamın ilk birkaç ayında başlamaktadır, yaşla birlikte frekansında artış olabilmektedir ve kronik ağrı sendromunun gelişimine katkıda bulunabilmektedir [212-214]. Epizodik vazooklüzif ağrıları veya vazooklüzif kriz OHA'nın tipik ağrı fenotipi olarak tanımlanmasına rağmen, bireylerin bir kısmında akut ağrıların tekrarlanması sonucunda kronik kalıcı ağrıya doğru bir geçiş olmaktadır. Akut ağrı krizleri ilerleyen yaş ile birlikte artış göstermektedir. Adölesan ve yetişkinlik dönemine doğru ilerledikçe hastaların %30-40'ında fonksiyon bozukluklarına neden olabilecek düzeyde kronik ağrı sendromları gelişmektedir [212].

Orak Hücre Anemisi'nde kronik ağrı sendromunun teşhisi zordur ve biyolojik, psikolojik ve sosyolojik pek çok risk faktörünü içermektedir. Kronik ağrı geleneksel olarak, normal iyileşme süresinin ötesinde en az 3 ila 6 ay devam eden ağrı olarak tanımlanmaktadır [215]. Orak Hücre Anemisi'ne bağlı ağrı ise yaşam boyu devam ettiği için OHA'ya özgü bir kronik ağrı tanımı oluşturulmuştur. Son 6 ay içinde bir veya birden fazla lokasyonda, günün büyük çoğunluğunda devam eden ağrıya kronik ağrı denilmiştir [216]. Yetişkin OHA hastalarında 6 aylık süre boyunca ağrı günlükleri kullanılarak ağrının değerlendirildiği bir çalışmada, günlükteki günlerin %95'ten fazlasını ağrılı geçiren yaklaşık 1/3 oranındaki hastanın kronik ağrıya sahip olduğu sonucuna varılmıştır [212].

Primer afferent lifler mekanik stimülasyonlara karşı hassastır. A β , A δ ve C lifleri hem zararlı mekanik uyarılara hem de hafif dokunma (hafif rüzgar, cildi fırçalamak gibi) uyarılarına karşı hiperaljezik ve allodinik yanıtlar sergilemektedir [217]. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar sağlıklı yaşlılarına göre soğuk, sıcak ve mekanik ağrı uyarılarına karşı daha hassastırlar [218].

Orak Hücre Anemisi hastaları santral/periferik sensitizasyon ve nöropatik ağrı belirtileri gösterebilmektedir [219]. Hastaların klinik olarak stabil oldukları durumlarda dahi ağrı ile ilişkili sitokinlerin, inflamasyon ve noisepsiyon ile ilişkili diğer biyomarkerların (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, İnterferon G (IFN-G) ve substance P) plazmadaki seviyesi ağrı krizinde olduğu gibi yükselmektedir [220, 221]. Hastalar bu nedenle kronik inflamasyonu sürekli olarak deneyimlemektedir. TNF- α ana proinflamatuvar sitokindir ve vazooklüzif krizlerin oluşumunda çok önemli bir rol oynamaktadır [222].

Ağrı çok yönlü, karmaşık ve kişiye özgü bir deneyimdir. Kişinin yaşı, gelişimsel seviyesi, kognitif ve iletişim yetenekleri, önceki ağrı deneyimleri, kültürel inançları, korku ve anksiyete gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle ağrı dinamik, değişkendir ve dalgalı bir eğri oluşturmaktadır. Çocukların emosyonel ve kognitif gelişimleri, ağrılarını anlamada ve ifade etmede yüksek derecede etkiye sahiptir [223].

Tek boyutlu ağrı değerlendirme ölçekleri

Orak Hücre Anemisi'nde ağrının değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemler tek boyutlu ağrı değerlendirme ölçekleridir. Kullanılan ölçekler ağrı şiddetinin değerlendirilmesini hedeflemektedir. Sayısal Değerlendirme Ölçeği "Numeric Rating Scale (NRS)" ve Vizüel Analog Skalası "Visual Analog Scale (VAS)" 8 yaş ve üstü hastalarda kullanılmaktadır. Bu skalalar hastanın anlık ağrı şiddetini derecelendirmeyi sağlamaktadır. Hasta, 0-10 arasında ağrısını temsil eden bir sayıyı ya da 10 cm'lik çizgideki bir noktayı seçmektedir [224]. Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası ise klinikte kullanımı kolay ve çocuklarda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde tercih edilen bir yöntemdir [225].

Konuşma öncesi dönemde olan infantlarda ya da konuşamayan çocuklarda Yüz, Bacaklar, Hareket, Ağlama, Avutabilme Davranışsal Skalası "Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC)", Prematüre Bebek Ağrı Profili "Premature Infant Pain Profile (PIPP)" ve Yenidoğan Ağrı Skalası "Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)" gibi, çocuğun davranışları gözlemlenerek puanlama yapılan skalalar da klinikte kullanılmaktadır [223].

Çok boyutlu ağrı değerlendirme ölçekleri

Ağrının hasta üzerindeki etkisini hastanın kendisi tarafından bildirilen sonuçlar aracılığı ile belirlemek daha etkili bir değerlendirme yöntemidir. Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri çok boyutludur. Hastanın günlük fonksiyonları ile davranışları üzerinde ağrının ne kadar etkili olduğunu değerlendirmeyi sağlamaktadır. Bu yönü ile, uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmede daha etkilidir [223]. 18 yaş ve üzerinde Yetişkin Orak Hücre Yaşam Kalitesi Ölçüm Bilgi Sistemi "Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System" [226] ve 2-18 yaş arasında Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği-Orak Hücre Hastalığı Modülü "Pediatric Quality of Life Inventory-Sickle Cell Disease Module" hastalığa özel değerlendirme yöntemlerindendir [227]. Bu ölçüm

yöntemleri, hastaları diğer hastalarla karşılaştırma veya hastanın geçen süre içinde ağrısındaki değişimi inceleme imkanı sunmaktadır. Bu ölçekler aynı zamanda, belirli bir zaman diliminde hissedilen ağrıyı (son 1 hafta / son 1ay içinde vb.) değerlendirmeyi sağlamaktadır [226, 227]. McGill Ağrı Anketi “McGill Pain Questionnaire” [228], Adölesan Pediatrik Ağrı Bataryası “The Adolescent Pediatric Pain Tool” [229] ve Kısa Ağrı Envanteri “The Brief Pain Inventory” [230] bu hastalarda kullanılan diğer ağrı değerlendirme ölçeklerindendir.

Ağrı biyolojisini değerlendiren ağrı ölçüm araçları

Bu araçlar santral ve periferel sinir sistemindeki değişimleri değerlendirerek ağrının nörobiyolojik mekanizmasını ve fenotipini (inflatuar, nöropatik vb.) daha iyi ve objektif şekilde açıklamayı hedeflemektedir. Kantitatif duysal test, nöropatik ağrı anketleri, fonksiyonel MRG, plazma biyomarkerları, inflamatuvar sitokinler ve nöropeptidlerin incelendiği analizler bu ölçüm araçlarından bazılarıdır [226].

2.2.5. Diğer fizyoterapi değerlendirme yöntemleri

Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda fizyoterapi değerlendirmeleri yapılırken fiziksel aktivite düzeyi, yorgunluk ve yaşam kalitesi dikkate alınması gereken diğer parametrelerdendir. Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivite düzeyi genellikle Fiziksel Aktivite Soru Formu - “Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C)” [231], Altı Dakika Yürüme Testi [181] ve akselerometre [232] ile değerlendirilmektedir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde çocuklarda sıklıkla kullanılan değerlendirme yöntemleri; Çocuk Sağlığı Anketi - “The Children’s Health Questionnaire (CHQ)” [233], Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği 4.0 Genel Skalası “The Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scale (PedsQL™ 4.0)” ve Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği - Orak Hücre Anemisi Modülü - “The Pediatric Quality of Life Inventory - Sickel Cell Disease Module” [227], yorgunluğun değerlendirilmesinde Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Çok Boyutlu Yorgunluk Skalası - “The Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL™-MFS)” kullanılmaktadır [234].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran çocuklar ile gerçekleştirilmiştir. Çocuklar hekim muayenesini takiben fizyoterapistle yönlendirilmiştir. Çalışmaya katılan çocuklar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş, gönüllü olarak katılmayı kabul eden tüm çocukların ebeveynlerine ve 12 yaş üzeri ise çocuğun kendisine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Çalışma için gerekli etik kurul izni, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.08.2019 tarihinde 2019/94 Protokol kodu ve 06 numaralı karar ile alınmıştır.

3.1. Bireyler

Çalışmanın 30 OHA tanılı ve 30 tipik gelişim gösteren çocuk ile gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Hasta grubu OHA tanılı çocuklardan ve kontrol grubu, herhangi bir yakınması olmaksızın, sağlıklı büyüme ve gelişimin devamlılığının sağlanması ve korunması amacıyla hekim tarafından düzenli takipleri yapılan, tipik gelişim gösteren çocuklardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu oluşturulurken, hasta grubundaki her bir çocuk ile aynı yaş ve cinsiyette olacak şekilde eşleştirme yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet dışındaki özellikler ise rastgele seçilerek eşleştirme tamamlanmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 6-15 yaş arasında olmak,
- Hekim tarafından OHA tanısı konmuş olmak,
- Son 1 ayda kan transfüzyonu geçirmemek, son 1 ayda vazooklüzif kriz ve akut göğüs sendromu yaşamamış olmak
- Test yönergelerini anlama, yanıtlama ve uygulama becerisine sahip olmak idi [15].

Tipik gelişim gösteren çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 6-15 yaş arasında olmak,
- Test yönergelerini anlama, yanıtlama ve uygulama becerisine sahip olmak idi.

3.1.2. Dışlama kriterleri

Orak Hücre Anemisi tanılı çocukların dışlama kriterleri;

- Akut enfeksiyon varlığı,
- Orak Hücre Anemisi dışında herhangi bir kronik sistemik hastalığa sahip olmak,
- Prenatal veya perinatal problemlerin varlığı,
- Mental ve/veya motor retardasyon saptanmış olması,
- Test yönergelerini anlama, yanıtlama ve uygulamayı etkileyecek düzeyde görme ve işitme defisiti bulunması idi [235].

Tipik gelişim gösteren çocukların dışlama kriterleri;

- Herhangi bir kronik, sistemik, hematolojik hastalığı ya da immün yetmezlik problemi olmak,
- Prematüre/asfiksik doğum öyküsü, menenjit ve meningoensefalit anamnezi olmak idi [235].

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen çocuklar hekimin muayenesini takiben, hastane ortamında değerlendirildi. Değerlendirmeler bir kez, her birinde aynı test sıralaması izlenerek ve aynı fizyoterapist tarafından gerçekleştirildi. Değerlendirmelerin tamamının yapılması ortalama 60 dakika sürdü. Değerlendirmeler çocukların dikkatini dağıtabilecek etmenlerden arındırılmış ve sessiz bir ortamda yapıldı.

3.2.1. Demografik bilgiler

Çocukların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı kaydedildi. Vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri, vücut ağırlığı/boy uzunluğunun karesi (kg/m^2) formülüne göre hesaplandı

[236]. Çocukların dominant taraf tercihi Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 Kısa Form (BOT-2 KF)'daki sorulara göre belirlendi [208] (EK-3).

3.2.2. Klinik bilgiler

Hasta grubun tanı aldığı günden itibaren şu ana kadar geçirmiş olduğu vazooklüzif ağrı krizi sayısı, kan transfüzyonu sayısı ve poliklinik izlemleri sırasında rutin olarak alınan hemogram değerlerine ait (hemogloblin, hematokrit, platelet, eritrosit, ortalama eritrosit hacmi, demir, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil) sonuçlar kaydedildi (EK-3).

3.2.3. Fizyoterapi değerlendirmeleri

Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırmalarında, OHA tanıli çocukların etkilenimleri ve yaş gruplarına uygunluk durumları dikkate alınarak seçilen aşağıdaki değerlendirme yöntemleri sırasıyla uygulandı:

- Maksimal izometrik kas kuvveti: JTECH dijital el dinamometresi (“JTECH, Medical Commander Powertrack II, The United States of America”) [237-241]
- Maksimal el kavrama kuvveti: BASELINE Hidrolik El Dinamometresi, (“BASELINE Hydraulic Hand Dynamometer, White Plains, New York 10602, The United States of America”) [199, 242-246]
- “Pinch” kavrama kuvveti: BASELINE Hidrolik “Pinch” Dinamometresi, (“BASELINE Hydraulic Pinch Dynamometer, White Plains, New York 10602, The United States of America”) [200, 247-249]
- Alt ekstremite kas kuvvet ve enduransı: 30 Saniye Otur Kalk Testi [250, 251]
- Fonksiyonel mobilite ve dinamik denge: Süreli Kalk ve Yürü Testi (SKYT) [209, 252-254]
- Ağrı: Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası (“Wong-Baker FACES Pain Rating Scale”) [225, 255, 256]
- Motor performans düzeyi: Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 Kısa Form (“Bruininks-Oseretsky Motor Proficiency Test-2 Short Form”), (BOT-2 KF) [208]

Bu değerlendirme yöntemlerinin uygulanması ve sonuçların yorumlanmasına ait detaylar aşağıdadır:

Maksimal izometrik kas kuvvetinin değerlendirilmesi

Dijital el dinamometresi, objektifliği, kullanışlı olması ve hassasiyeti nedeniyle kas kuvvetini ölçmek için klinikte sıklıkla kullanılan bir cihazdır. Dijital el dinamometresinin sağlıklı ve asemptomatik çocuklarda maksimal izometrik kas kuvveti ölçümünde güvenilir olduğu bildirilmiştir [237].

Çocukların maksimal izometrik kas kuvveti, “JTECH, Medical Commander Powertrack II, Amerika Birleşik Devletleri” dijital kas dinamometresi ile değerlendirildi. Kalça fleksörleri (M. Psoas majör, M. Psoas minör, M. Iliacus), M. Gluteus maksimus, M. Gluteus medius, Hamstring kas grubu (M. Biceps femoris, M. Semitendinosus, M. Semimembranosus), M. Quadriceps femoris, M. Gastrocnemius, M. Tibialis anterior, M. Deltoideus (Anterior lifleri), M. Deltoideus (Orta lifleri), Omuz eksternal rotatörleri (M. Infraspinatus, M. Teres minör), M. Biceps brachii, M. Triceps brachii ve M. Ekstansor carpi radialis kaslarının maksimal izometrik kuvveti ölçüldü. Değerlendirmede *Make Test* prensibi uygulandı [237-239]. Başlama talimatı ile birlikte çocuk, fizyoterapist ve dinamometreye karşı maksimum kontraksiyon oluşturdu ve 5 saniye bu pozisyonda bekledi. Her kas için 15 saniyelik dinlenme süresinden sonra ölçüm tekrar yapıldı [238]. Yapılan 3 ölçümün ortalaması “Newton” (N) cinsinden kaydedildi. Tüm testler sırasında çocuk, maksimal kuvveti elde edebilmesi için fizyoterapist tarafından sözel olarak motive edildi. Ölçümler her bir kas için aşağıda belirtilen pozisyonlarda yapıldı.

Kalça fleksörleri (M.Psoas majör, M.Psoas minör, M.Iliacus): Çocuk, kalça ve diz 90° fleksiyonda olacak şekilde yatak kenarında otururken teste başlandı. Çocuk kalça fleksiyonu yaparken patellanın superior sınırı üzerinden, dizin hemen proksimalinden bacağına direnç verildi [239].

M. Gluteus maksimus: Çocuk, kalça ekstansiyon ve diz 90° fleksiyonda yüz üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, kalça hiperekstansiyonu hareketini gerçekleştirirken popliteal boşluğun hemen proksimalinden, uyluğun posteriorundan direnç verildi [239].

M. Gluteus medius: Çocuk, kalça ve diz nötral pozisyonda olacak şekilde sırt üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, kalça abdüksiyonu hareketini gerçekleştirirken uyluğun en distalinden ve lateralinden, femurun lateral kondili üzerinden direnç verildi [240].

Hamstring kas grubu (M. Biceps femoris, M. Semitendinosus, M. Semimembranosus):

Çocuk, kalça ve diz 90° fleksiyonda olacak şekilde yatak kenarında otururken ve kollarını göğüs hizasında çapraz olarak yerleştirmiş pozisyondayken teste başlandı. Çocuk, diz fleksiyonu hareketini gerçekleştirirken bimalleolar çizginin proksimalinden, tibianın posteriorundan direnç verildi [239].

M. Quadriceps femoris: Çocuk, kalça ve diz 90° fleksiyonda olacak şekilde yatak kenarında otururken ve kollarını göğüs hizasında çapraz olarak yerleştirmiş pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, diz ekstansiyonu hareketini gerçekleştirirken lateral malleollerin anterior izdüşümünün 5 cm üzerinden direnç verildi [239].

M. Gastrocnemius: Çocuk sırt üstü pozisyonda, diz ekstansiyonda ve ayak yatağın dışında plantigrad pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, ayak bileği plantar fleksiyon hareketini gerçekleştirirken metatars başlarının plantar yüzeyinden direnç verildi. Değerlendirme sırasında dizin fleksiyona gitmesine izin verilmedi [239].

M. Tibialis anterior: Çocuk sırt üstü pozisyonda, diz ekstansiyonda ve ayak yatağın dışında dinlenme pozisyonunda iken teste başlandı. Çocuk, ayak bileği dorsi fleksiyon hareketini gerçekleştirirken metatars başlarının dorsal yüzeyinden direnç verildi. Değerlendirme sırasında dizin fleksiyona gitmesine izin verilmedi [239].

M. Deltoideus (Anterior lifleri): Çocuk, omuz 90° fleksiyonda, dirsek ekstansiyonda, ön kol pronasyonda olacak şekilde yatak kenarında oturur pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, omuz fleksiyonu hareketini gerçekleştirirken lateral epikondilin proksimalinden direnç uygulandı [241].

M. Deltoideus (Orta lifleri): Çocuk, omuz 90° abdüksiyonda, dirsek ekstansiyonda, ön kol pronasyonda olacak şekilde yatak kenarında oturur pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk,

omuz abdüksiyonu hareketini gerçekleştirirken lateral epikondilin proksimalinden direnç uygulandı [241].

Omuz eksternal rotatörleri (M. Infraspinatus, M. Teres minör) : Çocuk, omuz nötral, dirsek 90° fleksiyonda, ön kol nötral pozisyonda yatak kenarında oturur pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, omuz eksternal rotasyonu hareketini gerçekleştirirken ön kol ekstansör yüzeyinin en distalinden, el bileğinin hemen proksimalinden direnç uygulandı [240].

M. Biceps brachii: Çocuk, omuz nötral, dirsek 90° fleksiyon, ön kol supinasyon, el yumruk şeklinde sırt üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, dirsek fleksiyonu hareketini gerçekleştirirken el bileği fleksör yüzeyinin proksimalinden direnç uygulandı [241].

M. Triceps brachii: Çocuk, omuz nötral, dirsek 90° fleksiyon, ön kol supinasyon, el yumruk şeklinde sırt üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, dirsek ekstansiyonu hareketini gerçekleştirirken el bileği ekstansör yüzeyinin proksimalinden direnç uygulandı [241].

M. Ekstansor carpi radialis: Çocuk, el bileği 30° ekstansiyonda, parmaklar ekstansiyonda olacak şekilde sırt üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuk, el bileği ekstansiyonu hareketini gerçekleştirirken elin dorsal yüzeyinden, metakarpofalangeal eklemlerin proksimalinden direnç uygulandı [241]. (EK-3)

Maksimal el kavrama kuvvetinin değerlendirilmesi

El kavrama kuvveti, üst ekstremité kas kuvvetini belirlemede geçerli bir yöntemdir [242, 243]. Her iki elin maksimal kavrama kuvveti, “BASELINE Hidrolik El Dinamometresi, White Plains, New York 10602, Amerika Birleşik Devletleri” ile değerlendirildi. Değerlendirme, Amerikan El Terapistleri Derneği rehberinde belirtilen değerlendirme pozisyonunda gerçekleştirildi. Çocuk, ayakları yer ile temasta olacak şekilde sırtı destekli bir sandalyede oturdu ve omuz nötral, dirsek 90°fleksiyon, ön kol nötral, el bileği 0-30° ekstansiyon ve 0-15° ulnar deviasyon pozisyonunda olacak şekilde dinamometreyi vertikal olarak tuttu [199, 244]. Dominant ve dominant olmayan elde ardışık şekilde, her biri 4-5 saniye süren 3 maksimal kavrama kuvveti denemesi yapıldı. Bu denemeler arasında,

yorgunluğun etkisini ortadan kaldırmak için 1 dakikalık dinlenme araları verildi. 3 denemenin aritmetik ortalaması kilogram (kg) cinsinden kaydedildi [199, 245]. Test sırasında çocuk, maksimal kuvveti elde edebilmesi için fizyoterapist tarafından sözel olarak motive edildi. Herhangi bir assosiye veya kompensatuar hareketin oluşması engellendi. Dinamometre dışarıdan desteklenmedi. Her ölçüm öncesi dinamometre sıfırlandı [246]. (EK-3)

“Pinch” kavrama kuvvetinin değerlendirilmesi

“Pinchmetre”, pinch kavrama kuvvetini ölçmek için geçerli ve güvenilir bir cihazdır [200]. Lateral, tip ve palmar kavramalarının normal olduğu tespit edilen çocukların “pinch” kavrama kuvvetini değerlendirmek için, “BASELINE Hidrolik Pinch Dinamometresi, White Plains, New York 10602, Amerika Birleşik Devletleri” kullanıldı. Çocuk, ayakları yer ile temas halinde olacak şekilde sırtı destekli bir sandalyede oturdu. Değerlendirme, omuz nötral, dirsek 90° fleksiyon pozisyonunda iken gerçekleştirildi [247, 248]. Ön kol lateral pinch testinde nötral, tip ve palmar pinch testinde ise pronasyonda pozisyonlandı.

“Pinch” göstergesi,

- Lateral kavrama için baş parmak ve işaret parmağının orta falanksının radial tarafı arasında,
- Tip kavrama için baş parmak ve işaret parmağı arasında,
- Palmar kavrama için baş, işaret ve orta parmak distali arasında pozisyonlandı [249].

Ölçümler, dominant ve dominant olmayan el için ardışık olarak 3 defa tekrarlandı. Her ölçüm öncesi “pinchmetre” sıfırlandı. Yapılan 3 ölçümün aritmetik ortalaması kilogram (kg) cinsinden kaydedildi [247, 248]. Test sırasında çocuk, maksimal kuvveti elde edebilmesi için fizyoterapist tarafından sözel olarak motive edildi. Herhangi bir assosiye veya kompensatuar hareketin oluşması engellendi [246]. (EK-3)

Alt ekstremité kas kuvveti ve enduransının değerlendirilmesi

30 Saniye Otur-Kalk Testi, test-tekrar test ve gözlemciler arası güvenilirliği olan bir testtir [250]. Bu test, alt ekstremité kas kuvveti ve fiziksel kapasitenin belirlenmesi için

kullanılmaktadır. Çocuk, kollarını göğüs hizasında çaprazlamış şekilde oturur pozisyonda iken teste başlandı. “Başla!” komutu ile birlikte çocuktan olabildiğince hızlı bir şekilde tekrarlı olarak oturup kalkması istendi. 30 saniye boyunca ayağa kalkma sayısı kaydedildi [251] (Resim 3.1), (EK-3).



Resim 3.1. 30 saniye otur-kalk testi

Fonksiyonel mobilite ve dinamik dengenin değerlendirilmesi

Sürekli Kalk ve Yürü Testi (SKYT) fonksiyonel mobilite ve dinamik dengeyi değerlendiren bir testtir [209, 252]. Sağlıklı veya herhangi bir özüre sahip olan çocuklarda geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [209]. Kolay uygulanabilir ve pratik olması nedeniyle bu test, çocuk ve adölesanlarda motor fonksiyon, motor yeteneklerin kazanımı ve motor gecikmeyi tetikleyen dinamik denge defisitlerini belirlemek amacıyla tercih edilen bir test haline gelmiştir [252, 253]. Test sırasında oturmada ve bipedal postürde sergilenen hareketler, çocuğun günlük yaşam aktivitelerinde kullandığı hareketleri içermektedir. Bu sayede SKYT, çocuğun fonksiyonel bağımsızlığındaki gelişimi değerlendirmeyi de sağlamaktadır [252].

Çocuk, ayakları yer ile temas halinde olacak şekilde, uygun yükseklikte, sırt ve kol desteği olmayan bir sandalyede kalça ve diz 90° fleksiyonda olacak şekilde oturur pozisyonda iken teste başlandı. Süre, “Başla!” komutu ile birlikte başladı ve çocuğun sandalyeye oturması ile sonlandırıldı. Sandalyeden kalkma, 3 metre yürüme, geri dönme ve sandalyeye oturma

aşamalarının toplam süresi saniye cinsinden kaydedildi. Çocuktan bu aşamaların olabildiğince hızlı bir şekilde yapılması istendi [209]. Test 3 kez tekrarlandı ve 3 değerlendirme sonucunun ortalaması hesaplanarak saniye cinsinden kaydedildi [254]. Yorgunluğun etkisini ortadan kaldırmak için test tekrarları arası 30 saniye dinlenme aralığı verildi [209] (EK-3).

Ağrının değerlendirilmesi

Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası, ağrının şiddetini değerlendirmek için çocuklar ve aileleri tarafından tercih edilen, geçerli ve güvenilir bir skaldır. Ağrının şiddetini sembolize eden 6 yüz ifadesinden oluşmaktadır. Bunlar, gülen bir yüzden (0 puan) çok üzgün ve ağlayan yüze (10 puan) doğru, ağrının arttığı aşamaları göstermektedir. Her yüz ifadesinin ne anlama geldiği çocuğa dikkatli bir şekilde açıklandı. Tipik gelişim gösteren çocuklar gün içerisindeki ağrı şiddetini, OHA tanımlı çocuklar ise hem gün içerisindeki hem vazooklüzif ağrı krizi sırasındaki ağrı şiddetini yüz şekilleri arasından derecelendirdi [225, 255, 256] (EK-3).

Motor performans düzeyinin değerlendirilmesi

BOT-2 KF, 4-21 yaş arasındaki bireylerde kaba ve ince motor becerileri değerlendirmek için kullanılan, standardize ve norm referanslı bir değerlendirme yöntemidir. Bu yöntem ince motor keskinlik, ince motor integrasyon, el becerisi, bilateral koordinasyon, denge, hız ve çeviklik, üst ekstremité koordinasyonu ve kuvveti değerlendiren 8 alt test ve 14 maddeyi içermektedir. Kısa formun uygulaması yaklaşık olarak 15-20 dakika sürmektedir. Her madde için ham puanlar, ölçek puanına dönüştürülmektedir. Her bir kategoriden elde edilen puanların toplamı total motor kompozit puanını oluşturmaktadır. BOT-2 KF'den alınabilecek en yüksek puan 88'dir [208, 257].

Her teste başlamadan önce testin nasıl yapılacağı, fizyoterapist tarafından çocuğa öğretildi.

İnce Motor Keskinlik Değerlendirmesi

Bükülen Eğri Yollar Boyunca Çizgi Çizme: Çocuktan, matbu formda basılı şekilde hazır halde olan araba ve ev arasında bulunan tünel şeklindeki eğri yol içinden çizim yaparak ev ve arabayı birleştirmesi istendi. Çizgiyi çizerken sınırı taşıdığı kısımlar inç biriminden

hesaplandıktan sonra, bu inç birimine bağlı olarak belirlenen hata sayısına göre puanlama yapıldı.

Kağıt Katlama: Çocuktan, A4 kağıdına basılı bir test bataryası formunu, kağıdın işaretli 3 köşesinden ve ortasından geçen çizginin tam üzerinden katlaması istendi. Ardından, puanlama şablonuna uygun olacak şekilde normalden sapmalar belirlendi ve puanlama yapıldı.

İnce Motor İntegrasyon Değerlendirmesi

Bir Yıldız Şeklini Kopyalama: Çocuktan, test kağıdında verilen bir yıldız şeklinin aynısını, aşağısındaki boş kutucuğa çizmesi istendi. Şeklin temel olarak benzerliğine, kalitesine, kenarlarının uzunluğuna ve genel olarak bütünlüğüne göre puanlama, test rehberinde verilen yönergeye göre yapıldı.

Bir Kare Şeklini Kopyalama: Çocuktan, test kağıdında verilen bir kare şeklinin aynısını aşağısındaki boş kutucuğa çizmesi istendi. Şeklin temel olarak benzerliğine, kalitesine, kenarlarının uzunluğuna ve genel olarak bütünlüğüne göre puanlama, test rehberinde verilen yönergeye göre yapıldı.

El Becerisi Değerlendirmesi

Bozuk Paraları Transfer Etme: Bozuk para ve kutunun yerleştiği dikdörtgen bir pano kullanıldı. Pano, çocuğun dominant tarafında 20 tane bozuk para, dominant olmayan tarafında kutu olacak şekilde çocuğun önüne yerleştirildi. Çocuk, dominant eli ile bozuk paraları tek tek alarak dominant olmayan eline geçirip kutuya bıraktı. 15 saniye içerisinde kutuya koyduğu bozuk para sayısına göre puanlama yapıldı.

Bilateral Koordinasyon Değerlendirmesi

Yerinde Zıplama-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak: Çocuk teste dominant taraftaki üst ve alt ekstremitelerinde, dominant olmayan taraftaki üst ve alt ekstremitelerinde olacak şekilde başladı. İlk zıplamada çocuğun dominant taraf kol ve bacak geriye giderken, dominant olmayan taraftaki ekstremiteler ileri alındı. Çocuk her zıplamada değişen kol ve bacak pozisyonuyla, senkronize şekilde zıplamaya devam etti. 5 zıplama gerçekleştirilerek doğru zıplama sayısına göre puanlama yapıldı.

Ayaklar ve Parmaklar ile Ritm Tutma-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak: Çocuk oturma pozisyonunda iken teste başlandı. Her iki elinin işaret parmağı ekstansiyonda ve önündeki masa üzerinde pozisyonlandı. “Başla!” komutu ile birlikte işaret parmağı ve aynı taraftaki ayağını senkronize şekilde yere vurdu, ardından diğer taraftaki işaret parmağı ve ayağını vurdu. Bu iki hareket ardışık şekilde devam ederek 10 vuruş gerçekleştirildi ve çocuğun doğru yaptığı vuruş sayısına bağlı olarak puanlama yapıldı.

Denge Değerlendirmesi

Düz Bir Çizgi Üzerinde Yürüme: Çocuk ayakta, elleri kalça hizasında, ayakları bitişik, dominant ayak çizginin üzerinde ve paralel şekilde pozisyonlandı. Çocuktan doğal yürüyüş adımıyla, ayakları her adımda çizginin üzerinde olacak şekilde, düz bir çizgi üzerinde maksimum 6 adım atması istendi. 6 adımdan daha az atarsa çocuğa tekrar deneme şansı verildi. Doğru attığı adım sayısına bağlı olarak puanlama yapıldı (Resim 3.2).

Denge Tahtasında Tek Ayak Üzerinde Durma-Gözler Açık: Çocuk, gözleri açık ve karşıya bakarken, elleri kalça hizasında, dominant ayak denge tahtası üzerinde, diğer ayağı yerde iken teste başlandı. Test başladığında çocuktan, denge tahtasında olmayan alt ekstremitelerinin dizini 90° fleksiyona getirerek ve tibia yere paralel olacak şekilde arkasına doğru kaldırarak beklemesi istendi. İlk denemede 10 saniyelik maksimum skoru elde edemediği takdirde çocuğa ikinci deneme yaptırıldı. Tek ayak üzerinde beklenen süre saniye cinsinden kaydedilerek puanlama yapıldı.

Hız ve Çeviklik Değerlendirmesi

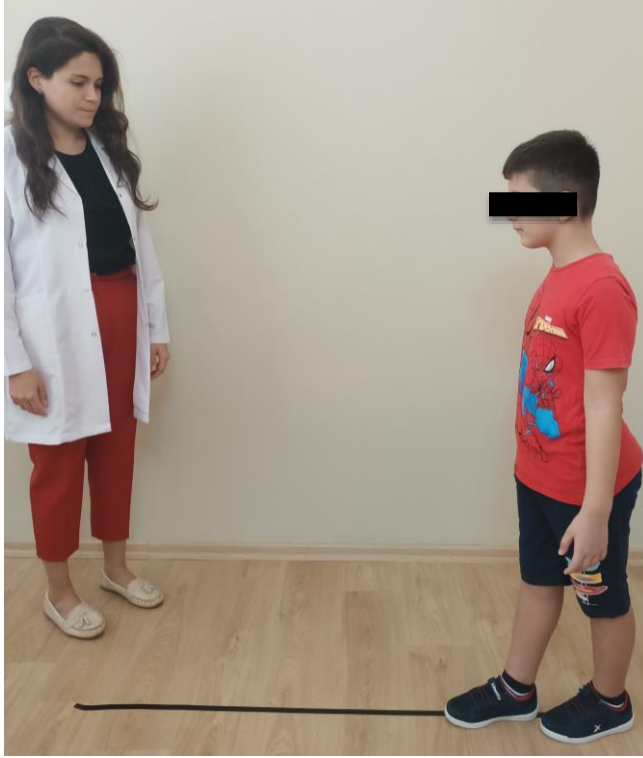
Tek Bacak Üzerinde Sabit Zıplama: Çocuğun elleri kalça hizasında, dominant taraf alt ekstremitesi ekstansiyonda, dominant olmayan alt ekstremitesi gövdenin arkasında, dizi 90° fleksiyonda ve tibia yere paralel olacak şekilde pozisyonlanarak teste başlandı. Testin başlaması ile bu pozisyonu koruyarak 15 saniye boyunca tek ayak üzerinde zıplaması istendi ve zıplama sayısına göre puanlama yapıldı (Resim 3.3).

Üst Ekstremiteler Koordinasyonu Değerlendirmesi

Bir Topu Düşürme ve Yakalama-Her İki El ile: Çocuk, tenis topunu iki eliyle tutarak iki kolunu gövdesinin önünde uzatır pozisyonda iken teste başlandı. Topu düşürmesi, top bir

kez yerde sıçradıktan sonra iki eliyle topu yakalaması ve bunu 5 kez tekrarlaması istendi. Doğru sayısına göre puanlama yapıldı.

Bir Topu Sürme-Değişken Eller ile: Çocuk, tenis topunu dominant elinde tutarak elini gövdesinin önünde uzatır pozisyonda iken teste başlandı. Top her düştüğünde diğer eli ile topu sektirmeye devam etti. Bu sektirme ardışık bir şekilde el değişimi yapılarak sürdürüldü. Top 10 kez sektirildiğinde test tamamlandı. Doğru ve tam yaptığı sektirmelere göre puanlama yapıldı.



Resim 3.2. Düz bir çizgi üzerinde yürüme testi



Resim 3.3. Tek bacak üzerinde sabit zıplama testi

Kuvvet Değerlendirmesi

Şınav: Çocuk, omuzları ile eli aynı hizada olacak şekilde şınav pozisyonu aldı. Erkek çocuklarda diz, yer ile temas etmezken; kız çocuklarda dizleri yerde ve diz pedinin üzerinde, ayakları yere değmeyecek şekilde havaya kaldırılmış ve birbirine kenetlenmiş, elleri yerde olacak şekilde diz üstünde iken teste başlandı. Çocuktan her seferinde kollarını bükerek yere doğru eğilmesi ve kendini itmesi istendi. Çocuğun 30 saniye boyunca yapabildiği şınav sayısı kaydedilerek puanlama yapıldı. Eğer çocuk 30 saniyeden önce yorulursa, geçen süre içinde doğru yaptığı şınav sayısı kaydedilerek puanlama yapıldı.

Mekik: Çocuk, sırtı, kolları ve avuç içleri yerde, kalça 45° ve diz 90° fleksiyonda, ayakları yer ile temas halinde olacak şekilde sırt üstü pozisyonda iken teste başlandı. Çocuktan başını, omuzlarını ve skapulalarını yerden kaldırarak elleriyle dizlerine uzanması, ardından sırtını yere indirmesi istendi. 30 saniye boyunca doğru yaptığı mekik sayısı kaydedilerek puanlama yapıldı [208] (EK-3).

3.3. İstatistiksel Analiz

İki gruptan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM® SPSS® Statistics 21.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile, kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. İki grup karşılaştırılırken verilerde uç değer olup olmadığı kontrol edilmiş, analiz sonuçlarını etkileyen uç değerler varsa çıkarılmış ve tablolara bu şekilde yansıtılmıştır. Normal dağılım koşullarını sağlayan bağımsız iki grubun karşılaştırılması Bağımsız Gruplar t Testi ile, en az biri normal dağılım koşullarını sağlamayan bağımsız iki grubun karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenleri olan grupların karşılaştırılması Fisher testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü, %95 güven aralığında ve %80 güçte her bir grup için 28 çocuk olmak üzere toplam 56 çocuk olarak tespit edilmiştir. Çalışmada her bir grup için %20 olarak belirlenen muhtemel veri kaybını engellemek adına, her gruba dahil edilmesi hedeflenen çocuk sayısı 30 olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Grupların cinsiyet, dominant taraf, yaş ve boy uzunluğu arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağlıklı grubun ortalama vücut ağırlığı ve VKİ'si OHA grubuna göre daha fazla olduğundan, iki grup arasında vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Grupların demografik özellikleri ve karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	OHA Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	t	df	p
Cinsiyet	14 kız (%47)	14 kız (%47)	-	-	1 ^a
n (%)	16 erkek (%53)	16 erkek (%53)			
Dominant Taraf	25 sağ (%83,3)	29 sağ (%96,7)	-	-	0,195 ^a
n (%)	5 sol (%16,7)	1 sol (%3,3)			
Yaş (yıl)	10,85± 2,76	10,82 ± 2,68	-0,04	58	0,965 ^b
($\bar{x} \pm SS$)					
Boy Uzunluğu (cm)	138,4 ± 15,7	145 ± 17,39	1,54	58	0,128 ^b
($\bar{x} \pm SS$)					
Vücut Ağırlığı (kg)	31,98 ± 10,14	39,68 ± 13,38	-2,2	58	0,027* ^b
($\bar{x} \pm SS$)					
VKİ (kg/m ²)	16,26 ± 2,13	18,31 ± 3,11	-2,98	58	0,004* ^b
($\bar{x} \pm SS$)					

OHA: Orak Hücre Anemisi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama ± Standart sapma

^a: Fisher Testi, ^b: Bağımsız Gruplar t Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri verilmiştir.

* $p<0,05$

4.2. Klinik Özellikler

Hasta grubun poliklinik izlemleri sırasında rutin olarak alınan hemogram değerleri (hemoglobin, hematokrit, platelet, eritrosit, ortalama eritrosit hacmi, demir, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil), şu ana kadar geçirmiş olduğu vazooklüzif ağrı krizi sayısı ve kan transfüzyonu sayısı Çizelge 4.2'de gösterildi.

Çizelge 4.2. Orak hücre anemisi grubunun klinik özellikleri

KLİNİK ÖZELLİKLER	OHA Grubu (n:30) ($\bar{x} \pm SS$)	Normal Değer Aralığı
Hemoglobin (g/dL)	8,37 $\pm$ 1,22	12-16
Hematokrit (%)	24,23 $\pm$ 0,38	35-49
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	377,36 $\pm$ 221,62	100-300
Eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	2,66 $\pm$ 0,06	3,5-5,2
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	89,65 $\pm$ 11,77	80-100
Demir (mg/dL)	64,67 $\pm$ 28,69	50-120
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,57 $\pm$ 5,53	4-12
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	4,72 $\pm$ 0,48	2-8
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	3,9 $\pm$ 0,34	0,8-7
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,87 $\pm$ 0,54	0,12-1,2
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,14 $\pm$ 0,02	0,02-0,8
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,05 $\pm$ 0,01	0-0,1
Vazooklüzif Ağrı Krizi Sayısı*	6,83 $\pm$ 6,88	-
Kan Transfüzyonu Sayısı*	8,6 $\pm$ 6,77	-

*Doğumdan itibaren

 $\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma μL : mikrolitre

4.3. Motor Performans Düzeyi ile İlgili Bulgular

Grupların BOT-2 KF genel puan ve alt bölüm puan değerleri Çizelge 4.3'te verildi. İki grup arasında BOT-2 KF genel puanında ve BOT-2 KF'yi oluşturan alt bölümlerde fark tespit edildi ($p < 0,05$).

Çizelge 4.3. Grupların BOT-2 KF genel puan ve alt bölüm puan değerleri ve karşılaştırılması

BOT-2 KF ALT BÖLÜMLERİ	OHA Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	t/Z	df	p
BOT-2 KF Genel Puan ($\bar{x} \pm SS$)	(n:30) 55,77 $\pm$ 8,92	(n:28) 72,07 $\pm$ 5,83	8,28	56	<0,001^{*a}
İnce Motor Keskinlik Puanı (Ort (min.-maks.))	11 (6-14)	13,5 (9-14)	-2,77	-	0,005^{*b}
İnce Motor İntegrasyon Puanı (Ort (min.-maks.))	8 (2-10)	10 (5-10)	-3,69	-	<0,001^{*b}
El Becerisi Puanı ($\bar{x} \pm SS$)	4,57 $\pm$ 1,52	6,6 $\pm$ 1,59	5,06	58	<0,001^{*a}
Hareket Hızı ve Çeviklik Puanı (Ort (min.-maks.))	6 (2-8)	8 (8-10)	-5,43	-	<0,001^{*b}
Bilateral Koordinasyon Puanı (Ort (min.-maks.))	7 (4-7)	7 (6-7)	-3,22	-	0,001^{*b}
Denge Puanı (Ort (min.-maks.))	8 (5-8)	8 (8-8)	-2,88	-	0,002^{*b}
Üst Ekstremité Koordinasyonu Puanı (Ort (min.-maks.))	8 (2-12)	12 (4-12)	-3,66	-	<0,001^{*b}
Kuvvet Puanı (Ort (min.-maks.))	4,5 (1-9)	9 (3-14)	-5,23	-	<0,001^{*b}

BOT-2 KF: Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-2 Kısa Form

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma

Ort (min.-maks.): Ortanca (minimum-maksimum)

^a: Bağımsız Gruplar t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri, Mann-Whitney U Testi için Z değeri verilmiştir.

*p<0,05

Grupların BOT-2 KF test puan değerleri Çizelge 4.4'te verildi. İki grup arasında “Ayaklar ve Parmaklar ile Ritim Tutma-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak”, “Düz Bir Çizgi Üzerinde Yürüme” ve “Bir Topu Düşürme ve Yakalama-Her İki El ile” testleri dışında tüm testlerde fark olduğu saptandı (p<0,05).

Çizelge 4.4. Grupların BOT-2 KF test puan değerleri ve karşılaştırılması

BOT-2 KF ALT TESTLERİ	OHA Grubu (n:30) Ort (min.-maks.)	Kontrol Grubu (n:30) Ort (min.-maks.)	Z	p
Bükülen Eğri Yollar Boyunca Çizgi Çizme Puanı	7 (3-7)	7 (4-7)	-2,05	0,041**^a
Kağıt Katlama Puanı	5 (2-7)	7 (3-7)	-2,51	0,012**^a
Bir Kare Şeklini Kopyalama Puanı	5 (2-5)	5 (3-5)	-3,13	0,002**^a
Bir Yıldız Şeklini Kopyalama Puanı	4 (0-5)	5 (0-5)	-3,19	0,001**^a
Bozuk Paraları Transfer Etme Puanı	5 (1-7)	7 (3-9)	-4,34	<0,001**^a
Yerinde Zıplama-Aynı Taraf Senkronize Olarak Puanı	3 (0-3)	3 (2-3)	-3,21	0,002**^a
Ayaklar ve Parmaklar ile Ritm Tutma-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak Puanı	4 (3-4)	4 (4-4)	-1	0,317
Düz Bir Çizgi Üzerinde Yürüme Puanı	4 (4-4)	4 (4-4)	0	1
Denge Tahtasında Tek Ayak Üzerinde Durma-Gözler Açık Puanı	4 (1-4)	4 (4-4)	-2,88	0,002**^a
Tek Bacak Üzerinde Sabit Zıplama Puanı	6 (2-8)	8 (8-10)	-5,43	<0,001**^a
Bir Topu Düşürme ve Yakalama -Her İki El ile Puanı	5 (2-5)	5 (2-5)	-1,48	0,211 ^a
Bir Topu Sürme-Değişken Eller ile Puanı	3,5 (0-7)	7 (1-7)	-3,68	<0,001**^a
Şınav Puanı	2 (0-4)	4 (1-9)	-5,11	<0,001**^a
Mekik Puanı	3 (1-5)	5 (2-7)	-4,54	<0,001**^a

Ort (min.-maks.): Ortanca (minimum-maksimum)

^a: Mann-Whitney U Testi

Mann-Whitney U Testi için Z değeri verilmiştir.

*p<0,05

4.4. Kas Kuvveti ile İlgili Bulgular

Grupların dominant olan taraftaki ekstremite kas kuvvetleri Çizelge 4.5'te gösterildi. Sağlıklı grubun dominant olan taraftaki ekstremite kas kuvvetleri OHA grubuna göre daha fazla idi ve iki grup karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.5. Grupların dominant olan taraftaki ekstremite kas kuvveti değerleri ve karşılaştırılması

DOMİNANT OLAN TARAF KASLAR	OHA Grubu (n:30) ($\bar{x} \pm SS$)	Kontrol Grubu (n:30) ($\bar{x} \pm SS$)	t	df	p
Kalça fleksörleri (N)	(n:26) 66,51 $\pm$ 10,93	(n:28) 98,98 $\pm$ 20,23	-7,41	42,15	<0,001^a
M. Gluteus maximus (N)	69,76 $\pm$ 17,02	94,67 $\pm$ 18,97	5,35	58	<0,001^a
M. Gluteus medius (N)	61,82 $\pm$ 12,35	82,52 $\pm$ 16,34	5,53	54	<0,001^a
Hamstring kas grubu (N)	67,77 $\pm$ 18,26	87,99 $\pm$ 23,61	-3,71	54,55	<0,001^a
M. Quadriceps femoris (N)	75,76 $\pm$ 18,26	94,84 $\pm$ 16,81	4,21	58	<0,001^a
M. Tibialis anterior (N)	56,68 $\pm$ 13,25	75 $\pm$ 16,15	-4,8	58	<0,001^a
M. Gastrocnemius (N)	(n:28) 68,42 $\pm$ 14,25	(n:28) 88,93 $\pm$ 12,13	5,8	54	<0,001^a
M. Deltoideus (anterior lifleri) (N)	55,19 $\pm$ 11,01	72,92 $\pm$ 20,17	4,23	44,88	<0,001^a
M. Deltoideus (orta lifleri) (N)	52,9 $\pm$ 12,15	71,98 $\pm$ 18,4	4,74	50,25	<0,001^a
Omuz eksternal rotatörleri (N)	39,11 $\pm$ 7,32	54,05 $\pm$ 12,77	5,56	46,19	<0,001^a
M. Biceps brachii (N)	69,19 $\pm$ 16,67	92,5 $\pm$ 23,32	4,35	56	<0,001^a
M. Triceps brachii (N)	58,92 $\pm$ 14,96	80,1 $\pm$ 18,81	-4,81	58	<0,001^a
M. Ekstansor carpi radialis (N)	(n:27) 39,46 $\pm$ 6,61	(n:30) 53,3 $\pm$ 11,34	5,7	47,48	<0,001^a

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma

^a: Bağımsız Gruplar t Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri verilmiştir.

* $p<0,05$

Grupların dominant olmayan taraftaki ekstremite kas kuvvetleri Çizelge 4.6’da gösterildi. Sağlıklı grubun dominant olmayan taraftaki ekstremite kas kuvvetleri OHA grubuna göre daha fazla idi ve iki grup karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.6. Grupların dominant olmayan taraftaki ekstremite kas kuvveti değerleri ve karşılaştırılması

DOMİNANT OLMAYAN TARAF KASLAR	OHA Grubu (n:30) ($\bar{x} \pm SS$)	Kontrol Grubu (n:30) ($\bar{x} \pm SS$)	t/Z	df	p
Kalça fleksörleri (N)	(n:30) 65,02 $\pm$ 13,01	(n:26) 85,21 $\pm$ 15,67	5,27	54	<0,001^{*a}
M. Gluteus maximus (N)	(n:28) 67,67 $\pm$ 16,77	(n:30) 91,53 $\pm$ 22,45	4,37	58	<0,001^{*b}
M. Gluteus medius (N)	58,96 $\pm$ 12,87	74,78 $\pm$ 15,5	4,3	58	<0,001^{*a}
Hamstring kas grubu (N)	61,87 $\pm$ 13,78	81,95 $\pm$ 20,39	4,44	51,07	<0,001^{*a}
M. Quadriceps femoris (N)	65,39 $\pm$ 12,69	89,35 $\pm$ 19,56	5,63	49,73	<0,001^{*a}
M. Tibialis anterior (N)	(n:29) 50,52 $\pm$ 11,87	(n:24) 73,45 $\pm$ 7,37	8,59	47,59	<0,001^{*a}
M. Gastrocnemius (N)	(n:25) 65,15 $\pm$ 8,07	(n:29) 83,94 $\pm$ 11,64	6,78	52	<0,001^{*a}
M. Deltoideus (anterior lifleri) (N)	53,9 $\pm$ 12,56	70,37 $\pm$ 18,16	4,09	58	<0,001^{*a}
M. Deltoideus (orta lifleri) (N)	49,6 $\pm$ 10,28	66,44 $\pm$ 17,12	4,62	47,51	<0,001^{*a}
Omuz eksternal rotatörleri (N)	(n:30) 38,93 $\pm$ 8,71	(n:29) 52,95 $\pm$ 11,15	5,39	57	<0,001^{*a}
M. Biceps brachii (N)	(n:29) 60,82 $\pm$ 15,02	(n:30) 84,49 $\pm$ 19,63	5,19	57	<0,001^{*a}
M. Triceps brachii (N)	51,99 $\pm$ 13,31	70,13 $\pm$ 13,97	5,15	58	<0,001^{*a}
M. Ekstansor carpi radialis (N)	(n:28) 38,79 $\pm$ 6,79	(n:30) 49,84 $\pm$ 11,89	4,38	46,97	<0,001^{*a}

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma

^a: Bağımsız Gruplar t Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri verilmiştir.

* $p<0,05$

Grupların dominant olan taraftaki maksimal el ve *pinch* kavrama kuvvetleri Çizelge 4.7’de gösterildi. Sağlıklı grubun dominant olan taraftaki maksimal el ve *pinch* kavrama kuvveti OHA grubuna göre daha fazla idi ve iki grup karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.7. Grupların dominant olan taraf maksimal el ve *pinch* kavrama kuvveti değerleri ve karşılaştırılması

DOMİNANT OLAN TARAF	OHA Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	t/Z	df	p
El Kavrama Kuvveti (kg) (Ort (min.-maks.))	7,17 (2-19)	13,67 (5-44)	-3,9	-	<0,001^{*b}
Lateral <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) (Ort (min.-maks.))	2 (1,17-3,17)	2,92 (2-5,08)	-5,12	-	<0,001^{*b}
Tip <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) ($\bar{x} \pm SS$)	(n:30) 1,99 $\pm$ 0,48	(n:26) 2,74 $\pm$ 0,45	6	54	<0,001^{*a}
Palmar <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) ($\bar{x} \pm SS$)	(n:30) 2,62 $\pm$ 0,58	(n:29) 3,88 $\pm$ 0,94	6,16	46,17	<0,001^{*a}

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Ort (min.-maks.): Ortanca (minimum-maksimum)

^a: Bağımsız Gruplar t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri, Mann-Whitney U Testi için Z değeri verilmiştir.

* $p<0,05$

Grupların dominant olmayan taraftaki maksimal el ve *pinch* kavrama kuvvetleri Çizelge 4.8’de gösterildi. Sağlıklı grubun dominant olmayan taraftaki maksimal el ve *pinch* kavrama kuvveti OHA grubuna göre daha fazla idi ve iki grup karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.8. Grupların dominant olmayan taraf maksimal el ve pinch kavrama kuvveti değerleri ve karşılaştırılması

DOMİNANT OLMAYAN TARAF	OHA Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	t/Z	df	p
El Kavrama Kuvveti (kg) (Ort (min.-maks.))	6 (1-20,33)	12,33 (4,67-39)	-3,79	-	<0,001*^b
Lateral <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) (Ort (min.-maks.))	2 (1-3,42)	2,67 (2-5)	-4,46	-	<0,001*^b
Tip <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) ($\bar{x} \pm SS$)	(n:27) 1,91 $\pm$ 0,33	(n:26) 2,62 $\pm$ 0,51	6,07	42,46	<0,001*^a
Palmar <i>Pinch</i> Kuvveti (kg) ($\bar{x} \pm SS$)	(n:29) 2,48 $\pm$ 0,55	(n:28) 3,5 $\pm$ 0,9	5,13	44,32	<0,001*^a

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Ort (min.-maks.): Ortanca (minimum-maksimum)

^a: Bağımsız Gruplar t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri, Mann-Whitney U Testi için Z değeri verilmiştir.

*p<0,05

4.5. Denge, Alt Ekstremitte Kas Kuvveti-Enduransı ve Ağrı ile İlgili Bulgular

Grupların denge, alt ekstremitte kas kuvveti-enduransı ve ağrı değerleri Çizelge 4.9’da verildi. OHA grubunda SKYT süresi daha fazla, 30 Saniye Otur-Kalk Testi tekrar sayısı daha düşük, ağrı şiddeti değeri daha yüksekti ve iki grup arasında fark olduğu saptandı (p<0,05).

Çizelge 4.9. Grupların denge, alt ekstremitte kas kuvveti-enduransı, ağrı değerleri ve karşılaştırılması

TESTLER	OHA Grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	t/Z	df	p
Sürekli Kalk ve Yürü Testi (sn) ($\bar{x} \pm SS$)	6,52 $\pm$ 0,77	5,14 $\pm$ 0,54	-8,05	58	<0,001*^a
30 Saniye Otur-Kalk Testi (tekrar sayısı) (Ort (min.-maks.))	14 (11-17)	17 (13-22)	-5,13	-	<0,001*^b
Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası Puanı-Günlük (Ort (min.-maks.))	4 (0-8)	0 (0-2)	-6,52	-	<0,001*^b
Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası Puanı-Kriz (Ort (min.-maks.))	8 (4-10)	-	-	-	-

$\bar{x} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma

Ort (min.-maks.): Ortanca (minimum-maksimum)

^a: Bağımsız Gruplar t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi, *p<0,05

Bağımsız Gruplar t Testi için t ve df değerleri, Mann-Whitney U Testi için Z değeri verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, OHA tanılı çocukların tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre motor performans, kas kuvveti ve dengelerinin belirgin düzeyde etkilenmiş olduğunu, ağrı krizlerinin olmadığı günlerde de orta şiddette ağrı deneyimlediklerini ortaya koymuştur. Bu çalışma, OHA'da pediatrik fizyoterapi konusunu ele alan Türkiye'deki ilk çalışmadır. Pediatrik OHA'da dengenin değerlendirildiği ve motor performansın birçok boyutta ele alındığı bilinen ilk çalışma olması ile literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Motor performans, motor performansı oluşturan kuvvet, denge, ince motor beceriler, hız ve çeviklik gibi parametreler üzerinde yaş faktörü önemli bir etkidir. Aynı zamanda bu parametrelerde cinsiyetler arasında görülen farklılıklar yaş ile ilişkilidir. Kız ve erkek çocuklarda motor performans düzeylerinin yaş ile ilişkili bulunduğu bir çalışmada, 10 yaş grubunda kız çocuklar erkek çocuklardan daha iyi motor performans sergilerken, 14 yaş grubunda cinsiyetler arasında motor performans açısından herhangi bir fark gözlenmemiş, 17 yaş grubunda ise erkek çocuklar kız çocuklardan daha iyi motor performans sonuçları elde etmişlerdir [258]. İlkokul dönemindeki çocuklarda statik postüral stabilitenin yaş ve cinsiyetten etkilendiği, erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha fazla postüral salınım gözlemlendiği, dengenin yaş ile birlikte geliştiği belirtilmiştir. İki görev içeren denge aktivitelerinin yaklaşık 9 yaşında, tek ayak üzerinde durma gibi daha karmaşık denge aktivitelerinin ise 10 yaş üzeri çocuklarda daha etkili bir şekilde yapılabildiği sonucuna ulaşılmıştır [259]. Bu çalışmada da çocuklarda cinsiyete bağlı olarak seyreden motor gelişim süreci ve yaş faktörü göz önünde bulundurularak, OHA ve kontrol grubundaki her bir çocuk yaş ve cinsiyet eşleşmeli olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Bu yöntem ile kas kuvveti, motor performans ve denge gibi motor aktivitelerin değerlendirilmesinde yaş ve cinsiyet faktörlerinin etkisi elimine edilmeye çalışılmış, böylece OHA hastalığının etkisinin daha iyi değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Orak Hücre Anemisi tanılı bazı çocuklarda yaşamın ilk yıllarında görülen büyüme geriliği, boy uzunluklarının tipik gelişim gösteren çocuklara göre ortalamanın altında seyretmesine neden olabilmektedir. Büyüme geriliğinin nedenlerinden birinin, büyüme plağına zarar veren, kartilaj büyümesini yavaşlatan, durduran ve kemikte kısaltmaya neden olan vasküler bozukluklar olduğu savunulmaktadır [260]. Bu hastalarda iskelet sisteminde gelişim geriliği, devamında gelen büyüme bozuklukları ve kemiklerdeki açısal deformiteler ile

sıklıkla karşılaşılmaktadır [70]. Ancak birçok hasta, büyüme sürecinin sonlarına doğru normal düzeyde bir büyüme atağı geçirmektedir ve bu atak ile birlikte ortalama veya ortalamanın üzerinde bir boy uzunluğuna ulaşmaktadır [260]. Rhodes ve arkadaşları, preadölesan dönemdeki OHA hastalarında büyüme paterninin sağlıklı yaşıtlarına göre daha yavaş olduğunu, boy, vücut ağırlığı ve kemik mineral dansitesinin gelişmesinde bu çocukların daha uzun bir sürece ihtiyaç duyduklarını belirtmiştir. Aynı zamanda büyüme hızının Hb konsantrasyonu ile pozitif yönde, harcanan toplam enerji ile negatif yönde ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır [83]. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar klinik olarak stabil olsa da, inflamasyon ve oksidatif stres düzeylerindeki yükselme sonucunda istirahat enerji tüketiminde artış görüldüğü düşünülmektedir [81]. Ayrıca kronik anemi nedeniyle kardiyak “outputun” daha yüksek olması sonucunda, istirahat enerji tüketimi sağlıklı bireylere göre %10-20 oranında daha fazla bulunmuştur. Bu çocuklarda ek olarak beslenme problemleri de söz konusudur. Bu nedenlerden dolayı OHA tanılı çocuklarda büyüme geriliğinin olduğu ifade edilmiştir [261]. Al-Saqladi ve arkadaşları, OHA tanılı çocuklarda büyüme sürecinde görülen problemlerin yetişkinlik dönemini de etkilediğini belirtmiştir. Yetişkin hastalarda düşük vücut ağırlığı, normalden daha kısa bir gövde ve daha uzun ekstremiteler, dar omuz ve kalça genişliği, göğüs anterior-posterior çapında artış tanımlamışlardır. Çocuklarda ise bu görünümünden ziyade, beslenmenin zayıf olduğu ve vücut ağırlıklarının ortalama değerlerden daha düşük olduğu belirtilmiştir [8]. Dougherty ve arkadaşları, OHA tanılı çocukların boy uzunluklarını tipik gelişim gösteren çocuklarla benzer, vücut ağırlığı ve VKİ’lerini ise daha düşük bulmuşlardır. Kol çevresi, triceps skinfold kalınlığı, yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesinin OHA tanılı çocuklarda daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir [175]. Bu çalışmada da OHA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında boy uzunluğu açısından iki grup arasında fark gözlenmezken, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olduğu saptanmıştır. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklar klinik olarak stabil olsa da, vücuttaki sürekli inflamasyon ve doku hasarı sonucunda istirahat enerji tüketiminde görülen artış, vazooklüzif krizler sonucunda dokuların yeterince beslenememesi ve çocukların yaşadığı beslenme problemleri göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Orak Hücre Anemisi tanılı hastalarda inme veya geçici iskemik atak sonrası denge problemleri görülebilmektedir [15]. Çalışmamıza, OHA’nın denge üzerindeki etkisinin tam olarak belirlenebilmesi için nörolojik olarak etkilenimi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çocuklarda prenatal ve perinatal dönemde yaşanan çeşitli problemler, uzun dönemde

birtakım motor, duysal ve kognitif etkilenimler oluşturabilmektedir [235]. Bununla birlikte, kronik sistemik hastalıklar normal gelişim sürecini etkileyebilmektedir. Hem OHA grubuna hem kontrol grubuna dahil edilen çocuklarda prenatal veya perinatal problemlerin varlığı, yalnızca OHA grubunda ise OHA dışında herhangi bir kronik sistemik hastalığa sahip olmak dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda klinik olarak stabil durumda dahi görülen inflamasyon ve oksidatif stres [81] birçok probleme neden olmaktadır. Bununla birlikte, görülebilecek herhangi bir akut enfeksiyon semptomları daha da kötüleştireceği ve OHA'nın kendine özgü semptomlarının değerlendirilmesine müdahale edeceği için, akut enfeksiyon varlığı OHA grubunda dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Orak Hücre Anemisi tanılı hastaların hemogram sonuçları incelendiğinde hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşük, ortalama eritrosit hacminin normal seviyede olduğu belirlenmiştir [262]. Çalışmamızda da OHA tanılı çocukların hemogram değerleri literatürdeki gibi normalden düşüktür. Ağrı krizi geçiren hastalarda bu değer değişimlerine ek olarak lökosit hücrelerinin sayısı artış göstermektedir [263]. Bu çalışmada OHA grubunun lökosit değerlerinde herhangi bir artış görülmemesi ve normal değerlerinde seyretmesi, OHA grubuna dahil edilen çocukların klinik açıdan stabil olduğuna dair göstergelerden biridir.

Vazooklüzyon; akut ağrılı krizler ve organ etkilenimleri nedeniyle uzun dönemde birçok komplikasyona neden olan, OHA'ya özgü önemli bir semptomdur [41]. İki yıl süresince hastaneye başvuran OHA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %42'sinde hastaneye yatıştaki en büyük nedenin ağrı krizleri olduğu belirtilmiştir [264]. Kan transfüzyonları, akut semptomların nüksünü önleyerek yaşamın devamlılığını sağlamak amacıyla başvurulmuş önemli bir yöntem olmasına rağmen, uzun dönemde birçok riski ve yan etkiyi beraberinde getirmektedir [16]. Çok sık frekanslarda gerçekleştirilen kan transfüzyonu sonucunda OHA tanılı hastalarda görülen önemli problemlerden birisi, doku hasarının ana nedeni olduğu bilinen demir birikimidir [265]. Hepatositler, ön hipofiz veya pankreas hücrelerindeki demir birikimi, hücresel işlev bozukluğuna ve nekroza yol açabilen aktif oksijen türlerinin salınmasına neden olabilmektedir. Bu aktif oksijen türleri moleküler ve hücresel hasarlara yol açabilmektedir [16]. Orak Hücre Anemisi'nde metabolik ve endokrin bozuklukların patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu bozuklukların tekrarlı ve sık yapılan transfüzyon işlemine bağlı olarak meydana gelen

demir yüklenmesinden, vazooklüzyon sırasında doku canlılığının bozulmasından ve iskemi sırasında açığa çıkan inflamatuvar mediatörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [31, 78]. Orak Hücre Anemisi hastalarının geçirmiş olduğu her bir ağrı krizinin ve kan transfüzyonunun hastada oluşturduğu akut yan etkiler ve uzun dönemde görülen yaşamı tehdit edici düzeydeki semptomlar göz önünde bulundurulduğunda; OHA hastalarının geçirmiş oldukları vazooklüzif ağrı krizi sayılarının ve insidansının sıklıkla takip edilmesi, kan transfüzyon sayısının değerlendirilmesi ve klinik takibi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada da OHA tanılı hastaların şu ana kadar geçirmiş olduğu ağrı krizi ve kan transfüzyonu sayısı tanımlayıcı değer olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda ortalama vazooklüzif ağrı krizi sayısı 6,83 ve ortalama kan transfüzyonu sayısı 8,6 olarak tespit edilmiştir. Orak Hücre Anemisi grubunun yaş ortalamasının 10,5 yaş olması dikkate alındığında, OHA tanılı çocukların hastalığın semptomlarından ve uygulanan tedavilerden ne oranda etkilendikleri öngörülebilmektedir. Bu nedenle, OHA tanılı çocuklarda bu parametrelerin değerlendirilmesi ve takibi gereklidir.

Orak Hücre Anemisi'nde eritrositlerde görülen hasarlar ile kastaki kan dolaşımı, kasın oksijenlenmesi ve kapiller beslenmesi azalmaktadır [178, 194]. Kas metabolizmasında meydana gelen birtakım değişimler kas fonksiyonlarını etkilemektedir [194] ve kasın istirahatteki enerji tüketimi artmaktadır [179]. Kas kuvveti, kas volümü ve atrofisi ile yakından ilişkili olduğu için, kas atrofisi kas kuvvet bozukluklarının en temel nedeni olarak ele alınmaktadır [15]. Hızlı yürümede, merdiven veya rampa çıkmada, ağır fiziksel aktivitelerde dispne görülen bu hastalarda fonksiyonel kapasite negatif yönde etkilenmektedir [266]. Hastanın fiziksel aktivitelerden uzaklaşma eğilimi kasta atrofiye, kas kuvvetinde ve maksimal istemli kas kontraksiyonunda azalmaya, fonksiyonel kapasitede kayıplara neden olmaktadır [14, 194]. Kronik ağrı, OHA hastalarında fiziksel inaktivitenin bir diğer nedenidir. Ağrı ile birlikte hastanın sedanter yaşama yönelmesi sonucunda kasların kullanım kapasitesinin azaldığı, bu durumun ilerleyen süreçte periferik kas kuvvetinde yetersizliğe ve azalmaya neden olabileceği ifade edilmiştir [267]. Ohara ve arkadaşları, OHA hastalarında kalça ve alt ekstremitelerde sürekli bir şekilde tekrar eden ağrının fonksiyonel kapasitede bozulmaya neden olduğunu bildirmiştir [268]. Bu çalışmada OHA tanılı çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocukların ekstremitelerdeki kas kuvvetleri arasında fark bulunmuştur. Bu farkı oluşturan faktörlerden birinin, OHA grubunda günlük yaşam aktiviteleri sırasında dahi görülebilen ağrı olabileceği düşünülmektedir. Bu çocuklarda ağrı nedeniyle fiziksel aktiviteden kaçınıldığı, kasların

atrofiye uğramış olabileceği, bu nedenle kas kuvvetinde genel bir azalma gözlemlendiği düşünülmektedir. Aynı zamanda bu çocuklarda görülen vazooklüzif ağrı krizlerinin, kas dokusunun yeterli derecede beslenememesine neden olabileceği ve bunun kas fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmüştür. Yeterli derecede fonksiyon göremeyen kas dokusunda zamanla kuvvet kaybı oluşabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, OHA grubunda tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre kas kuvvetinde kayıplar meydana gelmiş olabilir.

Manuel kas testi, kas kuvvetinin değerlendirilmesinde gözlemciler içi ve gözlemciler arası güvenilir bir yöntemdir [269]; ancak, özellikle hafif düzeyde kas kuvvet kaybı olan kişilerde kuvvet kaybını belirlemede sınırlı bir sensitivite ve spesifisiteye sahiptir [270]. Çocuklarda kas kuvvetinin değerlendirilmesinde dijital el dinamometresi gibi sayısal bir değer elde edilen kuvvet ölçümleri, manuel kas testi gibi subjektif bir yöntemden daha güvenilir olarak bulunmuştur [269]. Kas kuvveti ölçümünde izokinetik dinamometre altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, yetişkinlerin değerlendirilmesinde kullanılan materyallerin karmaşık olması ve çocukların antropometrik karakteristiklerine uyum sağlayabilmesi için kapsamlı adaptasyonlar gerektirdiğinden dolayı, çocuklarda kas kuvveti ölçümünde izokinetik dinamometre tercih edilmemektedir [271]. Geçerli, güvenilir ve klinikte kullanımının kolay olması yanında objektif sonuç elde edilen bir yöntem olması nedeniyle bu çalışmada ekstremitelerin maksimal kas kuvvetlerinin değerlendirilmesinde dijital el dinamometresinden yararlanılmıştır.

Orak Hücre Anemisi tanılı hastalarda kronik hemoliz sonucunda görülen eritropoez ve kardiyak iş yükünün artması ile enerji ihtiyacında artış görülmektedir. Bu nedenle OHA tanılı hastaların bazal metabolizma hızı sağlıklı bireylere göre %20 daha yüksektir. Artan bazal metabolizma hızı bu hastalarda VKİ'de azalmaya neden olmaktadır [272]. VKİ düşüklüğü kas kuvvetinde azalmaya ve pulmoner fonksiyonlarda olumsuz etkilenebilir. Ohara ve arkadaşları, VKİ ve el kavrama kuvveti arasında pozitif yönde ilişki bulmuşlardır [14]. Dougherty ve arkadaşları ise OHA tanılı çocuklarda maksimal el kavrama kuvvetinin sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğunu; yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi ve yaş faktörlerinin dominant taraf elin kavrama kuvvetini etkilediğini bildirmişlerdir [175]. Bu çalışmada da OHA grubunun VKİ'si ve maksimal el kavrama kuvveti kontrol grubuna göre daha düşüktür ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Orak Hücre Anemisi grubunda maksimal el kavrama kuvvetindeki

etkilenim nedenlerinden birinin de, literatürde belirtildiği gibi VKİ düşüklüğü olabileceği düşünülmüştür. Bu sonuç, çocukların düzenli takipleri sırasında detaylı olarak değerlendirilmeleri ve tedavinin bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre planlanması açısından faydalı olacaktır.

Üst ekstremité dinamik kas kuvveti, el kavrama kuvveti ve fonksiyonel el becerisi değerlendirmeleri arasında yüksek düzeyde ilişki bulunmaktadır [273]. Kurillo ve arkadaşları günlük yaşamda nesne kavrama gibi aktiviteler dikkate alındığında, elin fonksiyonel değerlendirmeleri sırasında el kavrama kuvveti ile birlikte el becerisi değerlendirmelerinin de yapılmasının gerekliliğini ifade etmiştir [247]. El kavrama kuvveti ve *pinch* kuvveti, çocukluk çağındaki pek çok günlük aktivitede önemli bir yere sahiptir. Alaniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada el kavrama kuvveti, *pinch* kuvveti ve çocukların gerçekleştirdiği fonksiyonel aktiviteler arasında ilişki bulunmuştur [197]. Duman ve Subaşı ise el kavrama kuvveti ve *pinch* kuvvetinin, ince motor beceriler ve VKİ ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir [274]. Bu nedenlerden dolayı, hem klinisyenler hem araştırmacılar tarafından birçok günlük aktivitenin değerlendirilmesinde ve tedavisinde el kavrama kuvveti ve *pinch* kuvveti değerlendirilerek, bu kuvvetlerin gelişimine odaklanan tedavi yöntemleri tercih edilmektedir [275]. Bu çalışmada OHA grubundaki lateral, tip ve palmar *pinch* kuvvetleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Orak Hücre Anemisi grubunda *pinch* kuvvetin daha az olmasının bir nedeninin, hastalığın patofizyolojisi nedeniyle parmak kaslarındaki defisitler olabileceği düşünülmektedir. Orak Hücre Anemisi grubunda hem maksimal el kavrama kuvvetinin hem *pinch* kuvvetinin tipik gelişim gösteren yaşlarına göre az olmasının el fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. Aynı zamanda bu çocuklarda okul devamsızlığının yaşlarına göre daha fazla olduğu düşünüldüğünde, yazı yazma ve el becerisi gerektiren aktivitelerde yaşlılarından daha başarısız olma durumu söz konusudur. Fonksiyonel aktiviteler ile kas kuvveti arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, *pinch* kuvvetin OHA grubunda az olması sonucunda BOT-2 KF bataryasındaki ince motor gelişimi değerlendiren test puanlarının negatif yönde etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. Orak Hücre Anemisi grubunda VKİ'nin düşük olması da, *pinch* kuvvetini etkileyen bir diğer faktör olarak değerlendirilebilir.

Maksimal el kavrama kuvvetinin değerlendirilmesinde birçok çalışmada hidrolik el dinamometresi kullanılmıştır [14, 175, 273]. *Pinch* kuvvet ölçümünde ise *pinchmetre*

geçerli ve güvenilir bir cihaz olarak bilinmektedir [200]. Bu nedenle bu çalışmada maksimal el kavrama kuvveti ve *pinch* kuvvetin değerlendirilmesinde sırasıyla hidrolik el dinamometresi ve *pinchmetre* tercih edilmiştir.

Orak Hücre Anemisi'nde denge ile ilgili olarak literatürde yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Nörolojik olarak herhangi bir etkilenimi olmayan yetişkin OHA hastalarında yapılan bu çalışmada, hastaların statik denge kontrolünde, özellikle mediolateral salınımlarında etkilenim olduğu tespit edilmiştir. Orak Hücre Anemisi hastalarında kalça, pelvis ve ayak bileği eklemlerinde görülen problemler nedeniyle anteroposterior ve mediolateral yönde etkilenim olduğu, bu etkilenimin ise düşük seviyede hemoglobin, periferik kas disfonksiyonu, el kavrama kuvveti, solunum kas kuvveti ve postür ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yazarlar, özellikle denge kontrolü ve kas kuvveti arasında yüksek düzeyde bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir [15]. Alt ekstremité kas kuvvetinin denge kontrolü üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu, ancak el kavrama kuvvetinin de tüm vücudun kuvvetinin ve fonksiyonelliğinin bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir [270]. Bu çalışmada OHA grubunda denge fonksiyonunda etkilenim olduğu tespit edilmiştir. Bu etkilenimin alt ekstremité kas kuvvetinde azalmanın etkisi ile gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde Duchenne Muskuler Distrofi hastalığına sahip çocuklarda kalça ekstansörleri ve ayak bileği dorsifleksörlerinde meydana gelen kuvvet kaybı ile ambulasyon kaybı arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu bildirilmiştir [276]. Bu çalışmada dengenin değerlendirilmesinde kullanılan Süreli Kalk ve Yürü Testi, testi oluşturan oturma, ayağa kalkma ve yürüme gibi fonksiyonların değerlendirilmesini sağladığı için aynı zamanda fonksiyonel mobilitayı da değerlendiren bir testtir [252]. Test içeriğindeki fonksiyonların tipik gelişim gösteren çocuklar ile eşit sürelerde yapılabilmesi için, OHA grubundaki çocuklarda fonksiyonları gerçekleştirebilecek yeterli düzeyde alt ekstremité kas kuvvetine ihtiyaç vardır. Ancak, OHA grubunda alt ekstremité kas kuvveti azalmıştır. Aynı zamanda dinamik denge, kas kuvvet kayıplarından ciddi derecede etkilenebilmektedir. Bu çocukların SKYT'yi tamamlama süresinin daha fazla olmasında kas kuvvetindeki azalmanın etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Orak Hücre Anemisi tanılı hastalarda kas sisteminin etkilenimine bağlı olarak, kas kuvveti ile birlikte kas enduransı da etkilenmektedir [183, 187]. Silva ve arkadaşları OHA hastalarında uygulanacak bir endurans eğitiminin, denge kontrolünün gelişiminde etkili olabilecek bir yöntem olduğunu öne sürmüşlerdir [15]. Çalışmamızda alt ekstremité kas

kuvveti ve enduransını bir arada değerlendiren 30 Saniye Otur-Kalk Testi'nde OHA grubunun tekrar sayısı kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Orak Hücre Anemisi grubunun bu testte daha başarısız olmasının nedeninin, alt ekstremitte kas kuvveti ve denge fonksiyonlarındaki azalma olabileceği düşünülmüştür.

Orak Hücre Anemisi'nde görülen vazooklüzif krizler, hastalığın en fazla görülen semptomu olan akut ağrıya neden olmaktadır [53]. Eritrositlerin dolaşımdaki obstrüksiyonu sonucunda meydana gelen iskemik hasarlar ile özellikle kas-iskelet sisteminde ağrı ve fonksiyonel limitasyonlar görülmektedir [31]. Yapılan çalışmalarda sıklıkla ağrı deneyimleyen OHA tanılı çocukların ve annelerinin anksiyete ve depresyona daha eğilimli oldukları, çocukların ağrıları nedeniyle fiziksel aktiviteden kaçındıkları ve sonuç olarak fonksiyonel beceri düzeylerinde azalma görüldüğü ifade edilmiştir [191-193]. Depresyon, ağrının algılanma düzeyi ve ağrı eşiğinin azalmasına, ağrının daha karmaşık hale gelmesine ve çocuğun ağrı ile başa çıkamamasına neden olabilmektedir. Ağrı, OHA tanılı çocuklarda konsantrasyon ve motivasyon yeteneğini azaltarak okul başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri çocuğun uyuşuk ve letarjik olmasına, alert olma düzeyinin azalmasına neden olabilmektedir [11, 125]. Tuijn ve arkadaşları, OHA tanılı hastalarda ağrının yalnızca akut krizlerin gerçekleştiği anda değil; günlük yaşam içerisinde de sırt, göğüs ve kol bölgesinde var olduğunu belirtmiştir [277]. Yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalardan ağrı günlüğü tutmaları istenmiştir. Hastaların yarısından fazlası günlüklerine, günlerinin yarısından çoğunu ağrı ve ağrılı krizler yaşayarak geçirdiğini kaydetmiştir. Hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünün her gün ağrı raporladığı, yaklaşık %15'inin nadir olarak ve belli dönemlerde ağrı ile karşı karşıya olduğu tespit edilmiştir. Hastaların gün içerisindeki ağrıları orta düzeyde iken, ağrı krizi geçirdikleri veya hastaneye başvurdıkları günlerde ağrı şiddetleri diğer günlere göre daha fazla kaydedilmiştir. Bir krize bağlı olarak gelişmeyen ağrılı gün sayısının ise, kriz ile bildirilen ağrılı gün sayısının 10 katı kadar fazla olduğu ifade edilmiştir [212]. Çocuklarda görülen sonuçlar da yetişkinler ile benzerlik göstermiştir. Çocuklar ağrı şiddetlerinin orta düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir. Fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olduğu günlerde ağrı süresinin ve yoğunluğunun arttığı tespit edilmiştir. Gün içinde sergilenen düşük seviyede fiziksel aktivitenin, ertesi gün daha uzun süreli ve daha yoğun şiddette bir ağrıya neden olduğu ifade edilmiştir. Ağrı süresinin ve yoğunluğunun daha az olması ertesi gün sergilenen fiziksel aktivitenin daha yüksek seviyede yapılmasını sağlamıştır [278]. Bu çalışmada OHA grubunun hem günlük yaşam

içerisinde hem krizler sırasında ağrı problemleri yaşadığı ve ağrı şiddetinin literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Orak Hücre Anemisi grubunda fiziksel aktivite ile ilişkili olan denge, motor performans, kas kuvveti ve kas enduransı değerlerinin düşük olmasında ağrının etkisi olduğu düşünülmektedir.

Ağrı subjektif bir deneyimdir. Çocuğun ağrı deneyimini tam olarak ifade edebilmesi için iletişim düzeyinin uygun olması ve belirli bir gelişim düzeyine erişmiş olması gerekmektedir. Özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda yapılan ağrı değerlendirme doğru sonuçlar vermeyebilir. Bu nedenle, çocuklara uygun değerlendirme yöntemleri belirlemek önemlidir. Çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde genellikle altın standart yöntemler olarak kabul edilen, kişinin beyanına dayalı yöntemler tercih edilmektedir [279]. Hem çocuklar hem ebeveynleri tarafından uygulama kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilen Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası, çocuklarda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan kişisel beyana dayalı yöntemlerden biridir [255, 256]. Garra ve arkadaşları Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası'nın, okul çağındaki çocuklarda ve adolesanlarda uygulanan tedavinin ağrı üzerindeki etkisini değerlendirmede geçerli bir ölçek olduğunu ifade etmiştir [280]. Bu nedenle çalışmamızda da çocuklarda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir, klinikte kullanımı kolay ve çocuklar tarafından anlaşılır bir yöntem olan Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası kullanılmıştır. Değerlendirme sırasında OHA tanımlı çocuklar da pratik bir şekilde skalayı yanıtlatabilmişlerdir.

Motor performans düzeyi ve fiziksel aktivite birbiri ile bağlantılı iki kavramdır. Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivite düzeyi iyi olan çocukların motor performans düzeylerinin yüksek olduğu [281], motor performans düzeyi düşük olan ve motor yetenekler açısından daha zayıf olan çocukların fiziksel inaktiviteye eğilimli oldukları belirtilmiştir [282]. Günlük yaşamda ve boş zamanlarında daha aktif olan çocukların kaba motor gelişimleri normal düzeyde iken, sedanter çocuklarda kaba motor gelişim düzeyi düşük bulunmuştur [283]. Fiziksel inaktivitenin azalan kas kuvveti ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, OHA grubunda motor performans düzeyinin kontrol grubuna göre düşük bulunmasının nedenlerinden birisinin azalmış kas kuvveti olduğu düşünülmüştür.

İnce motor beceriler küçük kasların kontrolünü, el-göz koordinasyonunu ve yüksek derecede hassasiyet gerektiren aktivitelerin sergilenmesini sağlayan becerilerdir [284]. El kaslarının kuvveti, el kavrama ve *pinch* kuvveti, kas tonusu, eklem hareket açıklığı ve

koordinasyon gibi parametreler ince motor performansı etkilemektedir [168]. Bu çalışmada OHA grubunda hem kas kuvvetlerinde hem BOT-2 KF koordinasyon testlerinde kontrol grubuna göre etkilenim görülmesi, BOT-2 KF alt testlerinden ince motor keskinlik ve ince motor integrasyonda başarısızlığa yol açmış olabilir.

Tekrarlı basit hareketlerin ve bu hareketlerin tekrar sıklığının kortikospinal yolların miyelinizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [285]. Balcı ve arkadaşları, OHA tanılı hastalarda kortikospinal yolların lif sayısında bilateral olarak önemli ölçüde azalma olduğunu ifade etmiştir [286]. BOT-2 KF koordinasyon alt testlerinde, OHA grubunun kontrol grubuna göre daha zayıf performans sergilemesinin nedenlerinden birinin bu etken olabileceği düşünülmüştür. Ancak, “Ayaklar ve Parmaklar ile Ritm Tutma-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak” ve “Bir Topu Düşürme ve Yakalama-Her İki El ile” testlerinde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Çocuğun daha statik olduğu ve ağırlık merkezinin yer değiştirmedeği durumlarda koordinasyonunu daha iyi sağlayabildiği, daha dinamik aktivitelerde ise koordinasyonu sağlayabilecek yeterli kas kuvveti bulunmadığı ve hareketin tekrar sıklığını tolere edemediği düşünülmüştür.

Baş parmak, işaret parmak ve orta parmağın ürettiği kuvvet anlamına gelen dinamik tripod tutuşu, yazı yazma ve çizim yapma gibi günlük yaşam aktivitelerinin performansında gereklidir. Bu aktivitelerin kalitesi, *pinch* kas kuvvetinin yeterli düzeyde olup olmadığını gösteren faktörlerden biridir [287]. Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda tipik gelişim gösteren çocuklara göre, basit bir şeklin çiziminde dahi şeklin orijinalinden daha fazla sapma gözlenmektedir. Bu çocuklarda basit ve karmaşık fonksiyonlarda azalma ve defisitler söz konusudur. Gözle görülebilir herhangi bir nörolojik defisiti olmayan OHA tanılı çocuklarda yazı yazma ve çizim yapma aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, OHA tanılı çocukların sağlıklı yaşlılarına göre daha başarısız oldukları, ince motor fonksiyonların gerçekleştirilmesinde daha kötü performans sergiledikleri sonucuna ulaşılmıştır. Aynı zamanda en önemli limitasyon, sergiledikleri aktivitenin hız parametresinde tespit edilmiştir [285]. Bu çalışmada OHA grubunda *pinch* kuvvette görülen azalmanın, çeşitli çizimleri, kağıt katlamalarını ve bozuk paraların elden ele transferini içeren BOT-2 KF ince motor keskinlik, ince motor integrasyon ve el becerisi testlerindeki performansı etkilediği düşünülmektedir. Literatürde belirtilen dinamik tripod tutuşu ile palmar *pinch* kuvvetin değerlendirme pozisyonu birbirine benzerlik göstermektedir. Özellikle palmar *pinch* kuvvetindeki azalma, çizim aktivitesinin

sergilendiği motor performans testlerindeki başarısızlığın bir nedeni olabilir. Tip *pinch* ve lateral *pinch* kuvvetlerinin değerlendirme pozisyonu ise, BOT-2 KF el becerisi testi olan bozuk paraları transfer etme testinde paraların tutuş pozisyonu ile benzerlik göstermektedir. Tip *pinch* ve lateral *pinch* kuvvetlerindeki azalma, BOT-2 KF el becerisi testindeki performansta başarısızlığa yol açmış olabilir. Aynı zamanda, bozuk paraları transfer etme testi gerçekleştirilirken çocuklar belirli bir süreye karşı ve belirli bir hızda performans sergilemiştir. Literatürde belirtildiği gibi, OHA grubunun bu testte kontrol grubuna göre başarısız olmasının bir diğer nedeni de hız faktörü olabilir.

Fonksiyonel motor performans ve kas kuvvetinin değerlendirildiği çalışmalarda iki parametre arasında ilişki bulunmuştur [276, 288, 289]. Wang ve Chen sağlıklı çocuklarda yapmış olduğu çalışmada, alt ekstremita kas kuvveti ve fonksiyonel denge testleri arasında ilişki tespit etmiştir [288]. Diz fleksiyon-ekstansiyon kas kuvveti ve motor fonksiyon arasında ilişki tespit edilen bir başka çalışmada ise, diz ekstansiyon kuvvetinin en iyi belirteçlerinin 10 metre yürüme, yerden yükselme ve 6 basamak çıkma aktivite testleri olduğu belirtilmiştir [289]. Bu çalışmada denge, SKYT'nin yanı sıra BOT-2 KF denge testleri ile de değerlendirilmiştir. Hem SKYT hem BOT-2 KF denge alt testleri gibi fonksiyonel görevler içeren testlerde OHA grubunun kontrol grubuna göre daha başarısız olmasının nedeni, normalden daha düşük alt ekstremita kas kuvveti ve enduransına sahip olmaları olabilir. Ancak, iki grup arasında “Çizgi Boyunca Yürüme” testinde fark bulunmazken, “Denge Tahtasında Tek Ayak Üzerinde Durma-Gözler Açık” testinde fark bulunmuştur. Denge tahtası kullanılarak destek yüzeyinin daraltılması sonucunda, OHA tanılı çocuğun bu daralmayı tolere edebilecek yeterli alt ekstremita kas kuvvetine sahip olmaması, Çizgi Boyunca Yürüme testinin daha statik bir denge testi olması ve SKYT'nin dinamik dengeyi değerlendirmesi bu sonuçları ortaya koymuş olabilir.

Moheeb ve arkadaşları, OHA tanılı çocuklarda vertikal zıplamada patlayıcı güç açısından önemli derece etkilenim belirlemişlerdir [176]. Dougherty ve arkadaşları ise OHA tanılı çocuklarda vertikal *squat* zıplama sırasındaki maksimal kuvvetin, tipik gelişim gösteren yaşlıtlarına göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir [156]. Bu çalışmada OHA grubu, BOT-2 KF Hız ve Çeviklik alt bölümünden Tek Bacak Üzerinde Sabit Zıplama testinde kontrol grubuna kıyasla daha zayıf performans sergilemiştir. Bunun nedeninin OHA tanılı çocuklarda alt ekstremita kas kuvvetindeki etkilenim olduğu düşünülmüştür.

Cinsiyet faktörü adölesan ve genç yetişkinlik döneminde farklı motor yeteneklerin gelişiminde etken olabilmektedir. Bu nedenle uygulanan değerlendirme testlerinde kas kuvveti gibi cinsiyete bağlı olan parametrelerin, her cinsiyet için farklı yöntemlerle değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur [290]. BOT-2 KF kuvvet alt testlerinden Şınav testinde kız ve erkek çocuklar için değerlendirme pozisyonlarının farklı olmasının, çocukların motor performans düzeyini daha kaliteli bir şekilde değerlendirebileceği düşünülmüştür. Şınav ve Mekik testlerinde OHA grubunun kontrol grubuna göre daha düşük bir performans sergilemesinin nedeni, OHA grubunda kas kuvvetinin etkilenimine bağlı olarak açıklanabilir. Aynı zamanda bu iki test belirli bir süre ve hıza karşı gösterilen performansa dayalı olduğu için, kas enduransındaki etkilenim de bu test sonuçları üzerinde etkili olabilir.

Orak Hücre Anemisi tanılı hastalarda erken tanı ve fizyoterapinin, hastada özüre neden olabilecek önemli sekellerin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir [291]. Kas-iskelet sistemi ve nörolojik etkilenimlerin denge üzerindeki güçlü etkileri göz önünde bulundurularak, bu konuda fizyoterapi ve rehabilitasyon müdahalelerin en erken dönemde başlatılması gerektiği bildirilmiştir [15]. Çalışmamızın sonucunda OHA tanılı çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrı parametrelerinde olumsuz yönde etkilenimler görülmüştür. Bu çocukların erken tanı, erken dönemde müdahale, düzenli takip ve fizyoterapi açısından değerlendirilerek gerekli rehabilitasyon protokollerinin bu değerlendirmelere dayalı olarak oluşturulması önem arz etmektedir.

Limitasyonlar

Çalışmamızda daha detaylı değerlendirme yöntemleri kullanılabilirdi; ancak, çocukların hastalıkları nedeniyle çok çabuk yorulabildiği ve kan değerlerinde tipik gelişim gösteren çocuklara göre daha ani değişimler oluşabildiği için, klinikte pratik olarak kullanılan yöntemler tercih edildi. Hastane koşulları ve araç-gereçlere erişim nedeniyle klinikte rutin olarak kullanılan testler tercih edildi. İleriki çalışmalarda günlük yaşam aktiviteleri, katılım ve yorgunluk gibi parametreler de değerlendirilerek OHA tanılı çocuklara daha bütüncül bir bakış açısının sağlanabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, OHA tanılı pediatrik hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından detaylı olarak değerlendirildiği Türkiye’deki ilk çalışmadır. Bu yönüyle, OHA tanılı çocuklarda uygulanabilecek değerlendirme yöntemlerine, fizyoterapi ve rehabilitasyon müdahalelerine yön vereceği düşünülmektedir.

Orak Hücre Anemisi tanılı çocuklarda;

- Motor performans puanı, tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha düşük bulunmuştur. Motor performansı oluşturan ince motor keskinlik, ince motor integrasyon, el becerisi, koordinasyon, denge, hız-çeviklik ve kuvvet parametrelerinin her birinde iki grup arasında fark tespit edilmiştir. Etkilenen bu parametrelerin fizyoterapi açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve erken dönemde gerekli rehabilitasyon müdahalelerinin bu değerlendirmelere göre planlanması ile, çocuğun gelişim sürecine olumlu yönde katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.
- Hem üst hem alt ekstremitelerde fonksiyonel hareketlerin açığa çıkmasını sağlayan majör kaslarda kuvvet kaybı olduğu tespit edilmiştir. Çocukların hastalık sürecinde hareket etmekten kaçındıkları ve fiziksel inaktivitenin kas kuvvetinde azalmaya neden olduğu düşünüldüğünde, bu çocukların motor fonksiyonlar açısından hematolojik hastalıklar konusunda eğitimi olan bir fizyoterapist tarafından detaylı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Maksimal el kavrama kuvveti ve *pinch* kavrama kuvveti kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çocukların günlük yaşamlarında ve okul aktivitelerinde en çok sergiledikleri yazı yazma ve çizim yapma gibi aktivitelerin performansı, maksimal el kavrama kuvveti ve *pinch* kavrama kuvveti ile ilişkilidir. Bu kuvvetlerin değerlendirilmesinin, çocukların ince motor becerileri ve akademik başarılarına olumlu yönde katkı sağlayabilecek stratejilerin geliştirilmesinde ve tedavilerin planlanmasında rol oynayacağı düşünülmektedir.
- Klinik bulgularının stabil seyrettiği dönemde orta düzeyde, kriz dönemlerinde ise şiddetli düzeyde ağrı olduğu tespit edilmiştir. Ağrı, çocukların gün içerisinde daha az aktif olmasına, oyun ve egzersizden kaçınmasına neden olan bir faktördür. Bu durum kas kuvvetinde ve motor performans parametrelerinde etkilenime neden olabilmektedir.

Bu nedenle bu çocuklarda ağrının değerlendirilmesi, ağrının yönetimi ve ağrı günlükleri tutulması gibi yaklaşımlar ile ağrı progresyonunun kontrolüne katkı sağlanabilir.

- Değerlendirmeler sırasında dinlenme aralıkları verilmesi, OHA tanılı çocuklarda yorgunluk başlangıç süresinin gecikmesini sağlamış ve testleri kolaylıkla yapabilmışlardır. Bu çocuklarda değerlendirmeler yapılırken, yorgunluk faktörü göz önünde bulundurulmalıdır.
- *Pinch* kuvvetin değerlendirilmesinde özellikle 6 yaşındaki çocuklarda testin anlaşılabilmesi açısından birtakım zorluklar yaşanmıştır. Bu nedenle, bu yaş grubundaki çocuklarda oyun içerikli ve daha fonksiyonel değerlendirme yöntemleri tercih edilebilir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara bakıldığında, OHA tanılı çocukların erken dönemde fizyoterapi açısından değerlendirilmesi ve rutin olarak takip edilmesi, motor fonksiyonların gelişim sürecini destekleyecektir. Bu alanda henüz zayıf olan literatürün düzenli klinik takipler ile desteklenmesi, ileride yapılacak olan çok yönlü çalışmalara kaynak olacaktır. Çocuk hematoloji bölümlerine bu alanda yetişmiş, yeterli donanıma, bilgi ve deneyime sahip olan fizyoterapistlerin istihdam edilmesi bu takiplerin yapılmasını kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Stypulkowski, J. B. and Manfredini, V. (2010). Changes in hemostasis in sickle cell disease patients. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(1), 56-62.
2. Schnog, J. B., Duits, A. J., Muskiet, F. A., Ten Cate, H., Rojer, R. A. and Brandjes, D. P. (2004). Sickle cell disease; a general overview. *Neth Journal Medicine*, 62(10), 364-74.
3. İnternet: WHO. (2010). Sickle-cell disease: a strategy for the WHO African Region. URL: [https:// www.afro.who.int/publications/sickle-cell-disease](https://www.afro.who.int/publications/sickle-cell-disease), adresinden 18 Mayıs 2020’de alınmıştır.
4. Iampietro, M., Giovannetti, T. and Tarazi, R. (2014). Hypoxia and inflammation in children with sickle cell disease: implications for hippocampal functioning and episodic memory. *Neuropsychology Review*, 24(2), 252-265.
5. Ware, R. E., de Montalembert, M., Tshilolo, L. and Abboud, M. R. (2017). Sickle cell disease. *The Lancet*, 390(10091), 311-323.
6. Meier, E. R. and Miller, J. L. (2012). Sickle cell disease in children. *Drugs*, 72(7), 895-906.
7. İnternet: U.S. Department of Health and Human Services. (2014). *Evidence-based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report 2014*. National Heart Lung and Blood Institute, USA. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease> adresinden 02 Kasım 2020’de alınmıştır.
8. Al-Saqladi, A. W., Cipolotti, R., Fijnvandraat, K. and Brabin, B. J. (2008). Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Annals of Tropical Paediatrics*, 28(3), 165-189.
9. Stark, J. E., Glasier, C. M., Blasier, R. D., Aronson, J. and Seibert, J. J. (1991). Osteomyelitis in children with sickle cell disease: early diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology*, 179(3), 731-733.
10. Şen, N. (2018). Erişkin orak hücre anemili hastalarda pulmoner komplikasyonlar. *Cukurova Medical Journal*, 43(3), 706-717.
11. Steen, R. G., Fineberg-Buchner, C., Hankins, G., Weiss, L., Prifitera, A. and Mulhern, R. K. (2005). Cognitive deficits in children with sickle cell disease. *Journal of Child Neurology*, 20(2), 102-107.
12. Knight-Madden, J. M., Forrester, T. S., Lewis, N. A. and Greenough, A. (2010). The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. *Lung*, 188(6), 499-504.
13. Tinti, G., Somera, R., Valente, F. M. and Domingos, C. R. B. (2010). Benefits of kinesiotherapy and aquatic rehabilitation on sickle cell anemia. A case report. *Genetics and Molecular Research*, 9 (1), 360-364.

14. Ohara, D. G., Ruas, G., Walsh, I. A., Castro, S. S. and Jamami, M. (2014). Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 18(1), 79-87.
15. Silva, P. O., Ferreira, A. S., Lima, C. M. D. A., Guimarães, F. S. and Lopes, A. J. (2018). Balance control is impaired in adults with sickle cell anaemia. *Somatosensory & Motor Research*, 35(2), 109-118.
16. Fernandes, Q. (2017). Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. *Life Sciences*, 178 (1), 100-108.
17. Herrick, J. B. (1910). Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Archives of Internal Medicine*, 6(5), 517-521.
18. Pauling, L., Itano, H. A., Singer, S. J. and Wells, I. C. (1949). Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*, 110(2865), 543-548.
19. Ingram, V. M. (1957). Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*, 180(4581), 326-328.
20. Watson, J. (1948). The significance of the paucity of sickle cells in newborn Negro infants. *The American Journal of the Medical Sciences*, 215(4), 419-423.
21. Gibson, J. S. and Ellory, J. C. (2002). Membrane transport in sickle cell disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 28(3), 303-314.
22. Dick, M. and Rees, D. (2010). *Sickle cell disease in childhood: standards and guidelines for clinical care*. NHS Sickle Cell, Public Health England, United Kingdom, 10.
23. Aygun, B. and Odame, I. (2012). A global perspective on sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(2), 386-390
24. Quinn, C. T., Rogers, Z. R., McCavit, T. L. and Buchanan, G. R. (2010). Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(17), 3447-3452.
25. Valavi, E., Ansari, M. J. A. and Zandian, K. (2010). How to reach rapid diagnosis in sickle cell disease?. *Iranian Journal of Pediatrics*, 20(1), 69-74.
26. Joint, W. H. O., & World Health Organization. (2006). *Management of birth defects and haemoglobin disorders: report of a joint WHO-March of Dimes meeting*. Geneva, Switzerland, 1-31.
27. Weatherall, D. (2010). The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*, 115(22), 4331-4336.
28. Aluoch, J. R., Kilinc, Y., Aksoy, M., Yüregir, G. T., Bakioglu, I., Kutlar, A., Kutlar, F. and Huisman, T. H. J. (1986). Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *British Journal of Haematology*, 64(1), 45-55.

29. Yuregir, G. T., Donma, O., Dikmen, N., Isbir, T. and Cinar, M. (1987). Population studies of hemoglobin S and other variants in Cukurova, the southern part of Turkey. *Nihon Ketsueki Gakkai zasshi: journal of Japan Haematological Society*, 50(4), 757-765.
30. Canatan, D., Kose, M. R., Ustundag, M., Haznedaroglu, D. and Ozbas, S. (2006). Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Public Health Genomics*, 9(2), 124-126.
31. Rees, D. C., Williams, T. N. and Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *The Lancet*, 376(9757), 2018-2031.
32. Bunn, H. F. (1997). Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 337(11), 762-769.
33. Booth, C., Inusa, B. and Obaro, S. K. (2010). Infection in sickle cell disease: a review. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(1), 2-12.
34. Kato, G. J., Nouraie, S. M. and Gladwin, M. T. (2013). Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(6), 1091-1092.
35. Lobitz, S., Telfer, P., Cela, E., Allaf, B., Angastiniotis, M., Backman Johansson, C. and Charlton, M. (2018). Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *British Journal of Haematology*, 183(4), 648-660.
36. Hare, G. M. (2004). Anaemia and the brain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 17(5), 363-369.
37. Brown, M. (2012). Managing the acutely ill adult with sickle cell disease. *British Journal of Nursing*, 21(2), 90-96.
38. Pinto, V. M., Balocco, M., Quintino, S. and Forni, G. L. (2019). Sickle cell disease: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 14(7), 1051-1064.
39. Wood, K. C., Hebbel, R. P. and Granger, D. N. (2005). Endothelial cell NADPH oxidase mediates the cerebral microvascular dysfunction in sickle cell transgenic mice. *The FASEB Journal*, 19(8), 989-991.
40. Conran, N., Franco-Penteado, C. F. and Costa, F. F. (2009). Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*, 33(1), 1-16.
41. Stuart, M.J. and Nagel, R.L. (2004). Sickle-cell disease. *Lancet*, 364, 1343-1360.
42. Odièvre, M. H., Verger, E., Silva-Pinto, A. C. and Elion, J. (2011). Pathophysiological insights in sickle cell disease. *The Indian Journal of Medical Research*, 134(4), 532-537.

43. Fitzhugh, C. D., Lauder, N., Jonassaint, J. C., Telen, M. J., Zhao, X., Wright, E. C. and De Castro, L. M. (2010). Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 85(1), 36-40.
44. Setty, B. Y., Stuart, M. J., Dampier, C., Brodecki, D. and Allen, J. L. (2003). Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *The Lancet*, 362(9394), 1450-1455.
45. Reiter, C. D., Wang, X., Tanus-Santos, J. E., Hogg, N., Cannon, R. O., Schechter, A. N. and Gladwin, M. T. (2002). Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nature Medicine*, 8(12), 1383-1389.
46. Palmer, R. M., Ashton, D. S. and Moncada, S. (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333(6174), 664-666.
47. Madigan, C. and Malik, P. (2006). Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies; Part I: sickle cell disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 8(9), 1-23.
48. Chakravorty, S. and Williams, T. N. (2015). Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Archives of Disease in Childhood*, 100(1), 48-53.
49. Galiza-Neto, G. C. D. and Pitombeira, M. D. S. (2003). Molecular aspects for sickle cell anemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 39(1), 51-56.
50. Stapczynski, WAS, M.G. (2004). Hematologic emergencies. Stone, C. K. and Humphries, R. L. (Eds.), In: *Current emergency treatment* (pp. 788-823). USA: McGraw Hill Companies Inc.
51. Ballas, S. K. (2007). Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology*, 2007(1), 97-105.
52. Platt, O. S., Thorington, B. D., Brambilla, D. J., Milner, P. F., Rosse, W. F., Vichinsky, E. and Kinney, T. R. (1991). Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *New England Journal of Medicine*, 325(1), 11-16.
53. Yawn, B. P., Buchanan, G. R., Afenyi-Annan, A. N., Ballas, S. K., Hassell, K. L., James, A. H., Jordan, L., Lanzkron, S. M., Lottenberg, R., Savage, W. J., Tanabe, P. J., Ware, R. E., Murad, M. H., Goldsmith, J. C., Ortiz, E., Fulwood, R., Horton, A. and John-Sowah, J. (2014). Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *The Journal of the American Medical Association*, 312(10), 1033-1048.
54. Rowley, C. A., Ikeda, A. K., Seidel, M., Anaebere, T. C., Antalek, M. D., Seamon, C., Conrey, A. K., Mendelsohn, L., Nichols, J., Gorbach, A. M., Kato, G. J. and Ackerman, H. (2014). Microvascular oxygen consumption during sickle cell pain crisis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(20), 3101-3104.

55. Charlot, K., Romana, M., Moeckesch, B., Jumet, S., Waltz, X., Divialle-Doumbo, L. and Hue, O. (2016). Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction?. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 56(1), 41-45.
56. Ellison, A. M. and Shaw, K. (2007). Management of vasoocclusive pain events in sickle cell disease. *Pediatric Emergency Care*, 23(11), 832-841.
57. Elmariah, H., Garrett, M. E., De Castro, L. M., Jonassaint, J. C., Ataga, K. I., Eckman, J. R., Ashley-Koch, A.E. and Telen, M. J. (2014). Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *American Journal of Hematology*, 89(5), 530-535.
58. Looney, M. R. and Matthay, M. A. (2009). Neutrophil sandwiches injure the microcirculation. *Nature Medicine*, 15(4), 364-366.
59. Vichinsky, E. P., Neumayr, L. D., Earles, A. N., Williams, R., Lennette, E. T., Dean, D., Nickerson, B., Orringer, E., McKie, V., Bellevue, R. and Daeschner, C. (2000). Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 342(25), 1855-1865.
60. Ohene-Frempong, K., Weiner, S. J., Sleeper, L. A., Miller, S. T., Embury, S., Moohr, J. W. and Sickle Cell Disease, T. C. S. O. (1998). Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 91(1), 288-294.
61. Strouse, J. J., Jordan, L. C., Lanzkron, S. and Casella, J. F. (2009). The excess burden of stroke in hospitalized adults with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 84(9), 548-552.
62. Wang, W. C. (2007). The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Current Opinion in Hematology*, 14(3), 191-197.
63. DeBaun, M. R., Sarnaik, S. A., Rodeghier, M. J., Minniti, C. P., Howard, T. H., Iyer, R. V., Inusa, B., Telfer, P. T., Kirby-Allen, M., Quinn, C. T., Bernaudin, F., Airewele, G., Woods, G. M., Panepinto, J. A., Fuh, B., Kwiatkowski, J. K., King, A. A., Rhoades, M. M., Thompson, A. A., Heiny, M. E., Redding-Lallinger, R. C., Kirkham, F. J., Sabio, H., Gonzales, C. E., Saccente, S. L., Kalinyak, K. A., Strouse, J. J., Fixler, J. M., Gordon, M. O., Miller, J. P., Noetzel, M. J., Ichord, R. N. and Casella, J. F. (2012). Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(16), 3684-3690.
64. Alkan, O., Kizilkilic, E., Kizilkilic, O., Yildirim, T., Karaca, S., Yeral, M., Kasar, M. and Ozdogu, H. (2010). Cranial involvement in sickle cell disease. *European Journal of Radiology*, 76(2), 151-156.
65. Dobson, S. R., Holden, K. R., Nietert, P. J., Cure, J. K., Laver, J. H., Disco, D. and Abboud, M. R. (2002). Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*, 99(9), 3144-3150.

66. Schatz, J., Finke, R. L., Kellett, J. M. and Kramer, J. H. (2002). Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 27(8), 739-748.
67. DeBaun, M. R., Schatz, J., Siegel, M. J., Koby, M., Craft, S., Resar, L., Chu, J. Y., Launius, G., Dadash-Zadeh, M., Lee, R. B. and Noetzel, M. (1998). Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology*, 50(6), 1678-1682.
68. Cope, A. and Darbyshire, P. J. (2013). Sickle cell disease, update on management. *Paediatrics and Child Health*, 23(11), 480-485.
69. Olujohungbe, A. B., Adeyoju, A., Yardumian, A., Akinyanju, O., Morris, J., Westerdale, N., Akenova, Y., Kehinde, M. O., Anie, K., Howard, J., Brooks, A., Davis, V. A. and Khoriatry, A. I. (2011). A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial—the priapism in sickle cell study. *Journal of Andrology*, 32(4), 375-382.
70. Vaishya, R., Agarwal, A. K., Edomwonyi, E. O. and Vijay, V. (2015). Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease: a review. *Cureus*, 7(10), e358, 1-12.
71. Topley, J. M., Rogers, D. W., Stevens, M. C. and Serjeant, G. R. (1981). Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*, 56(10), 765-769.
72. Powell, R. W., Levine, G. L., Yang, Y. M. and Mankad, V. N. (1992). Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment. *Journal of Pediatric Surgery*, 27(2), 215-219.
73. Al-Salem, A. H., Naserullah, Z., Qaisaruddin, S., Al-Abkari, H., Al-Faraj, A. and Yassin, Y. M. (1999). Splenic complications of the sickling syndromes and the role of splenectomy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 21(5), 401-406.
74. Lee, E. S. and Chu, P. C. (1996). Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgraduate Medical Journal*, 72(850), 487-488.
75. Sarma, P. S. (1987). Hepatic sequestration of red cells in sickle cell anaemia. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 35(5), 384-386.
76. Hatton, C. S., Bunch, C. and Weatherall, D. J. (1985). Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 290(6470), 744-745.
77. Hankins, J. S., Penkert, R. R., Lavoie, P., Tang, L., Sun, Y. and Hurwitz, J. L. (2016). Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the hydroxyurea era. *Experimental Biology and Medicine*, 241(7), 749-754.
78. Smiley, D., Dagogo-Jack, S. and Umpierrez, G. (2008). Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(2), 102-109.

79. El-Hazmi, M. A., Bahakim, H. M. and Al-Fawaz, I. (1992). Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *Journal of Tropical Pediatrics*, 38(6), 307-313.
80. Hibbert, J. M., Creary, M. S., Gee, B. E., Buchanan, I. D., Quarshie, A. and Hsu, L. L. (2006). Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(5), 680-687.
81. Akohoue, S. A., Shankar, S., Milne, G. L., Morrow, J., Chen, K. Y., Ajayi, W. U. and Buchowski, M. S. (2007). Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatric Research*, 61(2), 233-238.
82. Thomas, P. W., Singhal, A., Hemmings-Kelly, M. and Serjeant, G. R. (2000). Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*, 82(3), 204-208.
83. Rhodes, M., Akohoue, S. A., Shankar, S. M., Fleming, I., Qi An, A., Yu, C., Acra, S. and Buchowski, M. S. (2009). Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(4), 635-641.
84. Gauthier, M. and Winikoff, R. (2010). Meningeal signs and facial edema in a child with sickle cell disease. *Canadian Medical Association Journal*, 182(10), 1069-1072.
85. Teitelbaum, S. L. (2007). Osteoclasts: what do they do and how do they do it?. *The American Journal of Pathology*, 170(2), 427-435.
86. Seriollo, B., Paolino, S., Sulli, A., Ferretti, V. and Cutolo, M. (2006). Bone metabolism changes during anti-TNF- α therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069(1), 420-427.
87. Onuba, O. (1993). Bone disorders in sickle-cell disease. *International Orthopaedics*, 17(6), 397-399.
88. Vanderhave, K. L., Perkins, C. A., Scannell, B. and Brighton, B. K. (2018). Orthopaedic manifestations of sickle cell disease. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 26(3), 94-101.
89. Chung, S. M., Alavi, A. and Russell, M. O. (1978). Management of osteonecrosis in sickle-cell anemia and its genetic variants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (130), 158-174.
90. Gupta, R. and Adekile, A. D. (2004). MRI follow-up and natural history of avascular necrosis of the femoral head in Kuwaiti children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 26(6), 351-353.
91. Natarajan, K., Townes, T. M. and Kutlar, A. (2010). Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. *Williams Haematology*, 47, 667-700.

92. Powars, D., Weidman, J. A., Odom-Maryon, T., Niland, J. C. and Johnson, C. (1988). Sick cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine*, 67(1), 66-76.
93. Klings, E. S., Wyszynski, D. F., Nolan, V. G. and Steinberg, M. H. (2006). Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(11), 1264-1269.
94. Koumbourlis A. C. (2014). Lung function in sickle cell disease. *Paediatric Respiratory Reviews*, 15(1), 33-37.
95. Aliyu, Z. Y., Kato, G. J., Taylor IV, J., Babadoko, A., Mamman, A. I., Gordeuk, V. R. and Gladwin, M. T. (2008). Sick cell disease and pulmonary hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *American Journal of Hematology*, 83(1), 63-70.
96. Vasconcelos, M. C. M., Nunes, M. C. P., Barbosa, M. M., Fernandes, B. M., Passaglia, L. G., Silva, C. M. and Ferrari, T. C. A. (2015). Left ventricular remodeling in patients with sickle cell disease: determinants factors and impact on outcome. *Annals of Hematology*, 94(10), 1621-1629.
97. Novelli, E. M., Hildesheim, M., Rosano, C., Vanderpool, R., Simon, M., Kato, G. J. and Gladwin, M. T. (2014). Elevated pulse pressure is associated with hemolysis, proteinuria and chronic kidney disease in sickle cell disease. *PloS One*, 9(12), e114309.
98. Gladwin, M. T. and Sachdev, V. (2012). Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(13), 1123-1133.
99. Poludasu, S., Ramkissoon, K., Saliccioli, L., Kamran, H. and Lazar, J. M. (2013). Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 19(5), 333-341.
100. Sachdev, V., Kato, G. J., Gibbs, J. S. R., Barst, R. J., Machado, R. F., Nouraie, M., Hassell, K. L., Little, J. A., Schraufnagel, D. E., Krishnamurti, L., Novelli, E. M., Girgis, R. E., Morris, C. R., Rosenzweig, E. B., Badesch, D. B., Lanzkron, S., Castro, O. L., Taylor, J. G., Hannoush, H., Goldsmith, J. C., Gladwin, M. T. and Gordeuk, V. R. (2011). Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*, 124(13), 1452-1460.
101. Berry, P. A., Cross, T. J., Thein, S. L., Portmann, B. C., Wendon, J. A., Karani, J. B., Heneghan, M. A. and Bomford, A. (2007). Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(12), 1469-1476.
102. Darbari, D. S., Kple-Faget, P., Kwagyan, J., Rana, S., Gordeuk, V. R. and Castro, O. (2006). Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *American Journal of Hematology*, 81(11), 858-863.

103. Ebert, E. C., Nagar, M. and Hagspiel, K. D. (2010). Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(6), 483-489.
104. Cho, M. and Kiss, S. (2011). Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina*, 31(4), 738-747.
105. Brasileiro, F., Martins, T. T., Campos, S. B., Neto, J. L. A., Bravo-Filho, V. T., Araújo, A. S. and Arantes, T. E. (2015). Macular and peripapillary spectral domain optical coherence tomography changes in sickle cell retinopathy. *Retina*, 35(2), 257-263.
106. Elsayed, M. E. A., Mura, M., Al Dhibi, H., Schellini, S., Malik, R., Kozak, I. and Schatz, P. (2019). Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257, 1353-1364.
107. Mgbor, N. and Emodi, I. (2004). Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 68(11), 1413-1416.
108. Aderibigbe, A., Ologe, F. E. and Oyejola, B. A. (2005). Hearing thresholds in sickle cell anemia patients: emerging new trends?. *Journal of the National Medical Association*, 97(8), 1135-1142.
109. Okbi, M. H. A., Alkindi, S., Al Abri, R. K., Mathew, J., Nagwa, A. A. and Pathare, A. V. (2011). Sensorineural hearing loss in sickle cell disease—A prospective study from Oman. *The Laryngoscope*, 121(2), 392-396.
110. Monfort, J. B. and Senet, P. (2020). Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. *Advances in Wound Care*, 9(6), 348-356.
111. Koshy, M., Entsuah, R., Koranda, A., Kraus, A. P., Johnson, R., Bellvue, R., Flournoy-Gill, Z. and Levy, P. (1989). Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood*, 74(4), 1403-1408.
112. Trent, J. T. and Kirsner, R. S. (2004). Leg ulcers in sickle cell disease. *Advances in Skin & Wound Care*, 17(8), 410-416.
113. Mack, A. K. and Kato, G. J. (2006). Sickle cell disease and nitric oxide: a paradigm shift?. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(8), 1237-1243.
114. Thompson, J., Reid, M., Hambleton, I. and Serjeant, G. R. (2007). Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 167(7), 701-708.
115. Ware, R. E., Rees, R. C., Sarnaik, S. A., Iyer, R. V., Alvarez, O. A., Casella, J. F., Shulkin, B.L., Shalaby-Rana, E., Strife, F., Miller, J.H., Lane, P.A., Wang, W.C., Miller, S.T. and BABY HUG Investigators (2010). Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *The Journal of Pediatrics*, 156(1), 66-70.

116. Sharpe, C. C. and Thein, S. L. (2014). How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*, 123(24), 3720-3726.
117. Scheinman, J. I. (2009). Sickle cell disease and the kidney. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 5(2), 78-88.
118. Van Eps, L. S., Pinedo-Veels, C., De Vries, G. H. and De Koning, J. (1970). Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy: Microradioangiographic studies. *The Lancet*, 295(7644), 450-452.
119. Becker, A. M. (2011). Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatric Nephrology*, 26(12), 2099-2109.
120. Ataga, K. I., Derebail, V. K. and Archer, D. R. (2014). The glomerulopathy of sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 89(9), 907-914.
121. Belizna, C., Loufrani, L., Ghali, A., Lahary, A., Primard, E., Louvel, J. P., Henrion, D., Levesque, H. and Ifrah, N. (2012). Arterial stiffness and stroke in sickle cell disease. *Stroke*, 43(4), 1129-1130.
122. Kugler, S., Anderson, B., Cross, D., Sharif, Z., Sano, M., Haggerty, R., Prohovnik, I., Hurler-Jensen, A., Hilal, S., Mohr, J.P. and Darryl, C. (1993). Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle-cell disease: Neurological correlates and clinical implications. *Archives of Neurology*, 50(6), 629-635.
123. Strouse, J. J., Cox, C. S., Melhem, E. R., Lu, H., Kraut, M. A., Razumovsky, A., Yohay, K., van Zijl, P.C. and Casella, J. F. (2006). Inverse correlation between cerebral blood flow measured by continuous arterial spin-labeling (CASL) MRI and neurocognitive function in children with sickle cell anemia (SCA). *Blood*, 108(1), 379-381.
124. Vichinsky, E. P., Neumayr, L. D., Gold, J. I., Weiner, M. W., Rule, R. R., Truran, D., Kasten, J., Eggleston, B., Kesler, K., McMahon, L., Orringer, E. P., Harrington, T., Kalinyak, K., De Castro, L.M., Kutlar, A., Rutherford, C.J., Johnson, C., Bessman, J.D., Jordan, L.B. and Armstrong, F.D. (2010). Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *The Journal of the American Medical Association*, 303(18), 1823-1831.
125. Wang, W., Enos, L., Gallagher, D., Thompson, R., Guarini, L., Vichinsky, E. and Cooperative Study of Sickle Cell Disease. (2001). Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *The Journal of Pediatrics*, 139(3), 391-397.
126. Glass, P., Brennan, T., Wang, J., Luchtman-Jones, L., Hsu, L., Bass, C. M., Rana, S., Martin, B., Reed, C., Cheng, Y.I. and Gordeuk, V. (2013). Neurodevelopmental deficits among infants and toddlers with sickle cell disease. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 34(6), 399-405.
127. Berkelhammer, L. D., Williamson, A. L., Sanford, S. D., Dirksen, C. L., Sharp, W. G., Margulies, A. S. and Prengler, R. A. (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychology*, 13(2), 120-131.

128. Cechetti, F., Pagnussat, A. S., Worm, P. V., Elsner, V. R., Ben, J., da Costa, M. S., Mestriner, R., Weis, S.N. and Netto, C. A. (2012). Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. *Brain Research Bulletin*, 87(1), 109-116.
129. Hebbel, R. P., Osarogiagbon, R. and Kaul, D. (2004). The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation*, 11(2), 129-151.
130. Chen, R., Pawlak, M. A., Flynn, T. B., Krejza, J., Herskovits, E. H. and Melhem, E. R. (2009). Brain morphometry and intelligence quotient measurements in children with sickle cell disease. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 30(6), 509-517.
131. Kirk, G. R., Haynes, M. R., Palasis, S., Brown, C., Burns, T. G., McCormick, M. and Jones, R. A. (2009). Regionally specific cortical thinning in children with sickle cell disease. *Cerebral Cortex*, 19(7), 1549-1556.
132. Canessa, N., Castronovo, V., Cappa, S. F., Aloia, M. S., Marelli, S., Falini, A., Alemanno, F. and Ferini-Strambi, L. (2011). Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(10), 1419-1426.
133. Baldeweg, T., Hogan, A. M., Saunders, D. E., Telfer, P., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F. and Kirkham, F. J. (2006). Detecting white matter injury in sickle cell disease using voxel-based morphometry. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 59(4), 662-672.
134. Türk Hematoloji Derneği. (2011). Orak hücre anemisi: tanı ve tedavi kılavuzu. İçinde: *Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları*, ss. 52-65. İstanbul: Galenos Yayınevi.
135. McCavit, T. L., Quinn, C. T., Techasaensiri, C. and Rogers, Z. R. (2011). Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. *The Journal of Pediatrics*, 158(3), 505-507.
136. Reeves, S. L., Jary, H. K., Gondhi, J. P., Kleyn, M. and Dombkowski, K. J. (2019). Health outcomes and services in children with sickle cell trait, sickle cell anemia, and normal hemoglobin. *Blood Advances*, 3(10), 1574-1580.
137. Garner, C., Tatu, T., Reittie, J. E., Littlewood, T., Darley, J., Cervino, S. and Thein, S. L. (2000). Genetic influences on F cells and other hematologic variables: a twin heritability study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(1), 342-346.
138. Lanzkowski P. (2011) Manual of pediatric hematology and oncology fifth edition. *Elsevier*, (8), 200- 228.

139. Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., Files, B., Vichinsky, E., Pegelow, C., Abboud, M., Gallagher, D., Kutlar, A., Nichols, F. T., Bonds, D. R. and Bonds, D. R. (1998). Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New England Journal of Medicine*, 339(1), 5-11.
140. Steinberg, M. H. (2014). More blood for Sickle Cell Anemia? *New England Journal of Medicine*, 371 (8), 775–776.
141. Brittenham, G. M. (2011). Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *New England Journal of Medicine*, 364(2), 146-156.
142. Hulbert, M. L., McKinstry, R. C., Lacey, J. L., Moran, C. J., Panepinto, J. A., Thompson, A. A., Sarnaik, S. A., Woods, G. M., Casella, J. F., Inusa, B., Howard, J., Kirkham, F. J., Anie, K. A., Mullin, J. E., Ichord, R., Noetzel, M., Yan, Y., Rodeghier, M. and DeBaun, M. R. (2011). Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(3), 772-779.
143. Khoury, R. and Abboud, M. R. (2011). Stem-cell transplantation in children and adults with sickle cell disease: an update. *Expert Review of Hematology*, 4(3), 343-351.
144. Bhatia, M. and Walters, M. C. (2008). Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplantation*, 41(2), 109-117.
145. Panepinto, J. A., Walters, M. C., Carreras, J., Marsh, J., Bredeson, C. N., Gale, R. P., Hale, G. A., Horan, J., Hows, J. M., Klein, J. P., Pasquini, R., Roberts, I., Sullivan, K., Eapen, M. and Ferster, A. (2007). Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *British Journal of Haematology*, 137(5), 479-485.
146. Bernaudin, F., Socie, G., Kuentz, M., Chevret, S., Duval, M., Bertrand, Y., Vannier, J. P., Yakouben, K., Thuret, I., Bordigoni, P., Fischer, A., Lutz, P., Stephan, J. L., Dhedin, N., Plouvier, E., Margueritte, G., Bories, D., Verlhac, S., Esperou, H., Coic, L., Vernant, J. P., Gluckman, E. and SFGM-TC (2007). Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*, 110(7), 2749–2756.
147. Walters, M. C., De Castro, L. M., Sullivan, K. M., Krishnamurti, L., Kamani, N., Bredeson, C., Neuberg, D., Hassell, K. L., Farnia, S., Campbell, A. and Petersdorf, E. (2016). Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(2), 207-211.

148. Dallas, M. H., Triplett, B., Shook, D. R., Hartford, C., Srinivasan, A., Laver, J., Ware, R. and Leung, W. (2013). Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(5), 820-830.
149. Ware, R. E. and Helms, R. W. (2012). Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(17), 3925-3932.
150. Ware, R. E. (2010). How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(26), 5300-5311.
151. Akinsheye, I., Alsultan, A., Solovieff, N., Ngo, D., Baldwin, C. T., Sebastiani, P., Chui, D. H. K. and Steinberg, M. H. (2011). Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*, 118(1), 19-27.
152. Steinberg, M. H. (2005). Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, 129(4), 465-481.
153. Frenette, P. S. and Atweh, G. F. (2007). Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(4), 850-858.
154. Hassell, K. L. (2010). Population estimates of sickle cell disease in the US. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4), 512-521.
155. Schmidt, R. A. and Young, D. E. (1987). Transfer of movement control in motor skill learning. In: *Transfer of learning* (pp. 47-79). Orlando, FL: Academic Press.
156. Tomkinson, G. R., Olds, T. S and Gulbin, J. (2003). Secular trends in physical performance of Australian children: evidence from the Talent Search program. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 43(1), 90-98.
157. Robinson, L. E., Stodden, D. F., Barnett, L. M., Lopes, V. P., Logan, S. W., Rodrigues, L. P. and D'Hondt, E. (2015). Motor competence and its effect on positive developmental trajectories of health. *Sports Medicine*, 45(9), 1273-1284.
158. Stodden, D. F., Goodway, J. D., Langendorfer, S. J., Robertson, M. A., Rudisill, M. E., Garcia, C. and Garcia, L. E. (2008). A developmental perspective on the role of motor skill competence in physical activity: An emergent relationship. *Quest*, 60(2), 290-306.
159. Clark, J.E. (1994). *Motor development*. In: Ramachandran VS, editor. *Encyclopedia of human behavior*. New York: Academic Press, 245-255.
160. Clark, J. E. and Metcalfe, J. S. (2002). The mountain of motor development: A metaphor. *Motor development: Research and Reviews*, 2(163-190), 183-202.
161. Gabbard, C. (2009). A developmental systems approach to the study of motor development. *Handbook of motor skills: development, impairment and therapy*. Hauppauge: Nova Science Publisher, 170-185.

162. Cools, W., De Martelaer, K., Samaey, C. and Andries, C. (2009). Movement skill assessment of typically developing preschool children: A review of seven movement skill assessment tools. *Journal of Sports Science & Medicine*, 8(2), 154.
163. McHale, K. and Cermak, S. A. (1992). Fine motor activities in elementary school: Preliminary findings and provisional implications for children with fine motor problems. *American Journal of Occupational Therapy*, 46(10), 898-903.
164. Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development*, 71(1), 44-56.
165. Michel, E., Roethlisberger, M., Neuenschwander, R. and Roebbers, C. M. (2011). Development of cognitive skills in children with motor coordination impairments at 12-month follow-up. *Child Neuropsychology*, 17(2), 151-172.
166. Schatz, J., Brown, R. T., Pascual, J. M., Hsu, L. and DeBaun, M. R. (2001). Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*, 56(8), 1109-1111.
167. Grueneich, R., Ris, M. D., Ball, W., Kalinyak, K. A., Noll, R., Vannatta, K. and Wells, R. (2004). Relationship of structural magnetic resonance imaging, magnetic resonance perfusion, and other disease factors to neuropsychological outcome in sickle cell disease. *Journal of Pediatric Psychology*, 29(2), 83-92.
168. Mulligan, S. E. (2014) *Occupational therapy evaluation for children: a pocket guide* (2nd Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1-23.
169. Lewis, C. L. and Fragala-Pinkham, M. A. (2005). Effects of aerobic conditioning and strength training on a child with Down syndrome: a case study. *Pediatric Physical Therapy*, 17(1), 30-36.
170. Shultz, S. J., Houglum, P. A. and Perrin, D. H. (2016) *Examination of musculoskeletal injuries with web resource* (4th Ed.). USA: Human Kinetics, 333-362.
171. Darsaklis, V., Snider, L. M., Majnemer, A. and Mazer, B. (2013). Assessments used to diagnose Developmental Coordination Disorder: Do their underlying constructs match the diagnostic criteria? *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics*, 33(2), 186-198.
172. Tieman, B. L., Palisano, R. J. and Sutlive, A. C. (2005). Assessment of motor development and function in preschool children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(3), 189-196.
173. Orlin, M. N. and Schreiber, J. (2017). Campbell's physical therapy for children. *Elsevier*, 15-29.
174. Bailey, R. C., Olson, J., Pepper, S. L., Porszasz, J., Barstow, T. J. and Cooper, D. M. (1995). The level and tempo of children's physical activities: an observational study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27(7), 1033-1041.

175. Dougherty, K. A., Schall, J. I., Rovner, A. J., Stallings, V. A. and Zemel, B. S. (2011). Attenuated maximal muscle strength and peak power in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(2), 93-97.
176. Malekgoudarzi, B. and Feffer, S. (1999). Myonecrosis in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 483-483.
177. Ravelojaona, M., Féasson, L., Oyono-Enguélé, S., Vincent, L., Djoubairou, B., Essoue, C. E. S. and Messonnier, L. A. (2015). Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *The American Journal of Pathology*, 185(5), 1448-1456.
178. Merlet, A. N., Chatel, B., Hourdé, C., Ravelojaona, M., Bendahan, D., Feasson, L. and Messonnier, L. A. (2019). How sickle cell disease impairs skeletal muscle function: implications in daily life. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(1), 4-11.
179. Barden, E. M., Zemel, B. S., Kawchak, D. A., Goran, M. I., Ohene-Frempong, K. and Stallings, V. A. (2000). Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *The Journal of Pediatrics*, 136(1), 73-79.
180. Millis, R. M., Baker, F. W., Ertugrul, L., Douglas, R. M. and Sexcius, L. (1994). Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. *Journal of the National Medical Association*, 86(2), 113-116.
181. Connes, P., Machado, R., Hue, O. and Reid, H. (2011). Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 49(1-4), 151-163.
182. Rubio, M. Á., Díez, L., Álvarez, N. and Munteis, E. (2015). Muscle involvement in sickle cell disease. *Medicina Clinica*, 145(9), 413-414.
183. Maioli, M. C. P., Soares, A. R., Bedirian, R., Alves, U. D., de Lima Marinho, C. and Lopes, A. J. (2016). Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 38(1), 21-27.
184. Valeriano-Marcet, J. and Kerr, L. D. (1991). Myonecrosis and myofibrosis as complications of sickle cell anemia. *Annals of Internal Medicine*, 115(2), 99-101.
185. Hunt, B. J., Korsah, P., Eaton, S. and Brozovic, M. (1989). Creatine kinase activity in sickle cell disease. *Journal of Clinical Pathology*, 42(7), 712-715.
186. Eltzschig, H. K. and Eckle, T. (2011). Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine*, 17(11), 1391-1401.
187. Chatel, B., Messonnier, L. A., Barge, Q., Vilmen, C., Noirez, P., Bernard, M., Pialoux, V. and Bendahan, D. (2018). Endurance training reduces exercise-induced acidosis and improves muscle function in a mouse model of sickle cell disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(3), 400-410.

188. Chatel, B., Hourdé, C., Gondin, J., Fouré, A., Le Fur, Y., Vilmen, C., Bernard, M., Messonnier, L. A. and Bendahan, D. (2017). Impaired muscle force production and higher fatigability in a mouse model of sickle cell disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 63, 37-44.
189. Charlot, K., Moeckesch, B., Jumeat, S., Romana, M., Waltz, X., Divialle-Doumbo, L., Hardy-Dessources, M. D., Petras, M., Tressieres, B., Pichon, A., Tarer, V., Hue, O., Etienne-Julan, M., Antoine-Jonville, S. and Connes, P. (2015). Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in children/adolescents with sickle cell anemia: A pilot study. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(11), 1962-1967.
190. Barden, E. M., Kawchak, D. A., Ohene-Frempong, K., Stallings, V. A. and Zemel, B. S. (2002). Body composition in children with sickle cell disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 218-225.
191. Peterson, C. C. and Palermo, T. M. (2004). Parental reinforcement of recurrent pain: The moderating impact of child depression and anxiety on functional disability. *Journal of Pediatric Psychology*, 29(5), 331-341.
192. Ünal, S., Toros, F., Kütük, M. Ö. and Uyaniker, M. G. (2011). Evaluation of the psychological problems in children with sickle cell anemia and their families. *Pediatric Hematology and Oncology*, 28(4), 321-328.
193. Zempsky, W. T., Palermo, T. M., Corsi, J. M., Lewandowski, A. S., Zhou, C. and Casella, J. F. (2013). Daily changes in pain, mood and physical function in youth hospitalized for sickle cell disease pain. *Pain Research and Management*, 18(1), 33-38.
194. Waltz, X., Pichon, A., Lemonne, N., Mouguel, D., Lalanne-Mistrih, M. L., Lamarre, Y., Tarer, V., Tressieres, B., Etienne-Julan, M., Hardy-Desources, M. D., Hue, O. and Connes, P. (2012). Normal muscle oxygen consumption and fatigability in sickle cell patients despite reduced microvascular oxygenation and hemorheological abnormalities. *PLoS One*, 7(12), e52471.
195. Moheeb, H., Wali, Y. A. and El-Sayed, M. S. (2007). Physical fitness indices and anthropometrics profiles in schoolchildren with sickle cell trait/disease. *American Journal of Hematology*, 82(2), 91-97.
196. Reus, L., van Vlimmeren, L. A., Staal, J. B., Janssen, A. J., Otten, B. J., Pelzer, B. J. and Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2013). Objective evaluation of muscle strength in infants with hypotonia and muscle weakness. *Research in Developmental Disabilities*, 34(4), 1160-1169.
197. Alaniz, M. L., Galit, E., Necesito, C. I. and Rosario, E. R. (2015). Hand strength, handwriting, and functional skills in children with autism. *American Journal of Occupational Therapy*, 69(4), 1-9.
198. Cuesta-Vargas, A. and Hilgenkamp, T. (2015). Reference values of grip strength measured with a Jamar dynamometer in 1526 adults with intellectual disabilities and compared to adults without intellectual disability. *PloS One*, 10(6), e0129585.

199. Trossman, P. B., Suleski, K. B. and Li, P. W. (1990). Test-retest reliability and day-to-day variability of an isometric grip strength test using the work simulator. *The Occupational Therapy Journal of Research*, 10(5), 266-279.
200. MacDermid, J. C., Evenhuis, W. and Louzon, M. (2001). Inter-instrument reliability of pinch strength scores. *Journal of Hand Therapy*, 14(1), 36-42.
201. Shumway-Cook, A. and Woollacott, M. H. (2007). *Motor control: translating research into clinical practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 155-185.
202. Saether, R., Helbostad, J. L., Riphagen, I. I. and Vik, T. (2013). Clinical tools to assess balance in children and adults with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(11), 988-999.
203. Zylka, J., Lach, U. and Rutkowska, I. (2013). Functional balance assessment with pediatric balance scale in girls with visual impairment. *Pediatric Physical Therapy*, 25(4), 460-466.
204. Homem, T. S., Guimarães, F. S., Soares, M. S., Kasuki, L., Gadelha, M. R. and Lopes, A. J. (2017). Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *Journal of Aging and Physical Activity*, 25(2), 218-227.
205. Martin, W., Jelsma, J. and Rogers, C. (2012). Motor proficiency and dynamic visual acuity in children with bilateral sensorineural hearing loss. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 76(10), 1520-1525.
206. Huxham, F. E., Goldie, P. A. and Patla, A. E. (2001). Theoretical considerations in balance assessment. *Australian Journal of Physiotherapy*, 47(2), 89-100.
207. Gentile, A. M. (1987). *Skill acquisition: Action, movement, and the neuromotor processes. Movement science: Foundations for physical therapy in rehabilitation*. 2nd edn. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers Inc, 2000.
208. Bruininks, R. H. and Bruininks, B. D. (2005). *BOT2: Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency 2nd edition: manual*. AGS Publishing.
209. Habib, Z. and Westcott, S. (1998). Assessment of anthropometric factors on balance tests in children. *Pediatric Physical Therapy*, 10(3), 101-109.
210. Shams, A., Vameghi, R., Dehkordi, P. S., Allafan, N. and Bayati, M. (2020). The development of postural control among children: Repeatability and normative data for computerized dynamic posturography system. *Gait & Posture*, 78, 40-47.
211. İnternet: Johan, D. and Loeser, M. (2011). *International Association for the Study of Pain| IASP Taxonomy*. URL: www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain, adresinden 18 Mayıs 2020'de alınmıştır.

212. Smith, W. R., Penberthy, L. T., Bovbjerg, V. E., McClish, D. K., Roberts, J. D., Dahman, B., Dahman, B., Aisiku, I. P., Levenson, J. L. and Roseff, S. D. (2008). Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine*, 148(2), 94-101.
213. Brousseau, D. C., Owens, P. L., Mosso, A. L., Panepinto, J. A. and Steiner, C. A. (2010). Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *The Journal of the American Medical Association*, 303(13), 1288-1294.
214. Ballas, S. K. and Delengowski, A. (1993). Pain measurement in hospitalized adults with sickle cell painful episodes. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 23(5), 358-361.
215. Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R. and Giamberardino, M. A. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003-1007.
216. Dampier, C., Palermo, T. M., Darbari, D. S., Hassell, K., Smith, W. and Zempsky, W. (2017). AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *The Journal of Pain*, 18(5), 490-498.
217. Garrison, S. R., Kramer, A. A., Gerges, N. Z., Hillery, C. A. and Stucky, C. L. (2012). Sickle cell mice exhibit mechanical allodynia and enhanced responsiveness in light touch cutaneous mechanoreceptors. *Molecular Pain*, 8(62), 1744-1750.
218. Brandow, A. M., Stucky, C. L., Hillery, C. A., Hoffmann, R. G. and Panepinto, J. A. (2013). Patients with sickle cell disease have increased sensitivity to cold and heat. *American Journal of Hematology*, 88(1), 37-43.
219. Ezenwa, M. O., Molokie, R. E., Wang, Z. J., Yao, Y., Suarez, M. L., Pullum, C., Schlaeger, J. M., Fillingim, R. B. and Wilkie, D. J. (2016). Safety and utility of quantitative sensory testing among adults with sickle cell disease: indicators of neuropathic pain?. *Pain Practice*, 16(3), 282-293.
220. Qari, M. H., Dier, U. and Mousa, S. A. (2012). Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18(2), 195-200.
221. Michaels, L. A., Ohene-Frempong, K., Zhao, H. and Douglas, S. D. (1998). Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(9), 3148-3151.
222. Bandeira, I. C., Rocha, L. B., Barbosa, M. C., Elias, D. B., Querioz, J. A., Freitas, M. V. C. and Gonçalves, R. P. (2014). Chronic inflammatory state in sickle cell anemia patients is associated with HBB* S haplotype. *Cytokine*, 65(2), 217-221.
223. Darbari, D. S. and Brandow, A. M. (2017). Pain-measurement tools in sickle cell disease: where are we now?. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2017(1), 534-541.

224. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. and French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), 240-252.
225. Wong, D. L. and Baker, C. M. (1988). Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*, 14(1), 9-17.
226. Treadwell, M. J., Hassell, K., Levine, R. and Keller, S. (2014). Adult sickle cell quality-of-life measurement information system (ASCQ-Me): conceptual model based on review of the literature and formative research. *The Clinical Journal of Pain*, 30(10), 902-914.
227. Panepinto, J. A., Torres, S., Bendo, C. B., McCavit, T. L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C. and Varni, J. W. (2013). PedsQL™ sickle cell disease module: feasibility, reliability, and validity. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(8), 1338-1344.
228. Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277-299.
229. Franck, L. S., Treadwell, M., Jacob, E. and Vichinsky, E. (2002). Assessment of sickle cell pain in children and young adults using the adolescent pediatric pain tool. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(2), 114-120.
230. Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I. and Shanti, B. F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*, 5(2), 133-137.
231. Kowalski, K. C., Crocker, P. R. and Faulkner, R. A. (1997). Validation of the physical activity questionnaire for older children. *Pediatric Exercise Science*, 9(2), 174-186.
232. Freedson, P., Pober, D. and Janz, K. F. (2005). Calibration of accelerometer output for children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(11), 523-530.
233. Ozdogan, H., Ruperto, N., Kasapçopur, O., Bakaloglu, A., Arisoy, N., Ozen, S., Ugurlu, U., Unsal, E., Melikoglu, M. and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2001). The Turkish version of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and the child health questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(4), 158-162.
234. Panepinto, J. A., Torres, S., Bendo, C. B., McCavit, T. L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Bemrich-Stolz, C. and Varni, J. W. (2014). PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: feasibility, reliability, and validity. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(1), 171-177.
235. Nunes, S., Argollo, N., Mota, M., Vieira, C. and Sena, E. P. D. (2017). Comprehensive neuropsychological evaluation of children and adolescents with sickle cell anemia: a hospital-based sample. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(1), 32-39.

236. Mei, Z., Grummer-Strawn, L. M., Pietrobelli, A., Goulding, A., Goran, M. I. and Dietz, W. H. (2002). Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(6), 978-985.
237. Gajdosik, C. G. (2005). Ability of very young children to produce reliable isometric force measurements. *Pediatric Physical Therapy*, 17(4), 251-257.
238. Bohannon, R. W. (1990). Testing isometric limb muscle strength with dynamometers. *Crit Rev Physical Medicine Rehabilitation*, 2, 75-86.
239. Crompton, J., Galea, M. P. and Phillips, B. (2007). Hand-held dynamometry for muscle strength measurement in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(2), 106-111.
240. Hébert, L. J., Maltais, D. B., Lepage, C., Saulnier, J., Crête, M. and Perron, M. (2011). Isometric Muscle Strength in Youth Assessed by Hand-held Dynamometry: A Feasibility, Reliability, and Validity Study A Feasibility, Reliability, and Validity Study. *Pediatric Physical Therapy*, 23(3), 289-299.
241. Escobar, R. G., Munoz, K. T., Dominguez, A., Banados, P. and Bravo, M. J. (2017). Maximal isometric muscle strength values obtained By hand-held dynamometry in children between 6 and 15 years of age. *Muscle & Nerve*, 55(1), 16-22.
242. Balogun, J. A., Akomolafe, C. T. and Amusa, L. O. (1991). Grip strength: effects of testing posture and elbow position. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 72(5), 280-283.
243. Kallman, D. A., Plato, C. C. and Tobin, J. D. (1990). The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *Journal of Gerontology*, 45(3), 82-88.
244. Fess, E. E. M. C. (1992). *Grip strength*. In: Casanova JS, editor. *Clinical assessment recommendations*. 2nd ed. American Society of Hand Therapists: Chicago, IL, 41–45.
245. Crosby, C. A. and Wehbe, M. A. (1994). Hand strength: normative values. *The Journal of Hand Surgery*, 19(4), 665-670.
246. Mathiowetz, V., Weber, K., Volland, G. and Kashman, N. (1984). Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *Journal of Hand Surgery*, 9(2), 222-226.
247. Kurillo, G., Zupan, A. and Bajd, T. (2004). Force tracking system for the assessment of grip force control in patients with neuromuscular diseases. *Clinical Biomechanics*, 19(10), 1014-1021.
248. Torres, C., Moxley, R. T. and Griggs, R. C. (1983). Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, 60(1), 157-168.

249. Ager, C. L., Olivett, B. L. and Johnson, C. L. (1984). Grasp and pinch strength in children 5 to 12 years old. *American Journal of Occupational Therapy*, 38(2), 107-113.
250. İnternet: Rehabilitation Institute of Chicago. (2010). *Rehabilitation measures database*. Chicago, IL: Center for Rehabilitation Outcomes Research, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, URL: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/30-second-sit-stand-test>, adresinden 18 Mayıs 2020'de alınmıştır.
251. Rikli, R. E. and Jones, C. J. (2013). Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *The Gerontologist*, 53(2), 255-267.
252. Nicolini-Panisson, R. D. A. and Donadio, M. V. (2014). Normative values for the Timed 'Up and Go' test in children and adolescents and validation for individuals with Down syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(5), 490-497.
253. Katz-Leurer, M., Rotem, H., Lewitus, H., Keren, O. and Meyer, S. (2008). Functional balance tests for children with traumatic brain injury: within-session reliability. *Pediatric Physical Therapy*, 20(3), 254-258.
254. Alkan, H., Mutlu, A., Fırat, T., Bulut, N., Karaduman, A. A. and Yılmaz, Ö. T. (2017). Effects of functional level on balance in children with Duchenne Muscular Dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(4), 635-638.
255. Chambers, C. T., Giesbrecht, K., Craig, K. D., Bennett, S. M. and Huntsman, E. (1999). A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. *Pain*, 83(1), 25-35.
256. Chambers, C. T., Hardial, J., Craig, K. D. and Montgomery, C. (2005). Faces scales for the measurement of postoperative pain intensity in children following minor surgery. *The Clinical Journal of Pain*, 21(3), 277-285.
257. Demircioglu, A. and Uysal-Atasavun, S. (2017). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan albinolu az görende fizyoterapi ve rehabilitasyon programının etkinliği: olgu sunumu. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 4(3), 139-144.
258. Hands, B., Larkin, D. and Rose, E. (2013). The psychometric properties of the McCarron Assessment of Neuromuscular Development as a longitudinal measure with Australian youth. *Human Movement Science*, 32(3), 485-497.
259. Mickle, K. J., Munro, B. J. and Steele, J. R. (2011). Gender and age affect balance performance in primary school-aged children. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 14(3), 243-248.
260. Mann, J. R. (1981). Sickle cell haemoglobinopathies in England. *Archives of Disease in Childhood*, 56(9), 676-683.

261. Platt, O. S., Rosenstock, W. and Espeland, M. A. (1984). Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *New England Journal of Medicine*, 311(1), 7-12.
262. Antmen, B. (2009). Orak hucre anemisi/sickle cell anemia. *Turkish Pediatrics Archive*, 44(1), 39-42.
263. Acıpayam, C., Kaya, S., Oktay, G. ve İlhan, G. (2013). Vaso-Oklusiv Kriz Orak Hücreli Anemide Hematolojik Parametreleri Nasıl Değiştirir?. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 4(15), 1-6.
264. Sant'Ana, P. G. D. S., Araujo, A. M., Pimenta, C. T., Bezerra, M. L. P. K., Borges Junior, S. P., Martins Neto, V., Dias, J. S., Lopes, A. F., Rios, D. R. A. and Pinheiro, M. D. B. (2017). Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(1), 40-45.
265. Breuer, W., Hershko, C. and Cabantchik, Z. I. (2000). The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfusion Science*, 23(3), 185-192.
266. Ivo, M. L. and Carvalho, E. C. D. (2003). Nursing care to patients with sickle cell disease in the light of Roy's model. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 11(2), 192-198.
267. Jagoe, R. T. and Engelen, M. P. K. J. (2003). Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 22(46), 52-63.
268. Ohara, D. G., Ruas, G., Castro, S. S., Martins, P. R. and Walsh, I. A. (2012). Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16(5), 431-438.
269. Escolar, D. M., Henricson, E. K., Mayhew, J., Florence, J., Leshner, R., Patel, K. M. and Clemens, P. R. (2001). Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 24(6), 787-793.
270. Bohannon, R. W. (2005). Manual muscle testing: does it meet the standards of an adequate screening test?. *Clinical Rehabilitation*, 19(6), 662-667.
271. Jones, M. A. and Stratton, G. (2000). Muscle function assessment in children. *Acta Paediatrica*, 89(7), 753-761.
272. Brazil-Ministério da Saúde. (2002). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes*, 141.
273. Kılınç, M., Yıldırım-Aksu, S. ve Kayıhan, H. (2013). Erişkin nöromusküler hastalıklarda üst ekstremitate fonksiyonlarını değerlendiren yöntemlerin karşılaştırılması. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1(1), 1-8.

274. Duman, Ç. and Subaşı, F. (2020). Effects of Pinch, Grip and Upper Extremity Muscle Strength on Fine Motor Skills. *In:Scientific Researchers in Health Sciences*. Frankfurt:Peter Lang Publishing, 11-22.
275. Engel-Yeger, B. and Rosenblum, S. (2010). The effects of protracted graphomotor tasks on tripod pinch strength and handwriting performance in children with dysgraphia. *Disability and Rehabilitation*, 32(21), 1749-1757.
276. Bakker, J. P., de Groot, I. J., Beelen, A. and Lankhorst, G. J. (2002). Predictive factors of cessation of ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 81(12), 906-912.
277. van Tuijn, C. F., Sins, J. W., Fijnvandraat, K. and Biemond, B. J. (2017). Daily pain in adults with sickle cell disease—a different perspective. *American Journal of Hematology*, 92(2), 179-186.
278. Karlson, C. W., Baker, A. M., Bromberg, M. H., David Elkin, T., Majumdar, S. and Palermo, T. M. (2017). Daily pain, physical activity, and home fluid intake in pediatric sickle cell disease. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(3), 335-344.
279. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. (2001). The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 108(3), 793-797.
280. Garra, G., Singer, A. J., Taira, B. R., Chohan, J., Cardoz, H., Chisena, E. and Thode, Jr, H. C. (2010). Validation of the Wong-Baker FACES pain rating scale in pediatric emergency department patients. *Academic Emergency Medicine*, 17(1), 50-54.
281. Lubans, D. R., Morgan, P. J., Cliff, D. P., Barnett, L. M. and Okely, A. D. (2010). Fundamental movement skills in children and adolescents. *Sports Medicine*, 40(12), 1019-1035.
282. Hands, B. (2008). Changes in motor skill and fitness measures among children with high and low motor competence: A five-year longitudinal study. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 11(2), 155-162.
283. Graf, C., Koch, B., Kretschmann-Kandel, E., Falkowski, G., Christ, H., Coburger, S., Lehmacher, W., Bjarnason-Wehrens, B., Platen, P., Tokarski, W., Predel, H. G. and Dordel, S. (2004). Correlation between BMI, leisure habits and motor abilities in childhood (CHILT-project). *International Journal of Obesity*, 28(1), 22-26.
284. Marmeleira, J., Veiga, G., Cansado, H. and Raimundo, A. (2017). Relationship between motor proficiency and body composition in 6-to 10-year-old children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(4), 348-353.
285. Burkhardt, L., Lobitz, S., Koustenis, E., Rueckriegel, S. M. and Driever, P. H. (2017). Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of Hematology*, 96(2), 199-213.

286. Balci, A., Karazincir, S., Beyoglu, Y., Cingiz, C., Davran, R., Gali, E., Okuyucu, E. and Egilmez, E. (2012). Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease. *American Journal of Roentgenology*, 198(5), 1167-1174.
287. Li-Tsang, C. W. (2003). The hand function of children with and without neurological motor disorders. *The British Journal of Development Disabilities*, 49(97), 99-110.
288. Wang, W. Y. and Chen, S. M. (1999). Balance and muscular strength in normal children aged 9-12 years. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 15, 226-233.
289. Merlini, L., Bertini, E., Minetti, C., Mongini, T., Morandi, L., Angelini, C. and Vita, G. (2004). Motor function–muscle strength relationship in spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 29(4), 548-552.
290. McIntyre, F., Parker, H., Thornton, A., Licari, M., Piek, J., Rigoli, D. and Hands, B. (2017). Assessing motor proficiency in young adults: the Bruininks Oseretsky Test-2 short form and the McCarron assessment of neuromuscular development. *Human Movement Science*, 53, 55-62.
291. Tageja, N., Racovan, M., Valent, J. and Zonder, J. (2010). Myonecrosis in sickle cell anemia—overlooked and underdiagnosed. *Case Reports in Medicine*, 659031, 1-3.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Karar Formu

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Orak hücre anemili çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrının değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/94

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Çiğdem EL'in (Tez Hocası Doç.Dr.İlke KESER, Arş.Gör.Dr.Yağmur ÇAM'ın tezi)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐	



Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Formu

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Orak hücre anemili çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrının değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/94

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/05/2019-80	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
		☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 01/08/2019		
	KARAR 06- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Çiğdem EL'in (Tez Hocası Doç.Dr.İlke KESER, Arş.Gör.Dr.Yağmur ÇAM'ın tezi) "Orak hücre anemili çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrının değerlendirilmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GÖRÜLMEK ÜZERE
Enver Sedat BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Formu

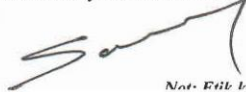
HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Orak hücre anemili çocuklarda motor performans düzeyi, kas kuvveti, denge ve ağrının değerlendirilmesi							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2019/94							
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Katılmadı
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Katılmadı
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Katılmadı
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma


ASLI GÖRÜŞ
 Enver Sedar BORAZAN
 Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAS
İmza:



Not: Etik Kurul başkanının her eylemde imzasının olması zorunludur.

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta grubu-Ebeveyn)

Araştırma Projesinin Adı: Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem EL
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Yağmur ÇAM, Doç. Dr. İlke KESER

Değerli Veli,

Benim adım Dr. Çiğdem EL, çocuğunuzun şu andaki hastalığı ile ilgili olarak; ‘Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi’ konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın çocuklarda motor performans, kas kuvveti, denge ve ağrı üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını belirleyebilmektir.

Bu çalışmada çocuğunuzdan bir miktar kan alınacak, ardından motor performans düzeyi, denge, kas kuvveti ve ağrı düzeyi ile ilgili bazı testler uygulanacaktır. Motor performans testinde çocuğunuzun el becerileri, geometrik şekilleri çizebilme yeteneği, günlük yaşamdaki hareketlerinin hız ve kuvveti değerlendirilecek, ardından bir cihaz ile kol ve bacağındaki kasların kuvvetine bakılacak, bir yürüyüş testi ile dengesi değerlendirilecek ve yüz ifadeleri içeren bir skala ile ağrı seviyesine bakılacaktır. Bu işlemler sırasında çocuğa dışardan herhangi bir ilaç yapılmayacak ve acı verici herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp alması tamamen size ve çocuğunuza bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekilebilirsiniz.

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adınızı ve soyadınızı yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

MKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Çiğdem EL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Çiğdem EL, 0326 2291000-3448 (Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği)’den arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (12 yaş üstü-Hasta grubu-Çocuk)

Araştırma Projesinin Adı: Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem EL

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Yağmur ÇAM, Doç. Dr. İlke KESER

Sevgili kardeşim,

Benim adım Dr. Çiğdem EL, Senin şu anki hastalığın olan orak hücre anemisi konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın çocuklarda motor performans, kas kuvveti, denge ve ağrı üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını belirleyebilmektir.

Eğer bu çalışmaya katılmak istersen, bu çalışmada senden bir miktar kan alınacak, ardından motor performans düzeyi, denge, kas kuvveti ve ağrı düzeyi ile ilgili bazı testler uygulanacaktır. Motor performans testinde el becerileri, geometrik şekilleri çizme yeteneği, günlük yaşamdaki hareketlerinin hız ve kuvveti değerlendirilecek, ardından bir cihaz ile kol ve bacağındaki kasların kuvvetine bakılacak, bir yürüyüş testi ile denge değerlendirilecek ve yüz ifadeleri içeren bir skala ile ağrı seviyesine bakılacaktır. Bu işlemler sırasında sana dışardan herhangi bir ilaç yapılmayacak ve acı verici herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılımın konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzayı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

(Katılımcı çocuğun beyanı)

MKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Çiğdem EL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Araştırmaya katılmak konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çalışmaya katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Çiğdem EL, 0326 2291000-3448 (Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği)'den arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana ve aileme verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kontrol grubu-Ebeveyn)

Araştırma Projesinin Adı: Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem EL
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Yağmur ÇAM, Doç. Dr. İlke KESER

Değerli Veli,

Benim adım Dr. Çiğdem EL, çocuğunuzun yaş grubundaki Orak Hücre Anemisi Hastalığı olan çocuklarla ilgili olarak; ‘Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi’ konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın çocuklarda motor performans, kas kuvveti, denge ve ağrı üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını belirleyebilmektir.

Bu çalışmada çocuğunuzdan bir miktar kan alınacak, ardından motor performans düzeyi, denge, kas kuvveti ve ağrı düzeyi ile ilgili bazı testler uygulanacaktır. Motor performans testinde çocuğunuzun el becerileri, geometrik şekilleri çizebilme yeteneği, günlük yaşamdaki hareketlerinin hız ve kuvveti değerlendirilecek, ardından bir cihaz ile kol ve bacağındaki kasların kuvvetine bakılacak, bir yürüyüş testi ile dengesi değerlendirilecek ve yüz ifadeleri içeren bir skala ile ağrı seviyesine bakılacaktır. Bu işlemler sırasında çocuğa dışardan herhangi bir ilaç yapılmayacak ve acı verici herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp alması tamamen size ve çocuğunuza bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekebilirsiniz.

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adınızı ve soyadınızı yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

MKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Çiğdem EL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Çiğdem EL, 0326 2291000-3448 (Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği)’den arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (12 yaş üstü-Kontrol grubu-Çocuk)

Araştırma Projesinin Adı: Orak Hücre Anemili Çocuklarda Motor Performans Düzeyi, Kas Kuvveti, Denge ve Ağrının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem EL

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Yağmur ÇAM, Doç. Dr. İlke KESER

Sevgili kardeşim,

Benim adım Dr. Çiğdem EL, Orak hücre anemisi konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın çocuklarda motor performans, kas kuvveti, denge ve ağrı üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını belirleyebilmektir ve senin yaşına yakın olup bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Eğer bu çalışmaya katılmak istersen, bu çalışmada senden bir miktar kan alınacak, ardından motor performans düzeyi, denge, kas kuvveti ve ağrı düzeyi ile ilgili bazı testler uygulanacaktır. Motor performans testinde el becerileri, geometrik şekilleri çizebilme yeteneği, günlük yaşamdaki hareketlerinin hız ve kuvveti değerlendirilecek, ardından bir cihaz ile kol ve bacağındaki kasların kuvvetine bakılacak, bir yürüyüş testi ile denge değerlendirilecek ve yüz ifadeleri içeren bir skala ile ağrı seviyesine bakılacaktır. Bu işlemler sırasında sana dışardan herhangi bir ilaç yapılmayacak ve acı verici herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız. Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılımın konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzayı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

(Katılımcı çocuğun beyanı)

MKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Çiğdem EL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Araştırmaya katılmak konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çalışmaya katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Çiğdem EL, 0326 2291000-3448 (Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği)'den arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana ve aileme verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

EK-3. Değerlendirme Formları

DEĞERLENDİRME FORMU

Adı-Soyadı:	Tarih:
Cinsiyet:	TC:
Yaş:	Doğum Tarihi:
Boy:	Telefon:
Vücut Ağırlığı:	Vazooklüzif Ağrı Krizi Sayısı:
VKİ:	Kan Transfüzyonu Sayısı:

HEMOGRAM DEĞERLERİ	
Hemoglobin:	Lökosit:
Hematokrit:	Nötrofil:
Platelet:	Lenfosit:
Ortalama Korpüsküler Volüm:	Monosit:
Eritrosit:	Eozinofil:
Demir:	Bazofil:

KAS KUVVETİ	SAĞ 1	SAĞ 2	SAĞ 3	ORT	SOL 1	SOL 2	SOL 3	ORT
Kalça fleksörleri								
m.Gluteus maximus								
m.Gluteus medius								
Hamstring								
m.Quadriceps femoris								
m. Tibialis anterior								
m. Gastrokinemius								
m.Deltoideus-Anterior								
m.Deltoideus-Orta								
Omuz eksternal rotatörleri								
m. Biceps brachii								
m. Triceps brachii								
m. Extensor carpi radialis								

EK-3. (devam) Değerlendirme Formları

MAKSİMAL EL KAVRAMA KUVVETİ	SAĞ1	SAĞ2	SAĞ3	ORT	SOL1	SOL2	SOL3	ORT

PINCH KAVRAMA KUVVETİ	SAĞ1	SAĞ2	SAĞ3	ORT	SOL1	SOL2	SOL3	ORT
Lateral Pinch								
Tip Pinch								
Palmar Pinch								

SÜRELİ KALK VE YÜRÜ TESTİ	1. DENEME	2. DENEME	3. DENEME	ORTALAMA

30 SANİYE OTUR KALK TESTİ	
---------------------------	--

BOT-2 KF TESTLERİ	PUAN
BOT-2-KF Genel Puan	
Bükülen Eğri Yollar Boyunca Çizgi Çizme	
Kağıt Katlama	
Bir Kare Şeklini Kopyalama	
Bir Yıldız Şeklini Kopyalama	
Bozuk Paraları Transfer Etme	
Yerinde Zıplama-Aynı Taraf Senkronize Olarak	
Ayaklar ve Parmaklar ile Ritim Tutma-Aynı Taraf ile Senkronize Olarak	
Düz Bir Çizgi Üzerinde Yürüme	
Denge Tahtasında Tek Ayak Üzerinde Durma-Gözler Açık	
Tek Bacak Üzerinde Sabit Zıplama	
Bir Topu Düşürme ve Yakalama-Her İki El ile	
Bir Topu Sürme-Değişken Eller ile	
Şınav	
Mekik	

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale



EK-4. Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası Kullanım İzni

30.10.2020

Gmail - Thank you for completing our Research Web Form



Yağmur Çam <yyagmurcam@gmail.com>

Thank you for completing our Research Web Form

Nick Baker <Nick@wongbakerfaces.org>
Alıcı: yyagmurcam@gmail.com

27 Şubat 2019 02:41

Having trouble viewing this email? [Click here](#)



Dear Yağmur,

Thank you for contacting our foundation and completing the web form.

You have permission to use our scale in your research, without a licensing requirement or fee.

Please follow these four conditions:

- The information below is for your use only. We ask that you not share it with other unlicensed organizations.
- Use the authorized image of the scale provided below.
- Use the scale as the instructions indicate, without modifications.
- Do not use the scale for profit.

Here are the JPEGs of the Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale in English for your use: [English_Blue](#), [English_Black](#)

[Instructions for the use of the scale](#)

[Frequently Asked Questions](#)

Also, here are JPEGs of the Turkish translation of the scale for your use:

[Turkish_Blue](#), [Turkish_Black](#)

[Turkish_Instructions for the use of the scale](#)

When you have completed your study and are submitting your manuscript for publication, please use these images which include the necessary copyright and trademark information for publishing the research:
[Publication_English_Blue](#), [Publication_English_Black](#)

EK-4. (devam) Wong-Baker Yüz Ağrı Skalası Kullanım İzni

30.10.2020

Gmail - Thank you for completing our Research Web Form

The following example bibliography citation may be helpful to you:

Wong-Baker FACES Foundation (2019). Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale. Retrieved [Date] with permission from <http://www.WongBakerFACES.org>.

Please let me know if you need anything else, including additional language translations of the scale. We would love to hear about the results of your research.

Kind regards,

Nick

Nick Baker
Licensing Specialist
Wong-Baker FACES Foundation
Nick@WongBakerFACES.org

If you no longer wish to receive our emails, click the link below:

[Unsubscribe](#)
Wong-Baker FACES Foundation 13919-B N. May Ave #125 Oklahoma City, Oklahoma 73134 United States (405) 608-8083

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇAM, Yağmur
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 07.09.1992, Adana
 Medeni hali : Bekar
 e-mail : yyagmurcam@gmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi /Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	2017
Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi/Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	2014
Lise	ÇEAŞ Seyhan Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2018- devam ediyor	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2015-2018	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2014-2015	Özel Bilgi Tıp Merkezi	Fizyoterapist

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Çam, Y. (2017). *Rolandik Epileptik İle Diğer Fokal Epileptik Çocuklarda Minör Nörolojik Disfonksiyonlar ve Zihinsel Becerilerin Karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Çam, Y., Keser, İ., El, Ç., Oktay, G. Orak Hücre Anemisi Tanılı Pediatrik Bir Olgu ile Tipik Gelişim Gösteren Bir Çocuğun Fonksiyonel Mobilite, Yorgunluk ve Ağrı Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*. (Basımda)

- Keser, I., Ozdemir, K., Erturk, B., Haspolat, M., Duman-Ozkan, T., Cam, Y., Sakızlı-Erdal, E., Esmer, M., Kupeli, B., Suner-Keklik, S. Clinical characteristics of and services provided for patients with lymphedema referred to a physiotherapy program during the years 2009 through 2019. *Lymphatic Research and Biology*. (Basımda)
- Cam, Y., Keser, I., Erer, D. Short-term application of complex decongestive therapy in a pediatric patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Turkish Journal of Vascular Surgery*. (Basımda)
- Cam, Y., Keser, I., El, C. (2019). Investigation of the Functional Mobility and Muscle Strength in Children with Sickle Cell Anemia. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation, Sup (4), S6*. (Çocuk Fizyoterapistleri Derneği 5. Pediatrik Rehabilitasyon Kongresi, 21-23 Kasım 2019, Ankara, Sözel Bildiri Özeti)
- Cam, Y., Keser, I. The results of complex decongestive therapy in a case with lymphedema on whole body. (44th Congress of the European Society of Lymphology, P-10, 18, 20-22 Eylül 2018, Prag, Çek Cumhuriyeti, Poster Bildiri)
- Keser, I., Ozdemir, K., Erturk, B., Haspolat, M., Duman-Ozkan, T., Esmer, M., Cam, Y., Kupeli, B. Provided Services fot Breast Cancer Patients in Oncological Rehabilitation. Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi. P-079. Abstract: 133, 2018; 9(4), Ekim, Supplement 3. (Poster Bildiri)



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

