



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI
PEDİATRİK VE ADOLESAN YAŞ GRUBUNDAKİ HASTALARDA
ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN KAN BASINCINA ETKİSİNİN
YAŞAM İÇİ KAN BASINCI İZLEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melis Aydın Mut

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI
PEDİATRİK VE ADOLESAN YAŞ GRUBUNDAKİ HASTALARDA
ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN KAN BASINCINA ETKİSİNİN
YAŞAM İÇİ KAN BASINCI İZLEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melis Aydın Mut

Tez Danışmanı:
Uzm. Dr. Emine Türkkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Talasemiler	3
Tanım ve Tarihçe	3
Epidemiyoloji	3
Hemoglobin	4
Sınıflandırma ve Klinik	6
Tanı	12
Tedavi	13
Komplikasyonlar	15
Kan Basıncı	20
Tanım	20
Hipertansiyon	20
Beta Talasemide Kan Basıncı	22
Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri	23
Palpasyon yöntemi	23
Oskültasyon yöntemi	23
Ossilometrik yöntem	24
Doppler Yöntemi	24
Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ)	25
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	32
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	62

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Kliniğinde eğitimimize büyük katkı sağlayan, her zaman bilgisi ve manevi desteği ile yanımızda olan klinik sorumlumuz çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Adem KARBUZ'a

Engin bilgi ve tecrübesi ile tezimin oluşumunda bana yol gösteren, deneyimlerini benimle paylaşan ve emeğini esirgemeyip her zaman yanımda olan, hastalarına karşı şefkatli, asistanlarına karşı hep sevecen olan, iyi bir hekim ve iyi bir insan olmak adına çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN'a

Tezimin oluşumunda desteklerini sunan ve yol gösteren değerli hocam sayın Doç. Dr. Hasan DURSUN'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; Doç. Dr. Ahmet İRDEM, Doç. Dr. Hüseyin DAĞ, Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER, Uzm. Dr. Soner SAZAK ve Uzm. Dr. Yelda TÜRKMENOĞLU 'na

Beni yetiştiren, çok büyük fedakarlık ve emeklerle bugünlere getiren sevgili anneme ve babama, bana hep destek olan sevgili kardeşlerim Miray ve Merve 'ye,

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zamana esirgemeyen çok kıymetli eşim Dr. Orhun MUT'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm uzman, asistan, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. MELİS AYDIN MUT

SİMGELER ve KISALTMALAR

AT	: Alfa Talasemi
ABPM	: Ambulatory Blood Pressure Monitoring
BT	: Beta Talasemi
BTİ	: Beta Talasemi İntermedia
BTM	: Beta Talasemi Majör
BTT	: Beta Talasemi Taşıyıcılığı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
WHO	: World Health Organisation
Hb	: Hemoglobin
HF	: Hidrops Fetalis
KAH	: Kalp Atım Hızı
KB	: Kan Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SS	: Standart Sapma
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YİKBİ	: Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Yaşa göre Hipertansiyon Nedenleri
Tablo 2	Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırması
Tablo 3	Doğru Ölçüm İçin Seçilmesi Gereken Manşon Ebatları
Tablo 4	Yaşam içi kan basıncı izlemi endikasyonları
Tablo 5	Hastaların cinsiyet dağılımı ve bazı klinik özellikleri
Tablo 6	Hastaların Demografik ve Antropometrik Verileri
Tablo 7	Hastaların Boy ve VKİ SDS ortalamaları
Tablo 8	Hastaların Boy SDS dağılımı
Tablo 9	Hastaların VKİ SDS dağılımı
Tablo 10	Hastaların Laboratuvar Bulguları
Tablo 11	Hastaların Poliklinik Kan Basıncı Ölçümleri
Tablo 12	Hastaların YIKBİ Sonuçları
Tablo 13	Transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası kan basıncı ortalamalarının karşılaştırılması
Tablo 14	Kan basıncı ortalamalarının transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemleri arasındaki 2'li karşılaştırmaları
Tablo 15	Hastaların dipper ve non-dipper durumlarına göre karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Hemoglobin'in yapısı
Şekil 2	HEM'in yapısı
Şekil 3	Alfa Globin Yapısındaki Genler (16. Kromozom)
Şekil 4	Beta-Globin Yapısındaki Genler (11. Kromozom)
Şekil 5	İntrauterin ve Doğum Sonrası Dönemde Globin Sentezindeki Değişim
Şekil 6	Talasemilerin Patofizyolojisi
Şekil 7	Hastaların Cinsiyet Dağılımı
Şekil 8	Hastaların Demir Şelasyon Tedavisi Dağılımı
Şekil 9	Zamana Göre Kan basıncı ve Kalp Atım Hızı Parametlerine Ait Trend Grafiği
Şekil 10	24 Saatlik Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı Parametreleri
Şekil 11	Hastaların Dipper ve Non-dipper Durumları

ÖZET

Amaç: Beta Talasemi Majör’lu çocuk ve adolesanlarda, tedavinin bir parçası olan düzenli kan transfüzyonlarının, hastanın hemodinamik sistemine etkileri konusunda çok kısıtlı sayıda araştırma mevcuttur. Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ), gündüz-gece periyodlarında ve yaşam döngüsü içindeki değişimlere bağlı dalgalanmaların değerlendirildiği bir kan basıncı izlemi metodudur. Geleneksel yöntemlere karşı avantajları kardiyovasküler morbiditeyi ve hipertansiyona bağlı gelişecek komplikasyonları öngörebilmesi, beyaz önlük hipertansiyonunu ve maskeli hipertansiyonu saptamasıdır. Bu çalışmada Beta Talasemi Majör (BTM) tanısı ile takipli ve düzenli transfüzyon alan çocuk ve adolesan hastalarda, transfüzyon aldıkları gün YİKBİ yöntemi ile kan basıncını takip ederek, kan transfüzyonunun hemodinamik parametrelere etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma 1/06/2020-1/07/2020 tarihleri arasında BTM tanısı ile izlenen hastalarda yapıldı. Çalışmaya 9 (%30)’u kız, 21 (%70)’i erkek olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden takipli hastaların rutin eritrosit transfüzyon tedavilerini aldıkları günün sabahı oskültasyon yöntemiyle kan basınçları ölçüldü ve YİKBİ cihazı takıldı. Yaşam içi kan basıncı izlemi sırasında; transfüzyon başlama ve bitiş saatleri tarafımızca, uyuma ve uyanma saatleri ise aileler tarafından kaydedildi. Yaşam içi kan basıncı izlemi ile her hasta için ortalama sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı değerleri hesaplandı. IBM SPSS Statistics 21 paket programında istatistiksel analizler yapıldı. P değeri için anlamlılık sınırı <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemleri arasında sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı. Transfüzyon sonrası dönem sistolik kan basıncı değerleri ortalaması, transfüzyon öncesi dönemden ve transfüzyon sırası dönemden anlamlı olarak yüksek saptandı. Transfüzyon sonrası dönem OAB değerleri ortalaması transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diyastolik kan basıncı değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Transfüzyon sonrası

dönemdeki kalp atım hızı ortalaması, transfüzyon sırası dönemine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Transfüzyon sırası dönemdeki kalp atım hızı da transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmamızda beyaz önlük hipertansiyonu oranı %8,3, maskelenmiş hipertansiyon oranı ise %4,1 olarak saptandı. Hastaların %67'sinin non-dipper olduğu, 1 hastanın kan basıncı yükünün %25'ten fazla olduğunu görüldü.

Sonuç: Talasemi majör'lu adolesan ve çocuklarda, kan transfüzyonu aldıkları günde YİKBİ izlemi ile hemodinamik parametreler ilk kez bu çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda transfüzyon öncesi, ve transfüzyon sonrası dönemler arasında ortalama sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı parametrelerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Kalp atım hızında ise anlamlı düzeyde düşüş olmuştur. Beyaz önlük hipertansiyonu saptanması dışında, en önemli bulgulardan biri de bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler riske işaret eden non-dipper oranındaki yüksekliktir. Bu alanda daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Non-dipper, Talasemi, Transfüzyon, YİKBİ

**EVALUATION OF THE EFFECT OF THE ERYTHROCYTE
TRANSFUSION ON BLOOD PRESSURE WITH
AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING
AT PEDIATRIC AND ADOLESCENT
BETA THALASSEMIA MAJOR PATIENTS**

ABSTRACT

Aim: Regular blood transfusion therapy is a part of thalassemia major treatment strategy. There are very limited number of studies about the effects of regular blood transfusions on the hemodynamic system of the children and adolescents with Beta Thalassemia Major. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a blood pressure monitoring method in which fluctuations due to changes in day-night periods and life cycle are evaluated. Its advantages over traditional methods are that it can predict cardiovascular morbidity and complications due to hypertension, and detects white coat hypertension and masked hypertension. In this study, we aimed to investigate the effect of blood transfusion on hemodynamic parameters by monitoring blood pressure with the ABPM method on the day of transfusion in children and adolescents with Beta Thalassemia Major (BTM) and receive regular transfusion.

Material and Method: This study was performed in patients who were followed up with the diagnosis of BTM between 1/06/2020 and 1/07/2020. 9 (30%) female, 21 (70%) male, 30 patients in total were included in the study. On the morning of the day when the follow-up patients who accepted to participate in the study received their routine erythrocyte transfusion therapy, their blood pressure was measured by auscultation method and the ABPM device was placed. During ABPM; transfusion start and end times were recorded by us, and sleeping and waking times were recorded by the families. Average systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP) values were calculated for each patient with ABPM. Statistical analysis was performed in

IBM SPSS Statistics 21 package program. The significance limit for the p value was accepted as <0.05 .

Results: There was a significant difference in mean SBP and HR between pre-transfusion, transfusion and post-transfusion periods. The mean post-transfusion SBP values were significantly higher than the pre-transfusion period and the transfusion period. The mean post-transfusion MAP values were found to be significantly higher than the pre-transfusion period. There was no significant difference between the means of DBP values. The mean HR in the post-transfusion period was found to be significantly lower than the transfusion period. Mean HR during the transfusion period was also found to be significantly lower than in the pre-transfusion period. In our study, the white coat hypertension rate was 8.3% and the masked hypertension rate was 4.1%. 67 percent of participants were non-dipper and only 1 patient's blood pressure load value was over 25%.

Conclusion: In this study, hemodynamic parameters were evaluated for the first time in adolescents and children with thalassemia major with ABPM on the transfusion day. Between pre-transfusion and post-transfusion periods, a significant increase in mean SBP and MAP parameters and a significant decrease in HR was found. Apart from the detection of white coat hypertension, one of the most important finding is the high rate of non-dipper, which indicates increased cardiovascular risk in this patient group. Studies in larger patient groups are needed in this field.

Keywords: ABPM, Non-dipper, Thalassemia, Transfusion

GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur ve hemoglobinin sentezinde gelişen defektler neticesinde inefektif eritropoeze neden olarak mikrositer bir anemiye yol açarlar (1). Talasemiler, tek gene bağlı oluşan en sık hastalıklardan biridir (2). Dünya çapında yaygın kalıtsal monojenik hastalıklardır. Küresel popülasyonda tahmini mutasyon taşıyıcısı oranı %1-5 arasındadır. Hastalık sıklıkla kısıtlı kaynaklara sahip coğrafyalarda sık görülse de küresel göçün etkisiyle dünyanın pek çok noktasına yayılarak dünya için bir sağlık yükü oluşturmuştur (3). Türkiye'nin özellikle güney illerinde ve Çukurova Bölgesi'nde Talasemi görülme sıklığı yüksektir. Ülkemizde hastalığın görülme sıklığı illere göre yaklaşık %4,3 ile %10-13'ler arasındadır (4,5). Talasemiler etkilenen globin zincir genine göre Alfa (α), Beta(β), Gamma (γ) ve Delta(δ) Talasemiler olarak sınıflandırılır (6). Ülkemizde en sık görülen Talasemi tipi ise Beta Talasemi (BT)'dir (7). Sıklığı %2 civarındadır (8). Beta Talasemiler beta globin zincirlerinin bir veya ikisine ait genlerin mutasyonuna bağlı gelişmektedir (9). Bu mutasyonlar neticesinde beta zincirler ya üretilmez Beta⁰ (β^0) olarak ifade edilir ya da olması gerekenden az üretilir ve Beta⁺ (β^+) olarak belirtilir (10–12). Yetersiz üretim ve üretimin olmaması, alfa zincirlerde göreceli bir fazlalık yaratır ve böylelikle eritrosit membranı hasarlanır, hemoliz gelişir ve kemik iliğinde inefektif bir eritropoez oluşur (13,14). Ortaya çıkan hemolitik anemi neticesinde BT'ler klinik olarak; sık transfüzyon gerektiren ve mortalite riski tedavi edilmezse yüksek olan Beta Talasemi Majör (BTM), sık transfüzyon ihtiyacı yaratmayan ve orta şiddette anemi görülen Beta Talasemi İntermedia (BTİ), asemptomatik seyreden veya hafif şiddette anemi saptanan Beta Talasemi Taşıyıcılığı (BTT) olarak sınıflandırılır (6). Beta Talasemi Majör ilk kez Cooley ve Lee tarafından İtalyan asıllı çocuklarda tanımlanmıştır. Hastalık hayatın ilk yılında tanı almakta ve kliniğinde anemi, büyüme geriliği, sarılık, hepatosplenomegali ve kemik değişiklikleri göze çarpmaktadır (7). Beta Talasemi Majörde görülen aneminin yarattığı sorunları önlemek ve azaltmak için yapılan kan transfüzyonları hastalığın sağ kalımını arttırmıştır (15).

Kan transfüzyonun hemodinamik etkileri, üzerinde çok durulmuş bir alan değildir ve özellikle BT'li hastalarda hiç çalışılmamıştır. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada kan transfüzyonu sonrasında ortalama arter basıncı, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı bir artış saptanmıştır (16). Kan transfüzyonu uygulanan kişilerde tansiyon takibi; Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) olarak da bilinen Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ) gibi yöntemlerle yapılabilmektedir. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi ile 24 saat boyunca aralıklı olarak hemodinamik ölçümler yapılmaktadır. Rutin kullanımda bu yöntem antihipertansif tedavinin etkisinin değerlendirilmesi ve hipertansiyon tanısının konması için 24 saat boyunca kaydedilmektedir (17).

Bu çalışmada BTM tanısı ile takipli ve düzenli transfüzyon alan çocuk ve adolesan hastalarda, eritrosit transfüzyonu yapıldıkları gün YİKBİ yöntemi ile kan basınçlarını takip ederek, kan transfüzyonunun hemodinamik parametrelere etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TALASEMİLER

Tanım ve Tarihçe

Talasemi terimi etimolojik olarak yunanca deniz anlamına gelen “thallassa” ve kan anlamına gelen “emia” dan türetilmiştir (18). Hemoglobinin (Hb) yapısına katılan globin zincirlerinin bir ya da birkaç tanesinin sayıca azalması veya hiç üretilmemesi neticesinde ortaya çıkan bir Hb sentez bozukluğudur (19).

Splenik anemi, Van Jaksch anemisi, Akdeniz anemisi, eritroblastozis, mikrositik anemi gibi adlar da verilen hastalığı ilk olarak Thomas Cooley İtalyan asıllı bebeklerde 1925 yılında tanımlamıştır. 1936’da ise George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri hastaların Akdeniz civarından gelen bebekler olduğunu saptayınca hastalığa “TALASEMİ” ismini vermişlerdir (18,20). 1938 yılında Caminopetros mendeliyan geçişi tanımlamış, 1940’lı yıllarda ise hastalığa ait epidemiyolojik ve arkeolojik çalışmalar başlamıştır. 1950’de Neel ve İtano Hb elektroforezini kullanarak hemoglobindeki anormallikleri çeşitlendirmişlerdir. 1960’lı yıllarda ise kan transfüzyon rejimleri yayınlanmış, desferrioksamin keşfedilmiş ve 1970 yılında kullanıma girmiştir (18).

Epidemiyoloji

Talasemiler, Akdeniz Havzası’ndan; Ortadoğu’ya, Hindistan Yarımadası’na, Güneydoğu Asya’ya, Malezya’ya ve Pasifik Adaları’na uzanan geniş bir coğrafyada yüksek bir insidansa sahiptir. Dünyada tahmini olarak 270 milyon hemoglobinopati taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir ve bunların yaklaşık 80 milyon kadarı BT’lidir. Her yıl yaklaşık 400-600 bin hemoglobinopatili bebek doğmakta ve bunların 23 bin kadarının BT hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu doğumların çoğunlukla düşük-orta gelir düzeyine sahip bölgelerde olduğu görülmektedir (21).

Alfa Talasemiye (AT) en sık Güneydoğu Asya’da ve Afrika kökenli popülasyonda rastlanmaktadır. Tayland’da %4-10 civarında insidansa sahiptir. Suudi Arabistan’nın doğusundaki popülasyonda sessiz kliniğe sahip AT’nin %50 civarında

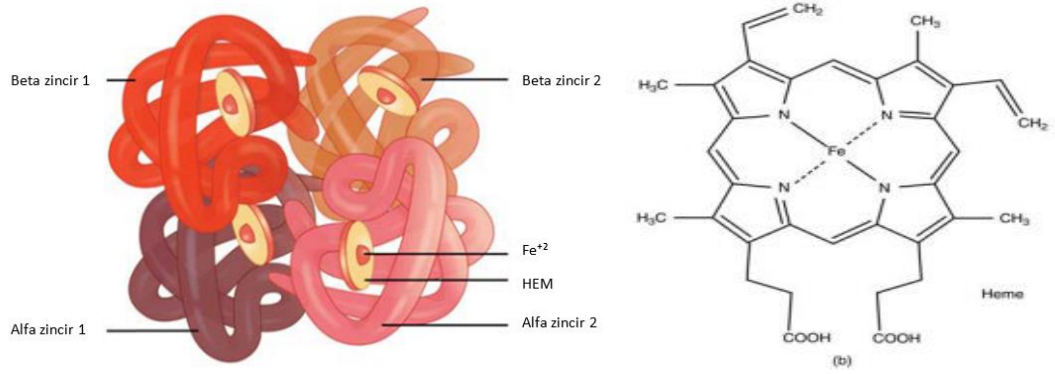
olduğu düşünülmektedir. Bu bölgelerden göç alan Amerikan popülasyonunda göreceli olarak toplumun diğer kesimlerine göre AT görülme sıklığı daha yüksektir (22).

Beta Talasemi sıklığı dünyada %3 civarındayken; İtalya ve Yunanistan'da daha yüksek düzeydedir. Özellikle Sardunya Adası'nda %10-31 civarındadır. Türkiye'de, Kuzey ve Batı Afrika'da, İran ve Suriye'de görece daha az görülmektedir. Amerikan toplumunda ise özellikle İtalyan ve Yunan kökenli bireylerde görülme sıklığı daha fazladır. Göçler ve etnik kökenler arasındaki birliktelikler hastalığın farklı gruplarda görülme sıklığını arttırmaktadır (22).

Türkiye'de ilk talasemi vakaları 1940 yılında bildirilmiştir (23). Ülkemizde yapılan ilk epidemiyolojik çalışmada BTT sıklığı %2,1 olarak saptanmıştır (18). Bu sıklık bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde daha fazladır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde taşıyıcılık sıklığı düşük olmasına rağmen vaka sayısı görece daha fazladır. Bu durumun özellikle akraba evliliğinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (24). Taşıyıcılığın en yüksek oranda görüldüğü şehrimiz %13,1 ile Antalya'dır (25). Ülkemizde 1,3 milyon talasemi taşıyıcısı, 4500 civarında da talasemi hastası bulunmaktadır (26).

Hemoglobin (Hb)

Eritrositlerin yapısını oluşturan temel protein Hb'dir ve doku ile akciğer arasındaki oksijen ve karbondioksit taşınmasında görev alır (27). Hemoglobin yapısında tetramer oluşturan ikişer tane polipeptit barındıran 2 tür globin molekülü ile 4 tane hem bulunur (28,29). Bu haliyle 64500 dalton ağırlığındadır ve 6,4 nm çapındadır (30). Hemoglobin kanın protein içeriğinin %66'sını oluştururken, eritrositin kuru hücre ağırlığının ise %60'ı kadardır. Yenidoğanda toplam ağırlığı 20 gr iken yaşla beraber kadında 13 gr'a erkekte ise 15 gr'a geriler (31). Hemoglobinin yapısını hem molekülü ile globin polipeptitleri oluşturur (32) (Şekil 1).

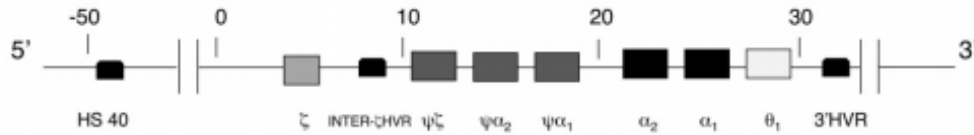


Şekil 1 ve 2. Hemoglobin'in ve HEM'in yapısı (33)

Hem yapısında 4 pirolo halkasının bir araya gelerek oluşturduğu protoporfirin IX'a ek olarak oksijenin bağlanmasını sağlayan Fe^{+2} (ferröz demir) bulundurulur (31,34) (Şekil 2).

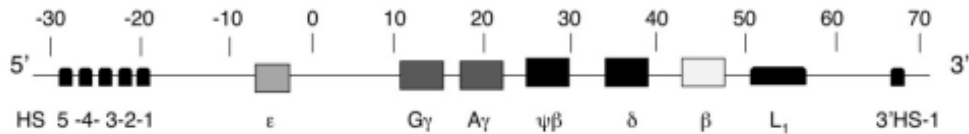
Hemoglobin sentezinden sorumlu 2 adet kromozom bulunmaktadır.

- Alfa-globin yapısındaki genler (zeta, alfa1, alfa2) 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır (Şekil 3) ve her birinde ikili kopya şeklinde 4 adettir (35,36).



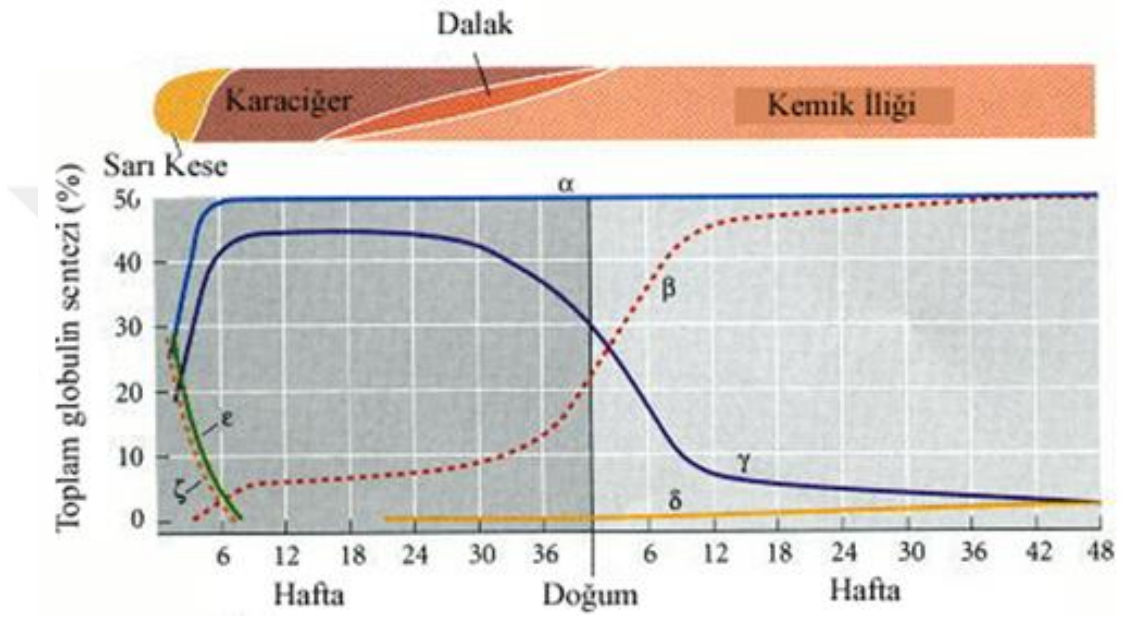
Şekil 3. Alfa Globin Yapısındaki Genler (16. Kromozom) (37)

- Beta-globin yapısındaki genler (beta, epsilon, gamma ve delta) 11. kromozom kısa koluna yerleşmiştir (Şekil 4) ve her birinde tek kopya şeklinde 2 tanedir (35,36).



Şekil 4. Beta-Globin Yapısındaki Genler (11. Kromozom) (37)

Bu genlerin kombinasyonları ile değişik Hb türleri sentezlenir. Bu Hb türleri yaşa özgüdür (19) (Şekil 5). Erişkin yaşta görülen Hb türleri; HbA ($2\alpha 2\beta$), HbA2 ($2\alpha 2\delta$) ve HbF ($2\alpha 2\gamma$)'tir. Fetal dönemden başlayıp yenidoğan dönemine kadar üretilen diğer Hb türleri ise; Hb Gower 1 ($2\zeta 2\varepsilon$), Hb Gower 2 ($2\alpha 2\varepsilon$), Hb Portland 1 ($2\zeta 2\gamma$) ve Hb Portland 2 ($2\zeta 2\beta$)'dir. Fetal ve yenidoğan döneminin temel Hb'i olan HbF ise doğumda %50-80 oranında iken yaşla beraber %2-3,5 seviyesine iner (38).



Şekil 5. İntrauterin ve Doğum Sonrası Dönemde Globin Sentezindeki Değişim (39)

Sınıflandırma ve Klinik

Talasemileri sınıflandırmada eksik üretilen veya üretilemeyen globin zincirinin adı kullanılmaktadır. En sık görülenleri Alfa ve Beta olmak üzere; Delta-Beta ve Gamma-Delta-Beta Talasemiler şeklinde sınıflandırılabilir. Hastalık otozomal resesif kalıtıldığı için klinik şiddet ortaya çıkan aneminin düzeyine göre asemptomatik ya da BTM gibi ağır bir tabloyla karşımıza çıkabilir. Hastalık ayrıca son yıllarda kan transfüzyonu ihtiyacına göre; transfüzyon gereksinimi olan talasemiler ve transfüzyon gereksinimi olmayan talasemiler şeklinde de sınıflandırılmaktadır (35,38,40).

1. Alfa talasemiler: Coğrafi yayılım olarak Güney ve Güneydoğu Asya olmak üzere, Afrika ve Akdeniz bölgelerinde görülmektedir. Çukurova bölgemizde görülme sıklığı %3,3'tür (40,41). Sağlıklı bir insanda her homolog kromozom üzerinde iki tane olmak üzere toplam 4 adet alfa geni bulunmaktadır (42). Bu genlere ait sayısı 30'u geçen mutasyon bildirilmiştir (43). Alfa talasemide görülen mutasyonların genellikle delesyonlara bağlı olduğu görülmektedir (35). Bu mutasyonlar neticesinde ya gen ekspresyonu hiç olmaz ya da azalmıştır (6,35). Mutant gen sayısı klinik çıktı ile koreledir (6). Bu nedenlerle AT'ler farklı genotip ve 4 farklı fenotip ile ortaya çıkmaktadır:

- Sessiz taşıyıcılık (aa/a-)
- Alfa talasemi taşıyıcılığı (a-/a- veya aa/--)
- HbH hastalığı (a/-- veya --/aa^t)
- Hidrops fetalis (--/--) (44)

Alfa talasemi diğer hastalıklar ile benzer dağılım gösterebilmektedir. Özellikle plazmodyum falsiparum sıtmasının endemik olarak görüldüğü yerlerde AT yaygındır (45).

a. Sessiz taşıyıcılık: Tek alfa geni etkilenmiştir ve neonatal dönemdeki kordon kan örneğindeki Hb Bart's oranının %2-5 arasındadır. Tanı ancak DNA çalışmaları ve in-vitro koşullardaki Hb zincir sentezi ile konabilir (41). Bu nedenle de doğum öncesi bakım hizmetlerinde şans eseri saptanırlar (46).

b. Alfa talasemi taşıyıcılığı: Homozigot veya heterozigot olacak şekilde 2 adet alfa gen mutasyonu vardır. Homozigot olanlar Afrika'da, heterozigot olanlar ise Asya'da sıktır. Mutasyon neticesinde alfa zincir üretiminde görece hafif bir azalma mevcuttur (46). Ortaya hipokrom ve mikrositer bir anemi çıkar. Doğumda Hb Bart's oranı %3-8 aralığındadır (47).

c. Hemoglobin H hastalığı: Dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Beta talasemi intermedia'ya benzer ya

da daha hafif bir tablo ile klinik veriri. Hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında Hb Bart's mevcuttur. Sonrasında yerine %5-30 oranında HbH (β_4) geçer. Tanı yirmili yaşlarda konur. İlk başvurular hematoloji kliniğine değil, gastroenteroloji bölümüne splenomegali, sarılık ve safra taşı sebebiyledir (22,48). Hipokrom ve mikrositer anemi vardır. İlerleyen yaşlarda enfeksiyonlara bağlı artmış hemoliz, gebeliğe bağlı oluşan dilüsyonel anemi ve aplastik krizler sonucu kan transfüzyonu gereksinimi olabilir (49).

d. Hidrops fetalis: Dört alfa geninin de üretimi defektiftir. Majör Hb, Hb Bart's'dır ve genellikle intrauterin eksitus ile sonuçlanır. Ancak çok az bir kısmı canlı doğar (6). Bu bebeklerin ebeveynleri homozigot AT taşıyıcısıdır. Fetüs erişkin veya fetal Hb sentezleyemez. Sentezlenen Hb Bart's ise oksijene 10 kat daha fazla bağlanır. İntrauterin dönemde fetüsün dokularının oksijenlenmesi bozulur, ciddi kalp yetmezliği gelişir ve hidrops ile sonuçlanır (50,51)

2. **Beta talasemiler:** Beta Talasemiler ülke olarak bizim de dahil olduğumuz, Akdeniz ve çevresindeki ülkelerde çok yaygındır. Ülkemizde taşıyıcılık oranı %2.1-4,3'tür ve bu oran denize kıyısı olan yerleşim yerlerinde daha yüksektir (52,53). Genellikle otozomal resesif geçiş gösterse de bazen otozomal dominant geçebildiği de gösterilmiştir. Ülkemizde sıklığının fazla olmasının nedeni ise akraba evliliği sıklığının ve doğum hızının ülkemizde yüksek olmasıdır (54,55).

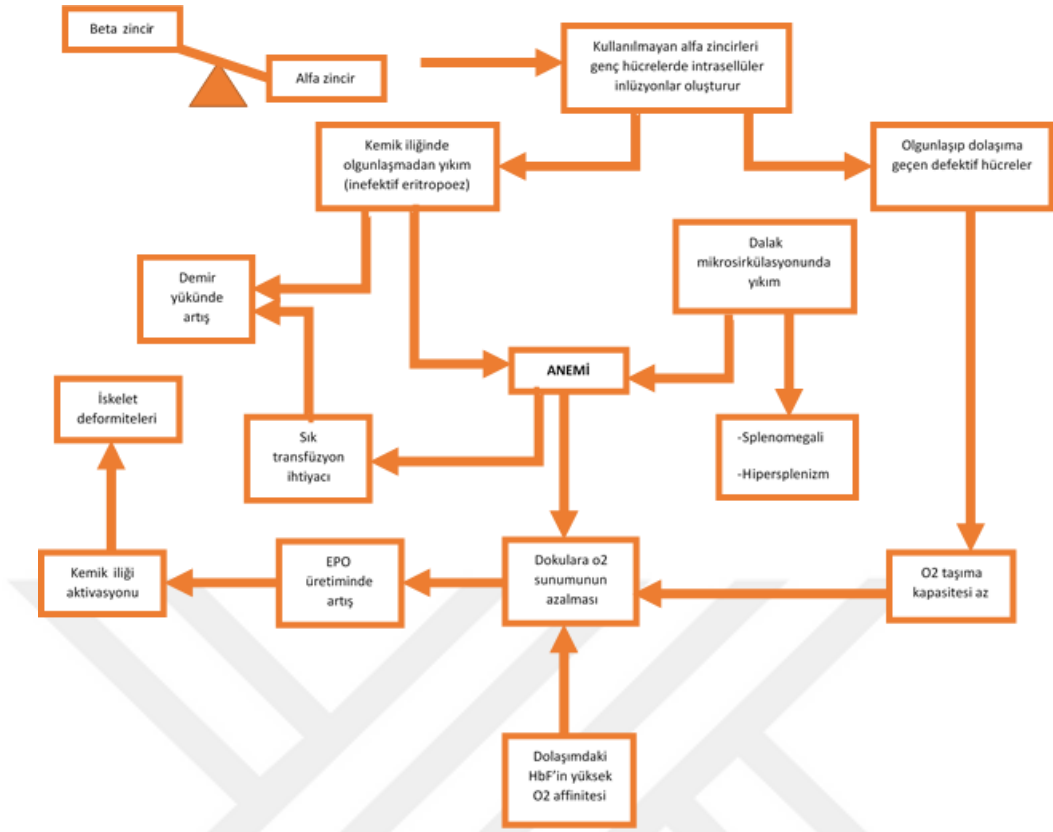
Beta globin genleri 11. kromozomda kodlanmaktadır ve her bir homolog kromozom üzerinde 1 tane olmak üzere 2 adettir. Mutasyonlar bu gen üzerinde noktasal mutasyon şeklindedir, bu yönüyle AT'den ayrılır (6).

Yapılan araştırmalarda beta-globin genlerinde mutasyon sayısının 200'den fazla olduğu gösterilmiştir (56,57). Bu mutasyonlar neticesinde beta zincirler ya hiç üretilemez (β^0) ya da yetersiz miktarda (β^+) üretilir. Bu nedenle alfa ve beta zincirler arasında bir üretim dengesizliği ortaya çıkar. Sitoplazmada aşırı miktarda biriken alfa zincirler tetramer yapıyı oluşturmamadan çöker (58). Defektif üretilmiş kırmızı kan

hücreleri kemik iliğinde çöküp, yıkılarak inklüzyon cisimciklerini oluşturup inefektif eritropoeze neden olur (2).

Dolaşıma geçmeyi başaran defektif kırmızı kan hücreleri ise dalak başta olmak üzere retiküloendotelyal sistemde yıkılır ve hemolitik anemiye yol açar (59). Oluşan bu anemiye ek olarak hem üretilen defektif hücrelerin oksijen taşıma kapasitelerinin düşük olması hem de dolaşımda bulunan HbF'in oksijen affinitesinin fazla olması nedeniyle yeterli miktarda oksijeninin dokulara taşınamaması böbrekten eritropoetin salınımının artmasına neden olur. Buna bağlı olarak kemik iliği aşırı çalışarak kemik deformitelerine yol açar (59).

Ayrıca aşırı çalışan dalak büyür, plazma volümü artar ve hipersplenizm gelişir (20). Hem ortaya çıkan inefektif eritropoeze bağlı intesitinal demir emiliminde artış hem de düzenli aralıklarla yapılan kan transfüzyonları vücutta aşırı demir birikimine neden olur (2). Sağlıklı bireylerde serbest demirin taşınmasını transferrin yapar ve ferritin ile depo edilir. Beta Talasemili hastalarda ise transferrine bağlı olmayan demir atomları serbest oksijen radikali artışlarına neden olur (59) (Şekil 6).



Şekil 6. Talasemilerin Patofizyolojisi (59)

Hastalığın klinik şiddetini hücre içindeki alfa/beta zincir oranı belirlediğinden ciddi beta zincir eksikliği olsa da eşlik eden bir alfa zincir defekti varsa klinik olması gerekenden daha hafif seyredebilir (60).

Beta Talasemilerde 3 farklı fenotip tanımlanmıştır. Bunlar; transfüzyon bağımlı Beta Talasemi Majör (BTM), nadiren transfüzyon gerektiren Beta Talasemi İntermedia (BTİ) ve Beta Talasemi Taşıyıcılığı (BTT- Beta Talasemi Minör)' dir (61).

a. Beta Talasemi Majör (BTM): Her iki beta globin geni defektiftir. Hastalar ya homozigot ya da compaund heterozigot olarak mutant genleri taşırlar (14). Erken bebeklik döneminde HbF düzeyinin %70-90 civarında olmasıyla bulgu vermese de daha sonra beta zincir yapımının gerektiği dönemde anemi tablosu ortaya çıkan en ağır BT formudur (62). Genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. (63).

Hastalığın ilk bulgularını verdiği dönemde ağır anemi, sarılık, batında şişlik, büyümede yavaşlama görülür bu dönemde tedavi almaya başlamayan hastalarda; ciltte renk değişimleri, hipermetabolik duruma bağlı kilo kaybı, hepatosplenomegali, iskelet anormallikleri ve ona bağlı kemik kırıkları, hipersplenizm, safra taşları, bacak ülserleri görülebilir, solunum sıkıntısı yaşanabilir ve araya enfeksiyonların girdiği dönemler olabilir (64–66). Transfüzyon tedavisini düzenli almayan hastalarda; derin anemi kalp yetmezliklerine neden olabilir hatta hastalar hayatın ilk on yılı içinde araya giren enfeksiyonlara bağlı kaybedilebilir (2). Hem transfüzyona hem de inefektif eritropoeze bağlı barsaklardan demir emilimi, demir metabolizması kapasitesini aşar, transferrine bağlı olmayan serbest demir miktarında artış gözlenir (6). Özellikle düzenli transfüzyon alan hastalarda yeterli şelasyon uygulanmazsa hayatın ikinci dekatında demir birikimine bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir (35). Daha ileri yaşlarda fasiyal kemiklerdeki yapısal bozukluklara bağlı talasemik yüz görünümü oluşur, epifiz plaklarının erken kapanmasına bağlı boy kısalığı saptanır (34).

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve ortalama eritrosit volümü (MCV) değerlerinde düşüklük saptanırken; eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerinde artış saptanır. Periferik yaymalar incelendiğinde ise hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz ve normoblastlar görülebilir. Yapılan kemik iliği aspirasyonlarında ise eritroid seri hiperplaziktir (67).

b. Beta Talasemi İntermedia (BTİ): Klinik spektrumu genetik mutasyondaki homozigot/heterezigot durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Bu spektrumdaki hastaların bazıları erişkin yaşlara kadar tanı almayabilirler. Hemoglobin düzeyleri 6-10 g/dL arasında hafif bir anemi ile seyrederek ve transfüzyon ihtiyacı olmaz (68). Ancak araya Parvovirüs gibi aplastik krize neden olabilen enfeksiyon hastalıkları girince hayati risk ortaya çıkabilir (69). Enfeksiyonlar dışında ameliyatlar veya diğer stres durumları da semptomatik anemilere yol açabilir (19). Bazı hastalar ise daha ağır klinik ile gelebilirler ve bu hastalar genellikle 2-6 yaşlar arasında tanı alıp hayat boyu transfüzyon gereksinimi duyabilirler (70). Beta

Talasemi İntermedia'lı hastalarda kronik anemi ayrıca; hipogonadizm, diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi, ürik asit nefropatisine de neden olabilir (34). Beta Talasemi İntermedia'da ilk basamak transfüzyon değildir. Bu nedenle intermedia ve majör arasında ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır (71). Beta Talasemi İntermedia'da transfüzyon endikasyonları arasında; büyüme ve gelişme geriliği, yüz kemiklerinde değişiklikler, ekstremitelerde hematomlar, patolojik kırıklar, hipersplenizm, kardiyak komplikasyonlar, bacakta ülserler, pulmoner hipertansiyon, enfeksiyonlar, gebelik dönemleri ve egzersiz kapasitesinde azalma bulunmaktadır (72).

c. **Beta Talasemi Taşıyıcılığı (BTT):** Bu grup hastalıklıkta beta genlerinden sadece bir tanesi etkilenmiştir. Eğer gen üretimi azalmış ama üretim az da olsa varsa Sessiz Taşıyıcılık (ST); bir gende üretim tamamen durmuşsa Beta Talasemi Minör veya Trait olarak da isimlendirilmektedir (2). Bu grupta; mikrositozun eşlik ettiği hafif düzeyde bir anemi göze çarpmaktadır (73). Hastaların genellikle Hb elektroforezinde HbA2 düzeyi %3,5-5 düzeyindedir (70). Beta Talasemi Taşıyıcılığı; mikrositozun daha derin olması, hafif bir eritrositoz varlığı, RDW'nin normal olması ile demir eksikliği anemisinden ayrılabilir (73). İki hastalığın beraber görülebildiği durumlar da mevcuttur ve HbA2 normal veya düşük saptanır. Böyle bir durumla karşılaşırsa; öncelikle demir eksikliği tedavi edilmeli, sonrasında ise hemoglobin elektroforezinin tekrar edilmesi gereklidir (45,66,74).

Tanı

1. **Sessiz Taşıyıcılık:** Kordon kanında Hb Bart's %2-5 arasındadır. İlk üç aydan sonra saptanmaz ve bu dönemde ancak in-vitro şartlarda tespit edilebilir.

2. **Alfa Talasemi Taşıyıcılığı:** Kordon kanında Hb Bart's %5-10 civarındadır, 6. aydan sonra saptanmaz ve bu dönemde ancak in-vitro şartlarda tespit edilebilir.

3. **HbH Hastalığı:** Eritrositlerin parlak kretil mavisi ile inkübasyonu sonucunda inklüzyonlar saptanır. Kordon kanında Hb bart's %20-40 civarındadır.

Daha sonra yerine %5-30 oranında HbH gelir. Kesin tanı in-vitro çalışmalar ile konur.

4. **Hidrops fetalis:** Genellikle ölü doğar ya da kısa süre içerisinde hayatını kaybeder.

5. **Beta Talasemi Majör:** Periferik yaymada eritrosit değişiklikleri belirgindir. Tedavi edilmezse Hb genellikle 5 g/dl altındadır. Ayrıca yüksek serum demiri, azalmış demir bağlama kapasitesi vardır. İndirekt bilirubin ve LDH düzeyi artmıştır. Elektroforezde %50-90 HbF tanı koydurucudur. HbA₂/HbA oranı artmıştır.

6. **Beta Talasemi İntermedia:** Hemoglobin elektroforezinde HbA'da azalma; HbF ve HbA₂' de artma mevcuttur.

7. **Beta Talasemi Taşıyıcılığı:** Tanı koydurucu bulgusu HbA₂'nin %3,4 ile %7 arasında olmasıdır (6).

Tedavi

Talasemilerde tedavi klinik tipe özgüdür; anemi, demir birikimi ve demir birikiminin toksik etkilerine yöneliktir. Anemiyi önlemek için kan transfüzyonları yapılır, demir emilim artışına ve transfüzyonlara bağlı oluşan demir yükünü azaltmak için şelasyon tedavisi uygulanır, gerekirse splenektomi yapılır ve psikolojik destek verilir (26,34).

1. **Transfüzyon:** Transfüzyon tedavisinin amacı; anemiyi düzeltmek ve böylece anemi ile ilişkili morbidite ve mortalite sebeplerini önlemektir (46). Bu amaçla Hb düzeyini 9-9,5 g/dl'nin altına düşmeyecek şekilde tutmak zamanla transfüzyon stratejisinin hedefi olmuştur. Amacına uygun bir transfüzyon:

- a) ABO ve Rh uyumsuzluğu olmayan
- b) Serolojik olarak negatif

c) Yedi günden uzun süredir beklememiş kan ile yapılmalı ve 2-4 haftada bir 10-20 ml/kg miktarında verilmelidir. Kalp yetmezliği olanlarda 1-2 ml/kg/saat hızında verilmelidir. Kardiyak açıdan stabil olgularda 2-5 ml/kg/saat hızı uygundur. Transfüze edilmeden önce kan lökosit filtresinden geçmiş olmalıdır (34,75,76).

Ağır seyreden fetal AT'lerde; intrauterin transfüzyon ve doğumdan sonra kronik transfüzyona geçilmesi önerilmektedir.

Beta Talasemi Majör'lü çocuklarda bulgular ortaya çıkar çıkmaz transfüzyona başlanmalıdır. Beta Talasemi İntermedia'da transfüzyon endikasyonları arasında; büyüme ve gelişme geriliği, yüz kemiklerinde değişiklikler, ekstremitelerde hematomlar, patolojik kırıklar, hipersplenizm, kardiyak komplikasyonlar, bacakta ülserler, pulmoner hipertansiyon, enfeksiyonlar, gebelik dönemleri ve egzersiz kapasitesinde azalma bulunmaktadır (72). Hafif BT'lerde ise transfüzyon gereksinimi yoktur. Bazı talasemili hastalarda kronik transfüzyon ihtiyacı olmasa da araya giren G6PD eksikliği, Parvovirüs enfeksiyonu, ameliyatlar bu ihtiyacı doğurabilir. Transfüzyon ihtiyacı olan talasemilerde düzenli transfüzyon uygulanır ve şelasyon tedavisi yapılırsa yaşam süresi normal seviyelere ulaşmaktadır (77).

2. **Demir şelasyon tedavisi:** Talasemili hastalarda transfüzyonlara ve intestinal demir emilimindeki artışa bağlı demir yüklenmesi olmaktadır (19). Bu birikim; hasta splenektomi olmuşsa 0,4 mg/kg/gün iken splenektomi olmamışsa 0,5mg/kg/gün kadardır. Demir şelasyonu ile demir ve demirin toksik etkisi azaltılır. Hedef ferritin düzeyi 500-1000 µg/L'dir. Tedavi; Ferritin düzeyi 1000 µg/L'yi aştığında ve/veya 1 yıllık transfüzyon tedavisi sonrası ve/veya 12-15 transfüzyon gerçekleştiğinde başlar (63,74,78) Demir şelasyon tedavisinde kullanılan ajanlar:

- ✓ Desferrioksamin (+/- vitamin c)
- ✓ Deferipron
- ✓ Deferasiroks'tur.

3. **Splenektomi:** Dalak, dolaşımda yapısı bozulmuş hücrelerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir organdır. Talasemilerdeki defektif eritrositleri yıkıp, ortaya çıkan demiri depolayıp, kapasitesini aşınca transferrine ileten bir retikuloendotelyal sistem üyesidir. Dalak; talasemilerde iş yükü artışına bağlı olarak kademeli olarak büyür. Ortaya splenomegali ve hipersplenizm bulguları çıkar (46,79,80). Kan transfüzyon ihtiyacının %50 artması, semptomatik splenomegali gelişmesi ve hipersplenizme bağlı trombositopeni gelişmesi splenektomi endikasyonu doğurur (19).

Splenektomiye bağlı olarak kapsüllü bakteri enfeksiyonlarında artış ve trombositoya bağlı tromboz durumları ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Bu nedenle splenektomi kararı verirken dikkatli olunmalı, gerekirse 5 yaşına kadar beklenilmeli ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı splenektomi öncesi polivalan pnömokok aşısı yapılmalıdır (34).

4. **Kök hücre nakli:** Talasemili hastalar için ilk kök hücre nakil 1981 yılında yapılmıştır. Hastalığın kürü için günümüzde uygulanabilen tek yöntemdir (81). İnefektif eritropoeze yol açan kök hücreler sağlıklı olanlar ile yer değiştirilir (82). Bu yöntemle dünya çapında %75-80 oranında başarı bildirilmektedir (83). Akriba olmayan vericilerden yapılan nakillerde ciddi komplikasyonlar yaşanabilmektedir. Bu nedenle insan lökosit antijeni uyumlu kardeşlerden yapılması önerilmektedir (84).

Komplikasyonlar

1. **Hemosiderosiz:** Serbest demirin kardiyak ve karaciğer hücrelerine affinitesi bir hayli yüksektir (85). Serbest demir, ferritin doygunluğa ulaştıncaya ortaya çıkar ve toksisitesi yüksektir. Serbest oksijen radikalleri oluşturur, membran yapısını bozar, organellere ve DNA'ya hasar verir, hücre apoptozisine yol açar (19,86)

2. **Endokrin:** En sık görülen komplikasyon spektrumudur ve doğru bir şelasyon tedavisine rağmen cinsel maturite gecikmektedir (19,87). Bu durumdan anemi, demir birikimi ve beslenme bozuklukları sorumludur. Gelişme geriliği,

ergenlikte gecikme, hipogonadizm, yetersiz gelişmiş ve dayanıksız iskelet sistemi, diyabet, hipotiroidi, cinsel fonksiyon bozuklukları endokrin komplikasyonlar arasındadır (63). Komplikasyonlara dönük tarama testleri ve büyüme-gelişmenin sık takibi önerilmektedir (63).

3. **Kardiyak:** En sık ölüm nedenleri kalp yetmezliği ve demir birikimine bağlı iletim bozukluklarından kaynaklanan aritmilerdir. Bunlar dışında demir birikimine bağlı perikarditler de görülmektedir (88). Dirençli aritmilerin eşik ettiği ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü kısa süre içinde kalp yetersizliği gelişeceğinin işaretidir. Kalpte demir birikiminin erken dönemde gösterilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (15,89). Günümüzde bu amaçla biyopsi gibi invaziv bir yöntem yerine kardiyovasküler MR-T2 görüntülemesi kullanılmaktadır (90). Kardiyak demir birikimi dışında; arteriyel tutulumlar da kalbin art yükünü etkileyerek komplikasyonlara yol açmaktadır (91,92). Bunun sorumlusu olarak labil plazma demiri görülmektedir. İntravasküler alanda yıkılan hemoglobinden çıkan hem nitrik oksit (NO) ve arjinini baskılayarak vazodilatasyonu engellemektedir (93). Ayrıca demir birikimi damarlarda sertleşmeye yol açarak ve endotelin fonksiyonunu bozarak da bu tabloya eşlik etmektedir (91,94).

4. **Enfeksiyöz:** Kardiyak nedenlere bağlı ölümlerin azalması ile daha önce ikinci sıranın sahibi olan enfeksiyonlar son çalışmalarda en sık ölüm nedeni haline gelmiştir (57). Kan transfüzyonlarının kendisi, yetersiz yapılan şelasyona bağlı demir yükü artışı, şelasyonda kullanılan ilaçların etkileri ve splenektomi talasemili hastalarda enfeksiyon riskini arttıran nedenlerdir (19). Bu nedenle aşılama programına uyulması, kan yoluyla bulaşabilecek hastalıklara karşı taramaların yapılması, demir şelasyon tedavisinin yan etkisi olan agranülositozun takibi önem arz etmektedir (19,63).

5. **Hepatik:** Karaciğer hem ekstrasmedüller ertiropoeze bağlı olmak üzere hem de transfüzyonel hemosiderozise bağlı büyür. Demiri en çok depo eden 2. organdır. Karaciğer demir birikimini göstermekte biyopsi altın standart yöntemidir. Ayrıca serum ferritini, transferrin saturasyonu, hepsidin düzeyi de değerlendirme için

kullanılmaktadır. Manyetik rezonans (MR) görüntülemesi de non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle tercih edilebilmektedir (38,95). Ayrıca artmış demir yükü antiviral etkinliği baskıladığı için enfeksiyonlara sekonder gelişen siroz ve hepatosellüler kanserler daha küçük yaşlarda görülmektedir (6,46).

6. **Koagülasyon:** Trombin üretimi; trombositoz, oksidatif stres artışı ve endotelial inflamasyona bağlı olarak artmıştır. Bu durum da hayatı tehdit eden trombotik olaylara zemin hazırlamaktadır (77). Talasemili hastalarda tromboembolik hadise görülme sıklığı %4 olarak bildirilmiştir (96). Benzer şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada da bu oran %3,27 olarak saptanmıştır (97).

7. **Renal:** Demir birikiminin renal fonksiyonlar üzerine etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu durumdan hem aşırı demir yükü hem de şelatörler sorumlu tutulmuştur. Diğer sebeplere bağlı ölümlerin azalması ve yaşam süresinin uzaması renal komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır. Bazı çalışmalarda sıklığın %1,8 olduğu saptanmıştır (98–100).

8. **Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar:** Transfüzyona bağlı en önemli komplikasyon demir birikimidir. Bunun dışında kan transfüzyonları ile ilişkili diğer komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (2,19). Bunlar; alerjik reaksiyonlar, febril reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı, transfüzyonla ilişkili volüm yükü, erken ve geç hemolitik reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve demir yüklenmesidir (70,101)

a) Transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi: En az farkına varılan ve en az bildirilen transfüzyon komplikasyonudur. Klinik bulguları arasında; taşikardi, kan basıncında artış, ARDS, pozitif sıvı balansı vardır (102).

b) Non-hemolitik febril transfüzyon reaksiyonları: Görülme sıklığı 1/100 olmasına rağmen özellikle saklama öncesinde yapılan löko-redüksiyon ile sitokin birikimi ve lökosit azaltılması sıklığını azaltmaktadır. Löko-redüksiyon yetersiz ise benzer reaksiyon hikayesi olanlarda transfüzyon öncesi antipiretik uygulanmalıdır.

Ancak ateş ortaya çıktığında hemolitik reaksiyonlar ve bakteriyel kontaminasyon gibi nedenler de akla gelmelidir.

c) Allerjik reaksiyonlar: 1/100 sıklığında görülmekte olup; plazma proteinlerinden kaynaklanır ve orta-ciddi düzeyde olabilir. Orta ciddiyetteki bulgular; ürtiker, kaşıntı ve flushing olup IgE aracılıdır. Özellikle IgA yetersizliği veya IgA antikoru olanlarda stridor, bronkospazm, hipotansiyon ve anafilaksi ilişkili diğer bulgular da görülebilir. Orta ciddiyetteki semptomlar transfüzyon öncesi antihistaminik veya kortikosteroid uygulanması ile önlenabilir. İmmünglobulin A ilişkili olanlar yıkama işlemi ile engellenebilir.

d) Akut hemolitik reaksiyonlar: Transfüzyon başlangıcından itibaren dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkan şok, hemoglobinüri, ölüm korkusu, bel ağrısı ve ateş ile karakterize bir tablodur. Sıklıkla yanlış kan grubu veya cross-match aşamasındaki hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu reaksiyon ortaya çıktığında; transfüzyon hemen durdurulmalı, iv hidrasyon sağlanmalı ve diüretikler ile böbrekler korunmalıdır. DIC gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

e) Alloimmünizasyon: Görülme sıklığı 1/100'dür ancak talasemili hastalarda 10-20/100 sıklığında görülebilir. Genellikle 1-3 yaşından sonra transfüzyon uygulanmaya başlanan çocuklarda, daha erken yaşta başlanana göre çok daha sık görülür. Antijen uyumlu donör kanlarından yapılan transfüzyonlar daha güvenlidir.

f) Gecikmiş reaksiyonlar: Transfüzyondan 5-14 gün sonra görülürler ve beklenmeyen anemi düzeyleri, halsizlik ve sarılık ile karakterizedirler. Transfüzyon sırasında saptanamayan allo-antikorlar ile veya yeni gelişmiş antikorlardan kaynaklanıyor olabilirler.

g) Otoimmün hemolitik anemi: Her zaman olmasa da sıklıkla allo-antikora bağlı gelişen ciddi bir transfüzyon komplikasyonudur. Hemoglobin düzeyi transfüzyon öncesi seviyenin altına düşebilir. Bu komplikasyonun tedavisinde

steroidler, immünsupresif ajanlar ve IVIG sıklıkla kullanılmaktadır. Bu komplikasyon hayatının ileri dönemlerinde kan trasnfüzyonu uygulanmaya başlanan kişilerde daha sık görülmektedir.

h) Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI): Anti-nötrofil veya Anti-HLA antikorlarına veya bekleyen eritrosit süspansiyonundaki antikor ilişkisiz proinflamatuvar sitokin birikimine bağlı gelişen ciddi bir komplikasyondur. Transfüzyon sırasında veya sonraki 6 saat içinde gelişen dispne, taşikardi, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon ve yüklenme bulgusu olmamasına rağmen pulmoner ödem tablosunun gelişmesi ile tanı konur. Tedavisinde; oksijen desteği, steroid uygulaması, diüretikler ve gerekirse mekanik ventilasyon uygulanması bulunmaktadır.

i) Transfüzyonla ilişkili Graft versus host hastalığı: Donör kanındaki lenfositlere bağlı gelişmektedir. Nadirdir ancak ölümcül bir komplikasyondur. İmmün yetmezlikli hastalar özellikle risk altındadır. Genellikle transfüzyondan 4-30 gün sonra gelişir. Ateş, döküntü, karaciğer yetmezliği, diare ve pansitopeni ile karakterizedir. Önlem olarak; aile üyesinden yapılan transfüzyondan kaçınılmalı, kullanılacaksa da kanın transfüzyon öncesi ışınlaması uygundur.

Özellikle tanı almış veya almamış kalp yetmezlikli hastalarda; tansfüzyonun hızlı yapılması transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesine sebep olabilir. Ayrıca bu hastalarda transfüzyon ilişkili bulaşıcı hastalık riski de artmaktadır (103).

KAN BASINCI

Tanım

Kan basıncı (KB) terimi; kanın damar yüzeyinde birim alana uyguladığı kuvvet için kullanılmaktadır (104). Kan basıncı ölçümünde geleneksel olarak civalı manometreler kullanılmaktadır. Bu nedenle birimi mmHg olarak ifade edilir (105). Kan basıncı; kalbin debisi ile periferik vasküler yapının çarpımına eşittir (104). Kardiyak debi atım hacmi ve atım sayısından etkilenmektedir (105). Kan basıncını ise; damar çapı ve vücuda gönderilen kan hacmi etkilemektedir (104).

Hipertansiyon

Kronik hastalıklar içerisinde dünya çapında en sık görülendir (106). Erişkin hipertansiyonu genellikle esansiyel olmaktadır çocuklarda başka nedenlere sekonder gelişmektedir (107,108). Sıklığı %1-3 civarındadır (109). Çocukluk çağında giderek artış gösteren başka bir sorun olan obezite nedeniyle hipertansiyon prevalansında artış göze çarpmaktadır (110). Üç yaşını dolduraran ve özellikle altta yatan risk faktörü olan çocuk ve ergen yaş grubunda düzenli olarak kan basıncı ölçülmelidir (111). Çocukluk çağında ortaya çıkan hipertansiyon sadece erken başlaması ve erişkin yaşamda devam etmesi yönüyle değil, diğer kardiyovasküler hastalıklara zemin oluşturmasıyla da bilinmektedir (112). Çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan hipertansiyonun sebepleri yaşa bağlı olarak değişmektedir (113) (Tablo 1).

Tablo 1: Yaşa göre Hipertansiyon Nedenleri			
Yenidoğan	1-12 ay	1-12 yaş	Adolesan
Böbrek ve damarlarına ait anomaliler	Aort koarktasyonu	Böbrek parankim hastalıkları	Esansiyel
Aort koarktasyonu	Böbrek damar hastalıkları	Böbrek damar hastalıkları	İatrojenik
BPD	Böbrek parankim hastalıkları	Aort koarktasyonu	Böbrek parankim hastalıkları
PDA		Endokrin hadiseler	Böbrek damar hastalıkları
İntrakraniyal kanama		İatrojenik	Endokrin hadiseler
		Esansiyel	Aort koarktasyonu

Hipertansiyon tanısı için; 3 ayrı vizitte yapılan ölçümler neticesinde sistolik kan basıncı (SKB) veya diyastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri yaş, cinsiyet ve boya göre 90.persentilin üstünde olması kabul edilmekteydi (111). Amerikan Pediatri Akademisinin kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırması yaş gruplarına ayrılarak şu şekilde yapılmıştır:

- 1-13 yaş arası çocuklar için;
 - Normal kan basıncı; 90. persentilin altı
 - Yüksek kan basıncı;
 - $\geq 90.$ persentil ile $<95.$ persentil arası veya
 - 120/80 mmHg ile 95. persentilin arası (hangisi düşükse)
 - Evre 1 Hipertansiyon;
 - $\geq 95.$ persentil ile $<95.$ persentil + 12mmHg veya
 - 130/80 mmHg ile 139/89 mmHg arası (hangisi düşükse)
 - Evre 2 Hipertansiyon;
 - $\geq 95.$ persentil + 12mmHg veya
 - $\geq 140/90$ mmHg (hangisi düşükse)
- 13 yaş ve üstü çocuklar için;
 - Normal kan basıncı; $<120/<80$ mmHg
 - Yüksek kan basıncı; 120-129/ <80 mmHg arası
 - Evre 1 Hipertansiyon; 130-139/80-89 mmHg arası
 - Evre 2 Hipertansiyon; $\geq 140/90$ mmHg (111) (Tablo 2)

Tablo 2: Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırması (112)		
KB Evresi	1-13 yaş arası çocuklar	≥13 yaş çocuklar
Normal KB	<90. persentil	<120/<80 mmHg
Yüksek KB (Prehipertansiyon)	≥ 90. persentil ile <95. Persentil veya 120/80 mmHg ile <95. persentil (hangisi düşükse)	120/<80 mmHg ile 129/<80 mmHg
Evre 1 Hipertansiyon	≥95. persentil ile <95. persentil +12mmHg veya 130/80 mmHg ile 139/89 mmHg arasında (hangisi düşükse)	130/80 mmHg ile 139/89 mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	≥95. persentil +12mmHgveya ≥140/90 mmHg (hangisi düşükse)	KB ≥140/90 mmHg

KB: Kan basıncı

18 yaş ve üstü bireyler için hekim tarafından yapılan tekrarlanan poliklinik ölçümleri ile 120/80 mmHg' nın altındaki KB değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Sistolik KB'nın 120-139 mmHg ve/veya diyastolik KB' nın 80-89 mmHg olması artmış KB kategorisinde değerlendirilirken, sistolik KB ≥140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥90 mmHg olması hipertansiyon , sistolik KB'nın 140-159 mmHg ve/veya diyastolik KB'nın 90-99 mmHg olması evre 1 hipertansiyon, sistolik KB 'nın ≥160 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥100 mmHg olması evre 2 hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir (114).

Beta Talasemide Kan Basıncı

Yapılan çalışmalarda Beta Talasemi Taşıyıcısı olan hastalarda hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar içinde bulundukları topluma göre daha az görülmektedir (115). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada; BTT'li hastalar ile diğer sebeplere bağlı anemik olan bireyler ve anemik olmayan bireyler karşılaştırılmış ve BTT'li hastalarda kan basıncının gündüz, gece ve tüm gün ortalamaları diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük saptanmıştır (116). Beta Talasemi Taşıyıcısı hastalar ile BTT tanısı olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada ise bazı kardiyovasküler risk faktörleri BTT'li hastalarda daha az gözlenirse de sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basınçları arasında fark saptanmamıştır (115).

Beta Talasemi Majör'lu hastalarda kalp yetmezliğinin klinik bulguları ortaya çıkmassa da, bir takım kardiyovasküler disfonksiyon bulguları saptanabilmektedir

(117). Beta Talasemi Majör tanılı hastalarda; kardiyak tutulumun prelinik döneminde, sol ventrikül diyastolik dolumunda artış olduğu gösterilmiştir. Kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği normal ve patofizyolojik durumun kontrolünde kullanılsalar da BTM’li hastalarda bu alanda sistematik çalışmalar yeterli sayıda yapılmamıştır (117). Bir çalışmada BTM’li hastaların 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmışken; gün boyu ve gece KAH’ları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (117).

Kan basıncı ölçüm yöntemleri

Kan basıncının anlık olarak değişmesine neden olan çok sayıda neden bulunmaktadır. Tekrarlayan muayenelerde kan basıncı değişkenlik göstermekle birlikte, tek bir muayene sırasında bile peşi sıra ölçümlerde farklı kan basıncı değerleri saptanabilir (118). Bu yüzden hipertansiyon tanısı konmadan önce tekrarlayan ölçümler yapılması gereklidir (119). Tek bir ölçümle veya hatalı ölçüm tekniğiyle varılan hatalı tanıları; gereksiz veya uygulanmamış tedaviye neden olabilir (120). Bir yöntemle yapılan ölçümler başka yöntemlerle de tekrar edilmez. Ancak unutulmamalıdır ki bu farklı kan basıncı ölçüm yöntemleri arasında 20 mmHg’ye varan farklılıklar ortaya konulmuştur (121). Kan basıncı invaziv veya non-invaziv olarak ölçülebilir. İnvaziv ölçümler güvenilirdir ancak girişim gerektirmektedirler (122,123).

1. Palpasyon yöntemi: Avuç içleri beyazlaşana kadar manşon şişirilir. Sadece SKB’nin ölçüldüğü bu yöntemde; manşon 2-3 mmHg/sn hızında indirilirken avuç içinin kanlandığı an not edilir. Günümüzde terkedilmiştir (124).

2. Oskültasyon yöntemi: Ölçüm yapılmaya başlanmadan önce uyulması gereken kurallar:

- Hastalar 3-5 dk dinlendirilmeli
- Sırt ve ayaklar desteklenmeli
- Kol kalp seviyesinde tutulmalı
- Sessiz olunmalı

- Hastanın yaşına ve kilosuna uygun boyutta bir manşon seçilmeli, gerekirse obez çocuklar için uyluk manşonu hazır edilmeli
- Doğru manşon kol uzunluğunun %40'ını kaplamalı, kol çevresinin %80-90'ını sarmalı, antekubital fossa ile 2-3 cm fark olmalı (111,125) (Tablo 3)
- Oskültasyon için stetoskop antekubital fossaya yerleştirilmeli
- Radyal nabız palpe edilmeli, nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir.

Tablo 3: Doğru Ölçüm İçin Seçilmesi Gereken Manşon Ebatları		
Yaş	Genişlik(cm)	Boy (cm)
Prematüre	2,5-4	5-9
Süt Çocuğu	4-6	11,5-18
Çocuk	7,5-9	17-19
Ergen	11,5-13	22-26

Ölçüm başladıktan sonra manşon 2-3 mmHg/sn hızında indirilmeli, oskültasyonda korotkoff sesleri işitilmeye çalışılmaz. İlk ses alınan yer SKB , sesin en son alındığı yer ise DKB kabul edilir (126).

3. Ossilometrik yöntem: İki manşon ve 2 körük bulunan bu yöntemde elde edilen ölçümler oskültasyon yöntemiyle teyit gerektirmektedir. Çünkü kan basıncı kategorilerinde oskültasyon yöntemiyle elde edilen değerler referans olarak kullanılmıştır (127). Bilekten ölçüm yapan bu sistemde; manşon SKB üzerinde şişirildikten sonra indirilmeye başlanır, iğnede ilk görülen hareket sistolik kan basıncını, ikinci hareket ortalama arter basıncını ve son olarak osilasyonun kaybolduğu an diyastolik kan basıncını gösterir (128).

4. Doppler Yöntemi: Osilometrik yöntemle benzemekle beraber daha doğru sonuç vermektedir (104). Bu yöntemde ultrason probu brakiyal arter üzerine yerleştirilir. Oskültasyon metodundaki gibi kaf indirilir ve damar duvarına yansımaya başlayan sistolik basınç doppler faz kaymasına sebep olur. Bu fenomenin kaybolduğu yer ise diyastolik kan basıncını oluşturur (129).

5. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ): Yaşam içi kan basıncı izlemi; kan basıncı ölçümleri sırasında doktor korkusu olan, ölçüm sırasında anksiyete yaşayan veya gündüz ve gece periyodlarında SKB, DKB ve ortalama arter basınçları (OKB) değişimlerinin değerlendirilmek istendiği hastalarda kullanılmaktadır (104,130,131). Bu yöntem 24 saat veya daha uzun süre ölçüm yapması sayesinde yaşam döngüsü içindeki değişimlere bağlı dalgalanmaları değerlendirilebilmektedir (132). Geleneksel yöntemlere karşı avantajı kardiyovasküler morbiditeyi ve hipertansiyona bağlı gelişecek komplikasyonları kestirmesidir (133).

Yaşam içi kan basıncı izlemi cihazı 24 saat boyunca hastanın inaktif kolunda takılı kalır ve bu sayede gündelik işleri aksamaz. Gündüz 15-20 dakikada bir, gece de 30 dakikada bir tekrarlayan ölçümler yapar. Bu ölçüm sıklığı istenildiği şekilde ayarlanabilir. Uygun manşon seçimi oskültasyon yöntemi ile benzerdir. Cihaz doppler veya ossilasyon yöntemi ile ölçüm yapar (130,132,134). Ancak çocuklarda en sık bir çanta içinde taşınabilen, kemere takılabilen görece küçük ossilometrik yöntemle çalışan cihazlar kullanır (135). Ölçümlerin %85'i başarılı olmalıdır. Ölçümün başarılı olması için de ölçüm sırasında kol hareket etmemelidir (136). Bu nedenle uyum gerektirmektedir. Dolayısıyla çocuk yaşı düştükçe başarılı ölçüm sayısı azalmaktadır. Aritmi, trombositopeni ve koagülopatiler YİKBİ'nin göreceli kontrendikasyonlardır (137).

Ölçümlerin doğru yapılması ve cihazın güvenliği için ailelere cihaz ile ilgili eğitim verilmeli ve ölçüm sırasındaki aktiviteler, uyku saati, ilaç düzeni kaydının önemi hakkında bilgi verilmelidir. Hastaya uygun boyutta manşon takılmalı, manşonun takılacağı kolda herhangi bir tıbbi sakınca olmamalıdır. Cihazın ıslanmaması gerektiği hatırlatılmalı, yarışmalı sportif aktivitelerden uzak durulması gerektiği belirtilmelidir. Buna karşın verilerin daha gerçekçi olması için evde kaldığı değil okula gittiği dönem tercih edilmelidir (138).

Yaşam içi kan basıncı izlemi yönteminin en yaygın kullanılan endikasyonu beyaz önlük hipertansiyonudur. Poliklinik kan basıncının yüksek ölçülüp YİKBİ'nin

normal olduğu duruma beyaz önlük hipertansiyonu denir. Yapılan çalışmalarda beyaz önlük hipertansiyonunun erişkinlerde %20-60, çocuk ve adolesanlarda %44-88 civarında görüldüğü gösterilmiştir. Poliklinik kan basıncı ölçümlerinin normal olmasına rağmen YİKBİ’de hipertansiyon tespit edilmesi ise maskeli hipertansiyondur; uç organ hasarı riski çok yüksektir (139,140).

Soergel ve ark. 1997 yılında boyları 120-185 cm arasında olan orta Avrupalı 1141 çocuğun 24 saatlik, gündüz ve gece ortalama KB değerlerinin yaş ve boya göre persentil değerlerini tanımlamıştır. Daha sonra Wühl ve arkadaşları ise normal dağılım göstermeyen bu çalışma yerine; YİKBİ için 5-17 yaş grubunda kullanılmak üzere normal dağılıma uyan persentil değerleri tanımlamıştır (141–143). Yaşam içi kan basıncı ile tespit edilebilen önemli parametrelerden biri olan Kan basıncı yükü; yaş, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş kan basıncı persentili tablosunda 90. persentil üzerindeki ölçüm sayısının, toplam ölçüm sayısına bölünmesi ile bulunur ve yüzde olarak ifade edilir. 18 yaş üstü bireylerde ise kan basıncı yükü uyanıklık döneminde 140/90 mmhg’yi aşan değerlerin, gece ise 120/80’i aşan değerlerin toplam ölçüm sayısına bölünmesi ile hesaplanır Kan basıncı yükünün %25 ve üzerinde olması hipertansiyon olduğunu, %40’ın üzerinde olması ise hastalarda ciddi hedef organ hasarı riski olduğunu gösterir (105,140,144).

Uyanıklık dönemine göre uykuda kan basıncında %10-20 civarında bir düşme olur. Bu duruma “dipping” denir. Eğer hastada bu düşme saptanmaz ise bu duruma non-dipping denir ve hedef organ hasarı gelişme riski yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği, Cushing sendromu, diyalize girme, otonom nöropati, ortostatik hipotansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) vb. durumlarda non-dipping olayı görülebilir (105). Aşırı "nondipper" özellik gösteren hastalarda iskemik komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Ancak normal çocukların %30 kadarı da "nondipper" olabilmektedir (137). Bazen de gündüz değerlerine göre değişmemiş veya artmış gece ölçümlerine bağlı olarak “reverse-dipping” ortaya çıkmaktadır. Sirkadiyen ritimdeki değişikliklere bağlı oluşan, nadir görülmeyen bu kan basıncı fenotipinin; hipertansiyon, tip 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkisi sıklıkla

bildirilmiştir (145). Yaşam içi kan basıncı izlemi endikasyonları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Yaşam içi kan basıncı izlemi endikasyonları
Hipertansiyon tanı doğrulaması ve olası beyaz önlük etkisini ekarte etmek Kronik böbrek yetmezliği Transplantasyon öyküsü Efor testinde hipertansiyon saptanması Tip 1 ve 2 diyabetes mellitus Obezite ±OSAS Hedef organ hasarı Hastane ve ev kan basıncı ölçümleri arasında çelişki Hipotansiyon bulguları Hedef organ hasarında kan basıncı kontrolünün incelenmesi Refrakter HT Otonom disfonksiyon Feokromasitoma (127)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1 Haziran 2020-1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümünde yapıldı. Çocuk Hematoloji bölümünde BTM tanısı ile takip edilen, 0-23 yaşları arasında olan ve 2-4 haftada bir düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan 40 hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin yerel etik kurulundan yazılı onay 12/05/2020 tarihinde 48670771-514.10 sayılı yazı 168 sayılı karar ile alındı (16/06/2020 tarihinde tez başlık revizyonu için etik kurul onayı yenilendi). Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak araştırmanın amaçları ve kapsamı hakkında hastalara ve ailelerine bilgi verilerek gönüllü olur formları ile onamları alınıp çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya dahil edilen hastaların: Demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo), hastalık özgeçmişine ait özellikleri (takip süresi, demir şelasyon tedavisi alıp almadığı), her poliklinik kontrollerinde rutin olarak tetkik edilen laboratuvar bulgularından transfüzyon günü alınan hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, trombosit sayısı, üre, kreatinin, ferritin, sodyum, potasyum düzeyleri kaydedildi.

Poliklinik kontrolleri sırasında istenmiş olan rutin tetkikler dışında araştırma merkezinden ek tetkik istenmedi. Araştırma sırasında kullanılan YİKBİ cihazları araştırmacıya aittir ve çalışma öncesinde kalibrasyonları yapıldı.

Dahil Edilme Kriterleri:

- Hastanın kendisinden ve ebeveyninden onam alınmış olması
- 0-23 yaş arasında olmak
- Beta Talasemi Majör tanısı almış olup aralıklı eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alıyor olmak

Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Hastanın kendisinden ve ebeveyninden onam alınamaması
- Yaşam içi kan basıncı izlemi yöntemine uyum sağlayamamış olmak
- Transfüzyon sırasında veya sonrasında herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişmiş olması
- Beta Talasemi Majör dışında kronik hastalığı olması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların tartı ve boyları ölçülüp boy ve vücut kitle indekslerinin standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı. Büyüme gelişme durumlarının bu şekilde değerlendirilmesi amaçlandı. Yaşa göre VKI <-2 SDS ise düşük tartılı, $-2\text{SDS} \leq$ ve $<+1$ SDS arasında ise normal tartılı, $+1 \text{ SDS} \leq$ ve <2 SDS arasında ise fazla tartılı ve $\geq+2$ SDS ise obez kabul edildi. Yaşa göre boyları <-2 SDS ise yaşa göre kısa boylu , $-2 \text{ SDS} \leq$ ve $\leq+2\text{SDS}$ arasında ise normal ve >2 SDS ise yaşa göre uzun boylu kabul edildi (146,147).

Çalışmaya katılmayı kabul eden BTM tanılı ve düzenli eritrosit transfüzyonu alan hastalarımız, eritrosit transfüzyonu yapılacakları gün, sabah ilk öğünlerini yedikten sonra polikliğimize geldiler. Poliklinikte en az 10 dakika dinlenmelerinin ardından uygun manşonlu aneroid manometre ile oskültasyon yöntemiyle kan basınçları ölçüldü. Yapılan 3 ölçüm ile elde edilen SKB ve DKB değerlerinin ortalaması hesaplandı. Daha sonra hastaların damar yolları açılıp, kan tetkikleri alındı. Poliklinikte yapılan bu ölçümlere göre sistolik ve/veya diastolik KB'nın yaş, cinsiyet ve boya göre <90 . Persentil olması normal, 90. persentil ve üzerinde olup 95. persentil altında olması durumu prehipertansiyon, 95. persentil ve üzerinde olması ise evre 1 hipertansiyon olarak kabul edildi. 18 yaş ve üstü hastalarımız için ise sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik KB ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Poliklinik kan basınçları ölçümünden sonra hastalara 24 saatlik kan basıncı izlemi için Mobil-O-Graph® PWA (IEM GmbH, Stolberg Germany) marka YİKBİ cihazı, her hastaya saat 09.00'da, yaş ve kol uzunluğuna uygun

tansiyon manşonu kullanılarak bağlandı. Hastalara 24 saatlik kayıt süresince, rutin beslenme alışkanlıklarına, günlük aktivitelerine devam etmeleri önerildi. Tüm hastalarda transfüzyon başlama ve bitiş saati tespit edildi ve transfüzyon kâğıdına kaydedildi. Bununla birlikte hastaların veya anne-babasının, hastanın gündüz-gece kan basıncı ölçümlerinin saptanması için uyku ve uyanıklık saatlerini not etmeleri istendi. Bağlanan YİKBİ cihazı saat 08:00-22:00 arası her on beş dakikada bir, 22:00-08:00 arası ise her otuz dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı.

Yaşam içi kan basıncı izlemi yöntemi ile 24 saat boyunca hastaların kan basınçları ve kalp atım hızı monitörize edilerek kayıt altına alındı. Her hasta için hem 24 saatlik hem de transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası için ortalama SKB, DKB, KAH, OAB değerleri hesaplandı. Hastaların transfüzyon öncesi kan basıncı ve KAH değerleri için; YİKBİ cihazının bağlanmasıyla, transfüzyona başlanması arasındaki süre zarfında yapılan ölçümler kabul edildi. Transfüzyon sonrası için ise; transfüzyonun bitiş ile hastanın uyku saatine kadar olan süre zarfındaki ölçümler kabul edildi. Gece ölçümleri olarak da hastanın uyku saati ile sabah uyandığı saat arasındaki ölçümler kabul edildi. Yapılan toplam ölçümlerin %70'inden azında yeterli veri alınamayan YİKBİ ölçümleri tekrar edildi. Hastaların gece ölçümleri hastanın uyku saatleri ailelere sorularak belirlendi. Yapılan ölçümler 24 saat sonrasında bilgisayar programına aktarıldı. Yaşam içi kan basıncı izlemi ile elde edilen veriler çocuğun yaşı, cinsiyeti ve boyu dikkate alınarak yorumlandı.

Yaş, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş kan basıncı persentil tablosunda 90. persentil üzerindeki ölçüm sayısını, toplam ölçüm sayısına bölerek hastaların 24 saatlik kan basıncı yükünü hesapladık. Kan basıncı yükü %25 ve üzerinde olan hastaları hipertansif olarak değerlendirdik. Çalışmamızda 6 hastamız 5 yaşından küçük olduğu için 24 saatlik kan basıncı yükleri hesaplanamadı. Kan basıncı gece döneminde gündüz dönemine göre %10 ve üzeri düşüş gösteren hastaları “dipper”, %10 altı düşüş gösteren veya düşüş göstermeyen hastaları ise “nondipper” olarak değerlendirdik.

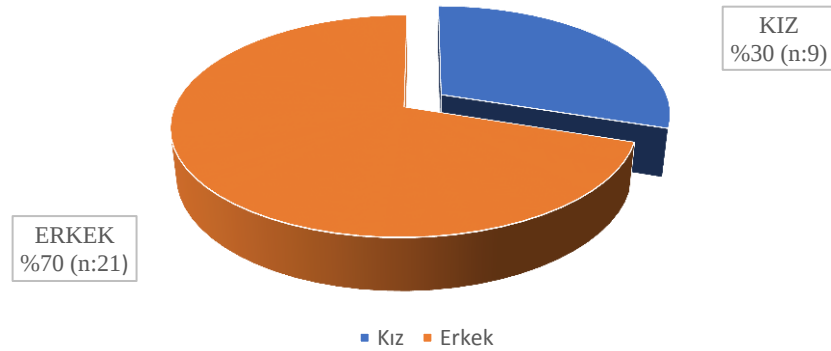
İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra; verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bu teste göre normal dağılım göstermeyenlerin skewness ve kurtosis değerlerine bakılmış -1,5 ile +1,5 arasındaki değerlere sahip olan değişkenlerin de normal dağılıma uyduğu kabul edildi (148). Normal dağılan verileri değerlendirmeye alınan zaman sayısı 3 ve 3'ten fazla ise tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi uygulandı; veriler sferisite gösteriyorsa sphericity assumed p değerine göre, göstermiyorsa da greenhouse-geisser p değerine göre istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Eğer iki farklı dönemdeki ölçümler karşılaştırılacaksa; bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. Normal dağılmayan ve 3 veya 3 ten fazla zamanda ölçüm yapılmış veriler için öncelikle Friedman analizi yapıldı. 2 zaman diliminin karşılaştırıldığı analizlerde ise Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda yapılan istatistiksel analizlerde ise veriler parametrik ise bağımlı gruplarda t testi, veriler non-parametrik ise Mann Whitney- U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Çocuk Hematoloji polikliniğinde izlenen BTM tanılı 40 hasta alındı. Araştırma süresince 4 (%10) hasta takibine başka bir merkezde devam etmek üzere poliklinik takibimizden çıktığı için ve üç yaşın altında olan 6 (%15) hasta cihazı kabul ve tolerasyonunda sorun yaşadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 30 hasta ile devam edildi. Katılım oranı %75 olarak gerçekleşti. Hastalara ait cinsiyet dağılımı ve bazı klinik özellikleri tablo 5, şekil 7 ve şekil 8’de gösterilmiştir.

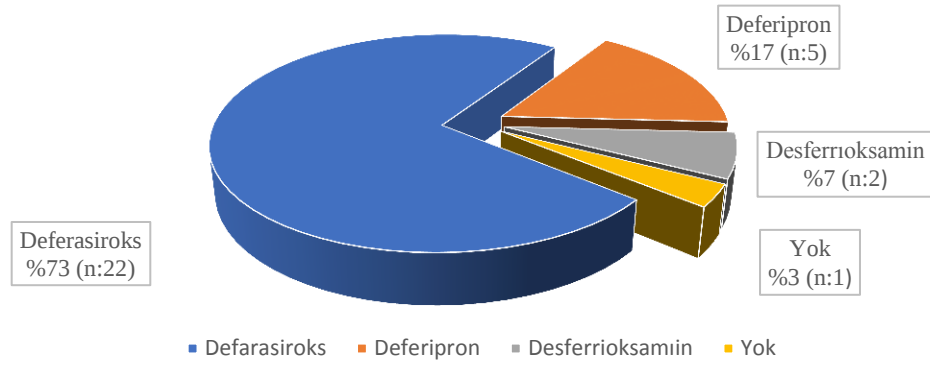
Tablo 5: Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Bazı Klinik Özellikleri			
Değişken		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kız	9	30
	Erkek	21	70
Demir Şelasyon Tedavisi	Deferasiroks	22	73
	Deferipron	5	17
	Desferrioksamin	2	7
	Yok	1	3

Çalışmaya katılan hastaların 9 (%30)’u kız, 21 (%70)’i erkekti (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların 22 (%73)’si deferasiroks, 5 (%17)’i deferipron ve 2 (%7) tanesi de desferrioksamin ile demir şelasyon tedavisi almakta; 1 (%3) hasta ise şelasyon tedavisi almamaktaydı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların Demir Şelasyon Tedavisi Dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşları ortalaması $\pm$ SS (min-maks) $10,98 \pm 6,30$ (3-22) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların boy ortalaması $130,43 \pm 20,01$ (88-170) cm, ağırlık ortalaması ise $34,73 \pm 17,41$ (14-75) kg olarak saptanmıştır. Ortalama vücut kitle indeksi (VKI) $19,01 \pm 3,05$ (13,22-27,55) kg/m^2 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Demografik ve Antropometrik Verileri			
Parametreler	Min	Maks	Ort $\pm$ SS
Yaş	3	22	$10,98 \pm 6,30$
Boy (cm)	88	170	$130,43 \pm 20,01$
Vücut ağırlığı (kg)	14	75	$34,73 \pm 17,41$
VKI (kg/m^2)	13,22	27,55	$19,01 \pm 3,05$
VKI: Vücut kitle indeksi, SS: Standart Sapma			

Çalışmaya alınan hastaların yaşa göre boy standart deviasyon skoru ortalama değeri $-1,43 \pm 1,05$ ($-3,00 - 1,67$) ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru ortalama değeri $0,19 \pm 1,49$ ($-3,60 - 2,45$) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Boy ve VKİ SDS Ortalamaları			
Parametreler	Min	Maks	SDS Ort $\pm$ SS
Boy SD Skoru	-3,00	1,67	$-1,43 \pm 1,05$
VKI SD Skoru	-3,60	2,45	$0,19 \pm 1,49$
VKI: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru, SS: Standart Sapma			

Çalışmaya katılan hastaların yaşa göre boy uzunluğuna bakıldığında 11'inin (%36,7) yaşına göre normalden kısa boylu (<-2 SDS) olduğu, 19'unun (%63,3) ise yaşa göre normal boylu ($-2 \text{ SDS} \leq \text{ve} \leq +2 \text{ SDS}$) olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların Boy SDS Dağılımı		
		N (%)
Boy SDS	Kısa (<-2 SDS)	11 (%36,7)
	Normal ($-2 \text{ SDS} \leq \text{ve} \leq +2 \text{ SDS}$)	19 (%63,3)
	Toplam	30 (%100)

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre vücut kitle indeksine bakıldığında 2'sinin (%6,7) düşük tartılı ($<-2 \text{ SDS}$), 18'inin (%60) normal tartılı ($-2 \text{ SDS} \leq \text{ve} < +1 \text{ SDS}$), 7'sinin (%23,3) fazla tartılı ($+1 \text{ SDS} \leq \text{ve} < 2 \text{ SDS}$), 3'ünün (%10) obez ($\geq +2 \text{ SDS}$) olduğu saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların VKİ SDS Dağılımı		
		N (%)
VKİ SDS	Düşük Tartılı ($<-2 \text{ SDS}$)	2 (%6,7)
	Normal Tartılı ($-2 \text{ SDS} \leq \text{ve} < +1 \text{ SDS}$)	18 (%60)
	Fazla Tartılı ($+1 \text{ SDS} \leq \text{ve} < 2 \text{ SDS}$)	7 (%23,3)
	Obez ($\geq +2 \text{ SDS}$)	3 (%10)
	Toplam	30 (%100)

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Hastaların tanı anından itibaren ortalama takip süreleri $9,72 \pm 6,39$ (1-21) yıl olarak saptandı. Transfüzyon öncesi alınan laboratuvar tetkiklerinde; ortalama hemoglobin düzeyleri $8,47 \pm 1,03$ (5-9,8) gr/dL, hematokrit düzeyleri $\%25,19 \pm \%3,19$ (%14,1-%30,4), platelet sayıları 405.930 ± 258.320 (150.000-1.000.000) /mm³, üre düzeyleri $26,77 \pm 7,77$ (14-44) mg/dL, kreatinin düzeyleri $0,31 \pm 0,14$ (0,13-0,69) mg/dL, ferritin düzeyleri $1721,15 \pm 1287,22$ (161-5141) mcg/L, sodyum düzeyleri $138,7 \pm 1,97$ (135-144) mmol/L, potasyum düzeyleri $4,14 \pm 0,31$ (3,6-4,9)

mmol/L, Alanin transaminaz (ALT) düzeyleri $34,83 \pm 27,97$ (8-109) U/L ve Aspartat transaminaz (AST) düzeyleri $40,6 \pm 21,83$ (18-116) U/L olarak saptandı.

Hastalara ait ölçüm tipindeki tüm bağımsız değişkenler ve onlara ait minimum, maksimum, ortalama ve standart sapmaları Tablo 10’da gösterilmektedir.

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları			
Parametreler	Min	Maks	Ortalama $\pm$ SS
Tanı anından itibaren takip süresi (yıl)	1	21	9,72 $\pm$ 6,39
Hemoglobin (gr/dL)	5	9,8	8,47 $\pm$ 1,03
Hematokrit (%)	14,1	30,4	25,19 $\pm$ 3,19
Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	150	1000	405,93 $\pm$ 258,32
Üre (mg/dL)	14	44	26,77 $\pm$ 7,77
Kreatinin (mg/dL)	0,13	0,69	0,31 $\pm$ 0,14
Ferritin (mcg/L)	161	5141	1721,15 $\pm$ 1287,22
Sodyum (mmol/L)	135	144	138,7 $\pm$ 1,97
Potasyum (mmol/L)	3,6	4,9	4,14 $\pm$ 0,31
ALT (U/L)	8	109	34,83 $\pm$ 27,97
AST (U/L)	18	116	40,6 $\pm$ 21,83
AST: Aspartat transaminaz ALT: Alanin transaminaz			

Hastaların YİKBİ öncesi poliklinikte ölçülen 3 ayrı kan basıncı ölçümlerinin ortalamalarına bakıldığında; SKB ortalaması $102,01 \pm 10,21$ (76,67-120,00) olarak hesaplandı. Diyastolik kan basıncı ortalaması ise $64,30 \pm 9,01$ (44,00 – 86,67) olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo11: Hastaların Poliklinik Kan Basıncı Ölçümleri			
	Min	Maks	Ortalama $\pm$ SS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	76,67	120,00	102,01 $\pm$ 10,21
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	44,00	86,67	64,30 $\pm$ 9,01

SS: Standart Sapma

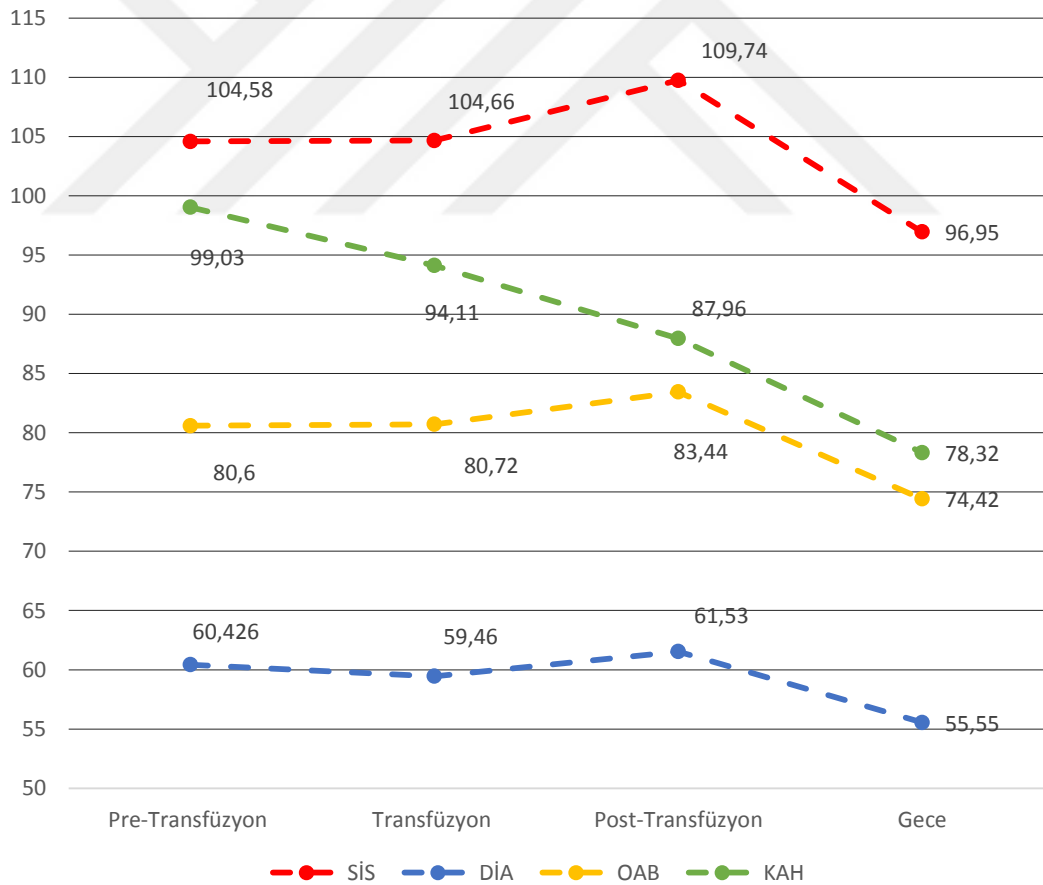
Hastaların YİKBİ ile elde edilen 24 saatlik, gündüz, gece, transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemlerdeki sistolik kan basıncı ortalamaları, diyastolik kan basıncı ortalamaları, ortalama arter basıncı ortalamaları

ve kalp atım hızları ortalamaları sonuçları Tablo 12’ de gösterilmiştir. Hastaların dipping ortalaması; $8,77 \pm 10,42$ (-4,05- 56,2) olarak hesaplandı. Yine aynı gün için kan basıncı yükü ortalaması; $\%13,45 \pm \%6,96$ (%4 – %29,5) olarak saptandı.

Tablo 12: Hastaların YİKBİ Sonuçları		
Parametreler	Sonuçlar	
	Min-Maks	Ortalama $\pm$ SS
TÖ SKB (mmHg)	76-136	103,83 $\pm$ 13,5
TÖ DKB (mmHg)	40-83	58,73 $\pm$ 9,85
TÖ OAB (mmHg)	56-107	78,93 $\pm$ 9,9
TÖ KAH (atım/dk)	70-132	97,2 $\pm$ 15,2
TSI SKB (mmHg)	82,5 - 138,2	104,66 $\pm$ 11,86
TSI DKB (mmHg)	40,5 - 82	59,46 $\pm$ 9,37
TSI OAB (mmHg)	64,6 - 106,3	80,72 $\pm$ 9,3
TSI KAH (atım/dk)	71 - 123	94,17 $\pm$ 14,2
TS SKB (mmHg)	81 - 144,5	109,74 $\pm$ 14,55
TS DKB (mmHg)	50 - 95	61,53 $\pm$ 10,21
TS OAB (mmHg)	65 - 118	83,44 $\pm$ 10,98
TS KAH (atımı/dk)	64 - 121	87,96 $\pm$ 11,8
Gündüz SKB (mmHg)	84,38 - 137,1	106,36 $\pm$ 11,58
Gündüz DKB (mmHg)	47,9 - 79,8	59,82 $\pm$ 7,68
Gündüz OAB (mmHg)	64,6 - 106	81,4 $\pm$ 8,57
Gündüz KAH (atımı/dk)	32 - 123	89,75 $\pm$ 14,96
Gece SKB (mmHg)	60 - 113,4	96,95 $\pm$ 11,44
Gece DKB (mmHg)	38 - 73	55,55 $\pm$ 7,6
Gece OAB (mmHg)	48 - 90	74,42 $\pm$ 8,65
Gece KAH (atımı/dk)	57 - 103	78,32 $\pm$ 10,18
24 saat SKB (mmHg)	84,3 - 135,2	103,84 $\pm$ 11,49
24 saat DKB (mmHg)	48,4 - 86,7	59,35 $\pm$ 8,45
24 saat OAB (mmHg)	64,9 - 104,6	79,5 $\pm$ 8,41
24 saat KAH (atımı/dk)	61,9 - 122	87,2 $\pm$ 12,41
24 saat Kan Basıncı Yükü (%)	4 - 29,5	13,45 $\pm$ 6,96
Dipping (%)	-4,05 - 56,2	8,77 $\pm$ 10,42
Dipper (n:10 %33,3)		
Non-dipper (n:20 %66,7)		
YİKBİ: Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi, SS: Standart Sapma, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, KAH: Kalp atım hızı, TÖ: Transfüzyon Öncesi, TSI: Transfüzyon Sırası, TS: Transfüzyon Sonrası		

Poliklinik kan basıncı ölçümlerinden ve YİKBİ ölçümlerinden elde edilen veriler ile 1 (%4,1) hastada maskelenmiş hipertansiyonu olduğu, 2 (%8,3) hastada ise beyaz önlük hipertansiyonu olduğu saptandı.

Transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası, transfüzyon sonrası ve gece ölçülen kan basıncı parametrelerinin ve kalp atım hızının trend grafiği yapıldı. Grafiğe göre kalp atım hızı ortalamasının transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon sırası dönemine göre düştüğü görülmüştür. Aynı şekilde transfüzyon sırası dönemde de transfüzyon öncesi döneme göre düştüğü görülmektedir. Sistolik kan basıncı, DKB ve OAB ortalamalarının ise transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon öncesi döneme göre arttığı görülmektedir. Gece ölçülen kan basıncı ve kalp atım hızı ortalamalarında ise gündüze göre düşüş olduğu görülmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. Zamana Göre Kan Basıncı ve Kalp Hızı Parametrelerine Ait Trend Grafiği

Ölçüm tipi verilerin normal dağılıp dağılmadıkları 2 basamaklı değerlendirmeye tabi tutuldu. Önce shapiro wilk değerlerine bakıldı. P değerleri 0,05'in altında olan değişkenlerin skewness ve kurtosis değerlerine bakıldı. Bu değerler -1,5 ile +1,5 arasında ise ilgili değişkenin normal dağılıma uyduğu kabul edildi ve parametrik testler uygulandı. Transfüzyon sonrası KAH ve DKB, AST düzeyi, 24 saatlik DKB ve dipping'in normal dağılıma uymadığı görüldü ve non-parametrik testlere tabi tutuldu.

Çalışmaya katılan hastaların YİKBİ ile elde edilen transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemlerindeki SKB, DKB, OAB ve KAH ortalamalarının istatistiksel analizleri yapıldı.

Transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemleri ortalama SKB ve OAB değerleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Diyastolik kan basıncı ve KAH ortalamaları ise Friedman analizi ile değerlendirildi.

Kan basıncı ve kalp atım hızları ortalamalarını transfüzyon öncesi, transfüzyon sırası ve transfüzyon sonrası dönemler arasında karşılaştırdığımızda; sistolik kan basıncı değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptandı ($p:0,037$). Sistolik kan basıncı değerleri ortalamasının transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon öncesi ve transfüzyon sırası döneme göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 13).

Kalp atım hızı ortalamalarının bu üç dönem arası karşılaştırdığımızda da anlamlı fark saptandı ($p:0,002$). Kalp atım hızı ortalamasının transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon sırası döneme göre düştüğü, transfüzyon sırası dönemde de transfüzyon öncesi döneme göre düştüğü görüldü (Tablo 13).

Bu üç dönem arası DKB ve OAB ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,789 ve 0,067) (Tablo 13).

Tablo 13: Tansfüzyon Öncesi, Transfüzyon Sırası ve Transfüzyon Sonrası Kan Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırılması				
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	p
	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sırası	Transfüzyon sonrası	
SKB	103,83±13,5	104,66 ± 11,86	109,74 ± 14,55	0,037**
DKB	58,73±9,85	59,46 ± 9,37	61,53 ± 10,21	0,789*
OAB	78,93±9,9	80,72 ± 9,3	83,44 ± 10,98	0,067**
KAH	97,2±15,2	94,17 ± 14,2	87,96 ± 11,8	0,002*
P: 0,05 kabul edilmiştir.				
* Friedman analizi ** Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi				

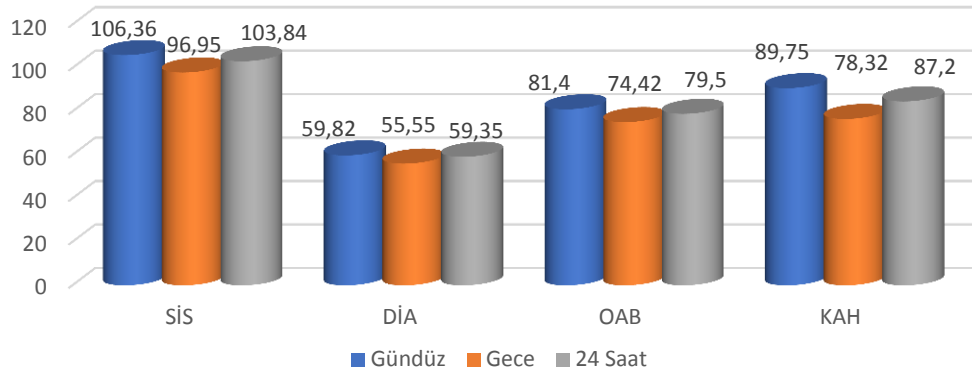
Sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,037). Sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon sırası döneme göre de anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,045) (Tablo 14).

Kalp atım hızı değerlerinin ortalaması transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı (p: <0,0001). Kalp atım hızı değerlerinin ortalaması transfüzyon sırası dönemde transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,031). Kalp atım hızı değerlerinin ortalaması transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon sırası döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,007) (Tablo 14).

Ortalama arter basıncı değerlerinin ortalaması ise transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,031) (Tablo 14).

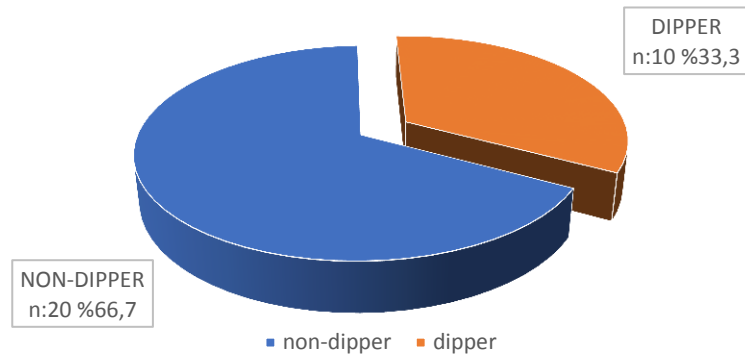
Tablo 14: Kan Basıncı Ortalamalarının Transfüzyon Öncesi, Transfüzyon Sırası ve Transfüzyon Sonrası Dönemleri Arasındaki 2’li Karşılaştırmaları			
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sırası	
Sistolik kan basıncı	103,83±13,5	104,66 ± 11,86	0,616**
Diyastolik kan basıncı	58,73±9,85	59,46 ± 9,37	0,592**
Ortalama arter basıncı	78,93±9,9	80,72 ± 9,3	0,124**
Kalp atım hızı	97,2±15,2	94,17 ± 14,2	0,031**
	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası	
Sistolik kan basıncı	103,83±13,5	109,74 ± 14,55	0,037**
Diyastolik kan basıncı	58,73±9,85	61,53 ± 10,21	0,271*
Ortalama arter basıncı	78,93±9,9	83,44 ± 10,98	0,031**
Kalp atım hızı	97,2±15,2	87,96 ± 11,8	<0,0001*
	Transfüzyon sırası	Transfüzyon sonrası	
Sistolik kan basıncı	104,66 ± 11,86	109,74 ± 14,55	0,045**
Diyastolik kan basıncı	59,46 ± 9,37	61,53 ± 10,21	0,719*
Ortalama arter basıncı	80,72 ± 9,3	83,44 ± 10,98	0,631**
Kalp atım hızı	94,17 ± 14,2	87,96 ± 11,8	0,007*
P: 0,05 kabul edilmiştir.			
* Wilcoxon , **Bağımlı Gruplarda T testi			

Gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı ve KAH ortalamalarına ait değerler Şekil 10’da gösterilmektedir.



Şekil 10. 24 Saatlik Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı Parametreleri

Çalışmaya katılan hastaların dipping durumları karşılaştırıldığında; %67 (n:20)'si non-dipper ve %33 (n:10)'ü dipper olarak saptandı (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların Dipper ve Non-dipper Durumları

Hastalar dipper ve non-dipper durumlarına göre karşılaştırıldığında; Hb düzeyleri, Ferritin düzeyleri ve yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların Dipper ve Non-Dipper Durumlarına Göre Karşılaştırılması			
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
	Dipper	Non-Dipper	
Hb düzeyi (gr/dL)	8,33±0,72	8,55±1,16	0,598*
Ferritin (mcg/L)	1762±1553,46	1535,75±1132,64	0,652*
Yaş (yıl)	13,3±6,2	9,82±6,17	0,158*
P:0,05 olarak kabul edildi* İndependent samples t test **2 independent samples			

TARTIŞMA

Talasemi majör'lü hastalarda transfüzyon günü kan basıncı değişimi olması olasıdır. Çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılan insanlarda transfüzyona bağlı kan hematokrit düzeyinde %10,99'luk artışın vizkoziteyi %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Buna bağlı kan akım hızı %16,67 oranında düşmektedir. Vücut bu düşüşü kan basıncı arttırarak ya da vazodilatasyon yaratarak kompanse etmeye çalışmaktadır (149). Beta Talasemi Majör'lü hastalara düzenli transfüzyon yapılmaz ve/veya uygun demir şelasyon tedavisi verilmezse; kalp yetmezliği ve ciddi enfeksiyonlarla yaşamlarının ilk on yılı içinde kaybedilebilirler (35). Beta Talasemi Majör'de düzenli kan transfüzyonunun amacı hemoglobin düzeyinin doku oksijenlenmesini sağlayacak ve kemik iliğindeki inefektif eritropoezi baskılayacak seviyeye çıkmasını sağlamaktır. Bu amaçla yapılan transfüzyonun birçok komplikasyonu vardır. Bunlar; alerjik reaksiyonlar, febril reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı, erken ve geç hemolitik reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve demir yüklenmesidir (70,101). Ayrıca transfüzyona bağlı oluşan volüm yükündeki artış da kan basıncında artışa neden olabilir. Kardiyovasküler sistemin transfüzyona bağlı ek volüm yüküyle baş etme kapasitesini aşan bir volüm veya hızda transfüzyon yapıldığında, hastada transfüzyonla ilişkili dolaşımsal yüklenme veya hipertansiyon görülebilir (150). Çalışmamızda Beta Talasemi Majör tanısı ile takipli ve düzenli transfüzyon alan çocuk ve adolesan hastalarda, eritrosit transfüzyonu yapıldıkları gün YİKBİ yöntemiyle 24 saat boyunca kan basınçlarını takip ederek, kan transfüzyonunun hemodinamik parametrelere etkisini araştırmayı amaçladık.

Son yıllarda kan basıncı değerlendirilmesinde YİKBİ önem kazanmıştır. Yaşam içi kan basıncı izlemi kan basıncı ölçüm yöntemleri sırasında doktor korkusu olan, ölçüm sırasında anksiyete yaşayan veya gün içindeki tansiyon değişimlerinin değerlendirilmek istendiği hastalar için geliştirilmiştir (104,130,131). YİKBİ'nin önerildiği diğer durumlar; Tip 1 ve Tip 2 DM hastaları, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, kalp nakli olan hastalar, uyku solunum bozukluğu olan hastalar, şiddetli obezite, efor testi sırasında hipertansif seyretmesi, poliklinik kan basıncı ve

ev kan basıncı arasında tutarsızlık olması, antihipertansif ilaç tedavisi sırasında tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hedef organ hasarı olan çocuklarda kan basıncı kontrolünün değerlendirilmesi olarak söylenebilir (127).

Beta Talasemi Majör'lü hastalarda demir yükünü gösteren parametrelerden biri serum ferritin düzeyidir. Demir şelasyon tedavisine başlanması için hedef ferritin düzeyi yaklaşık olarak 1000 mcg/L'dir (151). Şelasyon tedavisinde kullanılmakta olan ajanlar desferrioksamin, deferipron ve deferasiroks'tur (152). Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1'i (%3) hariç diğer tüm hastalar demir şelasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların 22'si (%73) deferasiroks, 5'i (%17) deferipron ve 2'si (%7) de desferrioksamin kullanmaktaydı.

Çalışma grubumuzdaki hastaların VKİ'leri değerlendirildiğinde; %6,7'sinin düşük tartılı (< -2SDS) olduğunu gördük. Hastaların %36,7'sinin ise yaşıtlarına göre kısa boylu olduğunu (<-2 SDS) saptadık. Beta Talasemi Majör'lü çocuklarda büyümede gerilik sık rastlanan bir bulgudur. Büyümede geri kalınmasından kronik doku hipoksisi ve demir yükü sorumlu tutulmaktadır (153). Pakistan'da Moiz ve arkadaşlarının transfüzyon bağımlı Beta Talasemili çocuk hastaların antropometrik ölçümlerini yaptığı bir çalışmada; hastaların %40'ının düşük ağırlıklı olduğu, %65'inin yaşıtlarına göre daha kısa olduğu saptanmıştır (154).

Hasta grubumuzda YİKBİ parametreleri değerlendirildiğinde bunlardan en önemlilerinden biri kan basıncı yüküydü. Kan basıncı yükü YİKBİ'nin önemli bir parametresi olup hipertansiyonun nedeninden çok sonuçları için prediktifdir. Kan basıncı yükünün hedef organ hasarı ile ilişkisi kan basıncı seviyesine göre daha belirgindir (155). Bizim grubumuzda da kan basıncı yükü değerleri incelendiğinde sadece 1 (%4,1) hastanın kan basıncı yükünü %25'in üzerinde saptadık ve hipertansif olarak kabul ettik. Literatürde genellikle bizim kullandığımız gibi hipertansiyon için kan basıncı yükü sınırı olarak %25 sınırı kullanılmakla birlikte, %15 sınırını kabul eden araştırmacılarda vardır (111,155).

Çalışmamızda hastaların ortalama dipping değerini %8,77 olarak saptadık. Hastalarımızın %66,7'si nondipper'idi. Tabatabaie ve arkadaşlarının İran'lı BTM tanılı çocuk hastalarda YİKBİ ile yaptığı 24 saatlik kan basıncı ölçümlerine göre hastalarının 22 (%76)'si nondipper'idi (156). Vyssoulis ve arkadaşları hipertansiyon tanısı olan BTT'li hastalar ile anemik ve non-anemik hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında ise BTT'li hastaların dipping değerlerinin diğer iki gruba oranla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada BTT'li hastaların %20,4'ünün non-dipper olduğu görülmektedir (116). Dipper ile non-dipper kavramları çoğunlukla primer (esansiyel) hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon ayırımında kullanılmaktadır. Primer hipertansiyon dipper özellik gösterirken; sekonder hipertansiyon sebepleri ise non-dipper özellik göstermektedir. Ayrıca non-dipper özellik gösteren diğer durumlara; otonom nöropati, diyabetik nöropati, kronik böbrek yetmezliği, renal transplantasyon, kardiyak transplantasyon, konjestif kalp yetmezliği, uyku apne sendromu, mineralokortikoid artışı, cushing sendromu, feokromasitoma, malign hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, gebelik hipertansiyonu ve siyah ırktan olma örnek gösterilebilir. Aşırı "nondipper" özellik gösteren hastalarda iskemik komplikasyon riskinin arttığı da bilinmektedir (105). Ayrıca normal çocukların da %30 kadarının "non-dipper" olabileceği unutulmamalıdır (137). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda gece ölçümleri için sabit bir saat seçildiği görülmüştür. Bu nedenle uyku uyanıklık dönemleri net ayırt edilememiş ve bu sebeple dipping değerlerinde hata olması olasıdır (117,155,156). Biz çalışmamızda her çocuğun uyku saatini kaydederek gece ölçümlerini net bir şekilde saptadık. Bu sayede dipping değerlerini daha doğru değerlendirdik. Çalışmamızda 1 hastanın dipping değeri %-4,05 olarak saptandı, bu reverse dipping olarak kabul edildi. Cuspidi ve arkadaşlarının reverse dipping için yaptığı sistematik derlemede bu fenomenin hipertansiyon, tip 2 DM, kronik böbrek hasarı, preeklampsi, obstrüktif uyku apne sendromu gibi ciddi klinik durumlarla ilişkili olabileceğine değinilmiştir ve sempatik aktivitenin ve/veya renal sodyum atılımının diurnal ritmindeki değişiklikler ve yetersizlik sorumlu tutulmuştur (145). Dipper ve non-dipper hastalarımızı yaş, hemoglobin düzeyi, ferritin düzeylerine göre karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamızda beyaz önlük hipertansiyonu oranını %8,3 olarak saptadık. Kan basıncı ölçümlerinin hastanede yapılması çocuklarda anksiyetenin tetiklediği adrenerjik sistem aktivitesine bağlı tansiyon düzeylerinde olduğundan daha yüksek ölçümlere sebep olabilir ve bu durum beyaz önlük hipertansiyonu olarak bilinmektedir (157). Bizim çalışmamız dışında BTM tanılı çocuk hastalarda beyaz önlük hipertansiyonu konusunu değerlendiren tek çalışma Tabatabaie ve arkadaşlarının çalışmasıdır (156). Ancak bizim çalışmamızın farkı; biz bu izlemi BTM’li hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılan gün yaptık. Tabatabaie ve arkadaşlarının BTM tanılı 30 çocuk hasta ile YİKBİ yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada; hastaların %6,67’sinde beyaz önlük hipertansiyonu saptamışlardır (156). Stabouli ve arkadaşlarının YİKBİ yöntemi ile kan basınçlarını takip ettikleri orak hücreli anemi (heterozigot s/β talasemi) tanılı çocuk ve adolesan hastalarda yaptıkları çalışmada ise beyaz önlük hipertansiyonunu %12,5 olarak saptamışlardır (158).

Çalışmamızda Maskelenmiş hipertansiyon oranını %4,1 olarak saptadık. Çalışmamız dışında Tabatabaie ve arkadaşlarının BTM’li çocuklarda yaptıkları çalışmada hastaların %16,7’sinde maskelenmiş hipertansiyon saptamışlardır (156). Bizim çalışmamızda maskelenmiş hipertansiyon sıklığı daha düşük saptanmıştır. Çalışmamız BTM’li çocuk hastalarda maskelenmiş hipertansiyonun değerlendirildiği 2. çalışmadır. Maskelenmiş hipertansiyon konusunda talasemili hastalar dışında diğer hastalıklarda yapılan çalışmalar literatürde mevcuttur. Divya ve arkadaşlarının orak hücreli anemi tanılı yaşları 5-20 arasında değişen 56 hasta ile yaptıkları çalışmada, YİKBİ yöntemi ile 24 saat boyunca hastaların kan basınçlarını takip etmişlerdir. Hastaların %30’u YİKBİ yöntemi ile hipertansif saptanmıştır. Hipertansif saptanan bu hastaların %82,3’ünde (tüm hastaların %24,7’si) maskelenmiş hipertansiyon saptanmıştır (159). Stabouli ve arkadaşlarının orak hücreli anemi (heterozigot s/β talasemi) tanılı çocuk ve adolesan hastalarda yaptıkları çalışmada ise maskelenmiş hipertansiyon oranı %18,8 olarak bulunmuştur (158). Bizim çalışmamız BTM tanılı Türk çocuk ve adolesan yaş grubundaki hastalarda maskelenmiş ve beyaz önlük hipertansiyonunu saptayan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda transfüzyon sonrası dönemdeki SKB değerleri ortalamasını transfüzyon sırası döneme göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Ayrıca transfüzyon sonrası dönemdeki SKB ortalamasının, transfüzyon öncesi dönemden de anlamlı olarak yüksek olduğu gördük. Beta Talasemi Majör tanılı çocuk hastalarda kan transfüzyonunun kan basıncına etkisi araştırılmamıştır ve diğer hasta gruplarında kan transfüzyonunun kan basıncı üzerine etkisini araştıran çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Saugel ve arkadaşları yoğun bakımda yatmakta olan erişkin hastalarda kan transfüzyonunun hemodinamik parametreleri etkileyip etkilemediği araştırmıştır. Bu çalışmada transfüzyon sonrası sistolik kan basıncının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Fakat transfüzyondan sonra 2. saatte yapılan kan basıncı ölçümleri transfüzyon öncesi dönem ölçümleri ile karşılaştırıldığında fark anlamsız çıkmıştır (16). Veglio ve arkadaşlarının BTM tanılı 17-19 yaş arası hastalarda yaptığı bir çalışmada ise YİKBİ yöntemi ile 24 saat boyunca hastaların kan basınçları takip edilmiş ve BTM tanılı hastalarda sistolik kan basınçlarının sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır (117). Tong ve arkadaşlarının preterm infantlarda yaptıkları bir çalışmada kan transfüzyonu sonrasında sistolik kan basıncında değişiklik olmadığını göstermişlerdir (160). Leipälä ve arkadaşları da preterm infantlara yaptıkları kan transfüzyonu sonrasında tansiyon parametrelerinde değişim saptamamışlardır (161).

Çalışmamızda transfüzyon öncesi, sırası ve sonrasındaki DKB değerleri ortalaması arasında anlamlı fark saptamadık. Saugel ve arkadaşları yoğun bakımda yatmakta olan erişkin hastalarda yaptıkları kan transfüzyonunda transfüzyon sonrası DKB’de anlamlı artış saptamışlardır (16). Fakat Tong ve arkadaşları; preterm infantlarda yaptıkları bir çalışmada, kan transfüzyonu sonrasında bizim çalışmamızda olduğu gibi DKB’de anlamlı fark saptamamışlardır. (160). Veglio ve arkadaşlarının BTM’li hastalarda yaptığı çalışmada ise YİKBİ yöntemi ile 24 saat kan basınçları izlenmiş, sağlıklı bireylere göre DKB’nin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir (117).

Çalışmamızda transfüzyon sonrası dönemdeki OAB değerleri ortalamasını transfüzyon öncesi dönemden anlamlı olarak yüksek saptadık. Duke ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada anemik olan hastalar ile tedavi edilmiş anemik hastalar karşılaştırılmış ve anemisi düzeltilmiş grupta ortalama OAB'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (162). Saugel ve arkadaşları yoğun bakımda erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada kan transfüzyon sonrası ortalama arter basınçlarındaki artışın anlamlı olduğu gösterilmiştir (16). Veglio ve arkadaşlarının BTM'li hastalarda YİKBİ ile yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylere göre ortalama arter basıncının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir (117).

Çalışmamızda KAH değerleri ortalamasını transfüzyon sonrası dönemde transfüzyon sırasına göre anlamlı olarak düşük saptadık. Ayrıca transfüzyon sırasında da transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük bulduk. Tong ve arkadaşları preterm infantlarda yaptıkları bir çalışmada, kan transfüzyonu sonrasında KAH'da anlamlı olarak düşüş saptamışlardır (160). Saugel ve arkadaşları yoğun bakımda erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada kan transfüzyonu sonrası KAH'da azalmanın anlamlı olduğu göstermişlerdir (16). Leipälä ve arkadaşları da preterm infantlara yaptıkları kan transfüzyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalp hızında düşüş olduğunu göstermiştir (161). Veglio ve arkadaşlarının BTM'li hastalarda YİKBİ yöntemi ile yaptıkları çalışmada ise BTM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre KAH'ın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (117).

Literatüre bakıldığında BTM tanılı hastalarda kan transfüzyonunun hemodinamik parametreler üzerine etkisini doğrudan araştıran çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda da transfüzyon günü dışında bir gün kan basıncı monitorizasyonu yapılmıştır. Çalışmamız BTM'li çocuk ve adolesan yaş grubunda kan basıncı ve hemodinamik parametrelerin transfüzyon günü monitörize edildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın bir üstünlüğü de dipper ve non-dipper hastaların belirlenmesinde gece ölçümleri için standart bir saat belirlenmeyip, her hastanın kendi uyku saatine göre gece ölçümlerinin saptanmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılığı ise ek hastalığı olan ve küçük yaş grubunda bulunan hastaların çalışma dışı bırakılması

nedeniyle hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamızda BTM’li hastalarda beyaz önlük hipertansiyonu ve maskelenmiş hipertansiyon görülebildiğini saptadık. Beta Talasemi Majör’lü çocuk ve adolesan hastalarda non-dipper oranının normal çocuklara göre yüksek olduğunu tespit ettik. Nondipper oranlarının yüksek olması BTM’li çocuk ve adolesanların iskemik kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk taşıdıklarını düşündürmektedir. Beta Talasemi Majör tanılı çocuk ve adolesan hastalarda bu alanda daha geniş sayıda çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları $10,98 \pm 6,30$ (3-22) olarak saptandı. Hastaların 9 (%30)'u kız, 21 (%70)'i erkekti.
2. Hastalarımızın %6,7'sinin düşük tartılı ($< -2\text{SDS}$) olduğunu, %36,7'sinin ise yaşıtlarına göre normalden kısa boylu olduğu ($< -2\text{SDS}$) gördük.
3. Hasta grubumuzda beyaz önlük hipertansiyonu oranı %8,3, maskelenmiş hipertansiyon oranını ise %4,1 olarak bulduk.
4. Çalışmamızda transfüzyon sonrası dönem sistolik kan basıncı değerleri ortalaması, transfüzyon öncesi dönemden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,037$).
5. Transfüzyon sonrası dönem sistolik kan basıncı değerleri ortalaması, transfüzyon sırası dönemden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,045$).
6. Çalışmamızda transfüzyon öncesi, sırası ve sonrası dönemlerde diyastolik kan basıncı değerleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,789$).
7. Kalp atım hızı değerleri ortalaması transfüzyon sonrası dönemde, transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,0001$).
8. Kalp atım hızı değerleri ortalaması transfüzyon sırası dönemde, transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p:0,031$).
9. Kalp atım hızı değerleri ortalaması transfüzyon sonrası dönemde, transfüzyon sırası döneme göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p:0,007$).

10. Transfüzyon sonrası dönem OAB değerleri ortalaması transfüzyon öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,031).

11. Hastaların ortalama dipping değeri %8,77 olarak hesaplandı. Hastaların %66,7'si non-dipper (1 hasta da reverse dipping) olarak saptandı. Bu sebeple BTM tanılı çocuk ve adolesan hastalarda kardiyovasküler iskemi riskine dikkat çekildi.



KAYNAKLAR

1. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Karimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, southeast Iran. *Singapore Med J*. Mayıs 2008;49(5):410–2.
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. C. 5, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Orphanet J Rare Dis; 2010.
3. El-Beshlawy A, El-Ghamrawy M. Recent trends in treatment of thalassemia. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2019;76(February):53–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.006>
4. Acemoglu H, Beyhun NE, Vancelik S, Polat H, Guraksin A. Thalassaemia screening in a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): is it necessary? *Public Health*. Haziran 2008;122(6):620–4.
5. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. *Turkish J Haematol*. 01 Ocak 2002;19:309–15.
6. Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemyias. İçinde: NATHAN AND OSKI'S HEMATOLOGY AND ONCOLOGY OF INFANCY AND CHILDHOOD 8th edition. 8th baskı Philadelphia; 2014. s. 715–69.
7. Olivieri NF, Nathan DG, Macmillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, vd. Survival in medically treated patients with homozygous β^0 -thalassemia. *N Engl J Med*. 01 Eylül 1994;331(9):574–8.
8. Keser İ. Hemoglobinopatilerde Moleküler Çalışmalar. *Türkiye Klin J Pediatr Sci*. 2007;3(10):5–10.
9. Ağaoğlu L, Karakaş Z. Anemiler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (ed) *Pediatrici*. 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
10. Miri-Moghaddam E, Zadeh-Vakili A, Rouhani Z, Naderi M, Eshghi P, Khazaei Feizabad A. Molecular basis and prenatal diagnosis of β -thalassemia among Balouch population in Iran. *Prenat Diagn*. Ağustos 2011;31(8):788–91.
11. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Hoa Nguyen V, Fucharoen S. Hemoglobin constant spring among southeast asian populations: Haplotypic heterogeneities and phylogenetic analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):1–9.
12. Tuzmen S, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood Rev*. 01 Mart 2001;15(1):19–29.
13. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017;19(6):609–19.
14. Origa R, Galanello R. Pathophysiology of beta thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. Mart 2011;8 Suppl 2:263–70.
15. Fung EB, Harmatz P, Madden J, Vichinsky E. Progression of Organ Dysfunction in Iron Overloaded Patients with β Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Blood*. 16 Kasım 2004;104(11):1683–1683.

16. Saugel B, Klein M, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Meidert AS, vd. Effects of red blood cell transfusion on hemodynamic parameters: A prospective study in intensive care unit patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2013;21(1):1. Available at: Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine
17. Kumanan T. Essentials of Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). *Jaffna Med J*. 2017;29(1):5.
18. Canatan D. DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE TALASEMİ VE ANORMAL HEMOGLOBİNLER. *Türkiye Klin Hematol*. 2000;3(1):11–9.
19. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation. Nicosia (CY); 2008.
20. Dinçol D. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 137–47 s.
21. Sanctis V De, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, vd. β -thalassemia distribution in the old world: An ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):1–14.
22. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, vd. Talasemiler. *BakırköyTıp Derg* [Internet]. 2006;2(2):33–40. Available at: <http://www.bakirkoytip.org/pdf/141200723552-2-1.pdf>
23. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* [Internet]. 01 Temmuz 1991 [kaynak 01 Haziran 2020];33(3):195–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1792701>
24. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydoğan G, Yeşilipek A, Ünal S, vd. A national registry of thalassemia in Turkey: Demographic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. *Turkish J Hematol*. 2018;35(1):12–8.
25. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet*. 2006;9(2):124–6.
26. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. İçinde Antalya: Talasemi Federasyonu; 2007. s. 129–43.
27. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. Kasım 2013;52(47):8539–55.
28. Marengo-rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. 1958;239–45.
29. Higgs DR. Gene regulation in hematopoiesis: new lessons from thalassemia. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. United States; 2004. s. 1–13.
30. Dönbak L. İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları. *KSÜ Fen ve Mühendislik Derg*. 2005;8(2):13–22.
31. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. Kasım 2000;111(2):467–73.
32. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a

- hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 01 Ağustos 2010 [kaynak 01 Haziran 2020];1202(1):231–6. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2010.05548.x>
33. Amidei C, Trese S. Neuroanatomy and physiology. *Management of Adult Glioma in Nursing Practice*. 2019. 1–20 s.
34. Lanzkowsky P. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology - 5th Edition* [Internet]. 5th baskı. Academic Press; 2010 [kaynak 01 Haziran 2020]. 243–45 s. Available at: <https://www.elsevier.com/books/lanzkwowskys-manual-of-pediatric-hematology-and-oncology/lanzkwowsky/978-0-12-801368-7>
35. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassaemia Syndromes: Fourth Edition* [Internet]. Weatherall DJ, Clegg JB, editörler. *The Thalassaemia Syndromes: Fourth Edition*. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2008 [kaynak 01 Haziran 2020]. 1–846 s. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470696705>
36. Kazazian HHJ. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol*. Temmuz 1990;27(3):209–28.
37. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;70(February 2012):43–53.
38. Maria Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher VV. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd Edition*. Thalassaemia International Federation. Thalassaemia International Federation; 2014.
39. WOOD WG. HAEMOGLOBIN SYNTHESIS DURING HUMAN FETAL DEVELOPMENT. *Br Med Bull* [Internet]. 01 Eylül 1976;32(3):282–7. Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071376>
40. Hoffman R. *Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice*. İçinde: *Hematology: basic principles and practice*. 3rd baskı Churchill-Livingstone; 2000. s. 485–509.
41. Çürük MA, Genç A, Pervane H, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Türkiye Klin J Pediatr Sci*. 2007;3(10):17–23.
42. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: Growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. İçinde: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2010. s. 180–7.
43. Weatherall DJ. Fortnightly review: The thalassaemias. *BMJ*. 07 Haziran 1997;314(7095):1675.
44. Kliegman R, St. Geme J. *Nelson's Pediatrics*. Elsevier; 1995. 1674–77 s.
45. Ünal S. Alfa Talasemi Sendromları. *Türkiye Klin J Hem Onc-Special Top*. 2010;3(1):18–22.
46. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118(13):3479–88.
47. Higgs DR. Alpha thalassemia: an overview. İçinde: *Current Views on Thalassaemia*. Routledge; 1992. s. 31–40.
48. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2009;26–34.
49. Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha S-R. Complications of HbH disease in adulthood. *C*.

- 167, British journal of haematology. England; 2014. s. 136–9.
50. Lee S, Chow C, Li C, Chiu M. Outcome of intensive care of homozygous alpha-thalassaemia without prior intra-uterine therapy. *J Paediatr Child Health*. 01 Temmuz 2007;43:546–50.
51. Singer ST, Styles L, Bojanowski J, Quirolo K, Foote D, Vichinsky EP. Changing outcome of homozygous alpha-thalassemia: cautious optimism. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6):539–42.
52. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* [Internet]. 09 Nisan 2008 [kaynak 01 Haziran 2020];141(3):276–86. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07085.x>
53. Çavdar AO, Arcasoy A. The Incidence of β -Thalassemia and Abnormal Hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol* [Internet]. 1971 [kaynak 01 Haziran 2020];45(5):312–8. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/208641>
54. Canatan D. Thalassemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014;38(5):305–7.
55. GÜMRÜK F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. 9 MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KURSU. 2006;62–4.
56. Basak AN, Tuzmen S. Genetic predisposition to β -thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. *Methods Mol Biol*. 2011;700:291–307.
57. Altay C, Gürgey A. Beta-thalassemia intermedia in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;612:81–9.
58. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(1):11–25.
59. Somervaille T. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. *J R Soc Med* [Internet]. Kasım 2001;94(11):602–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1282256/>
60. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha-thalassemia trait from Coulter Counter “S” indices. *J Clin Pathol*. 01 Eylül 1977;30(9):884–9.
61. Özkınay F. HEMOGLOBİNOPATİLERDE GENETİK PATOLOJİ VE MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ. *TÜRK Hematol DERNEĞİ*. 2014;4(1).
62. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am*. Mayıs 1992;76(3):649–68.
63. Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu. İçinde *Türk Hematoloji Derneği*; 2011. s. 81–97.
64. Safaya S, Rieder RF, Dowling CE, Kazazian HHJ, Adams JG 3rd. Homozygous beta-thalassemia without anemia. *Blood*. Ocak 1989;73(1):324–8.
65. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr*. Nisan 1991;118(4 Pt 1):540–5.
66. Mentzer WCJ. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* (London, England). Nisan 1973;1(7808):882.
67. Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. İçinde: Bain BL, editör.

- Haemoglobinopathy Diagnosis. 2nd baskı Blackwell Publishing Inc.; 2006. s. 1–25.
68. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. Ağustos 2007;138(3):291–304.
69. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37(1):12–20.
70. Musallam K, Cappellini M, Taher A. Iron overload in β -thalassaemia intermedia: An emerging concern. *Curr Opin Hematol*. 18 Şubat 2013;20.
71. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassaemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. Ekim 2014;31(7):583–96.
72. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev*. Nisan 2012;26 Suppl 1:S3-6.
73. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol*. Nisan 2013;90(4):313–22.
74. Thein SL. Beta-thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol*. Mart 1998;11(1):91–126.
75. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, vd. Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest*. Mart 2002;32 Suppl 1:55–60.
76. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Haj Khelil A, Feki M, Amri F, vd. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassaemia. *Clin Chim Acta*. Aralık 2003;338(1–2):79–86.
77. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassaemia. *Blood*. Ocak 1980;55(1):55–60.
78. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood*. Şubat 1997;89(3):739–61.
79. Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, Giardina P, Karparkin M, Andrew M, vd. Chelation therapy in beta-thalassaemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr*. Kasım 1981;99(5):695–9.
80. Odame I, Rund D. Evidence- Based Treatment of Thalassaemia Major. İçinde 2009. s. 251–9.
81. Anak S. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. İçinde: Talasemi tanı ve tedavi. s. 231–42.
82. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassaemia major. C. 93, *Haematologica*. Haematologica; 2008. s. 1780–4.
83. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* [Internet]. 2008/07/02. Temmuz 2008;88(1):7–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594779>
84. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. İçinde: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editörler. *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th baskı Springer; 2019. s. 99–108.

85. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 01 Kasım 2012;120(18):3657–69.
86. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S37-45.
87. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Şubat 1993;76(2):357–61.
88. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 21 Eylül 2010;56(13):1001–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846597>
89. Wood JC, Noetzli L. Cardiovascular MRI in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. Ağustos 2010;1202:173–9.
90. Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpınar B, Gümrük F, Alibek S, vd. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol*. Mart 2010;16(1):59–62.
91. Cheung YF, Chan GCF, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation*. Kasım 2002;106(20):2561–6.
92. Tsomi K, Karagiorga-Lagana M, Karabatsos F, Fragodimitri C, van Vliet-Konstantinidou C, Premetis E, vd. Arterial elastorrhexis in beta-thalassaemia intermedia, sickle cell thalassaemia and hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol* [Internet]. 01 Eylül 2001 [kaynak 02 Haziran 2020];67(3):135–41. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0609.2001.5790349.x>
93. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities in inherited haemolytic syndromes. *Eur J Clin Invest*. Eylül 2002;32(9):640–2.
94. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, vd. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis*. Nisan 2007;191(2):427–32.
95. Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, Serino ML, Mari R, Gamberini MR, vd. Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 3:915–21.
96. Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D, Rachmilewitz EA. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol*. 1992;87(1–2):71–4.
97. Akar N, Kemahli S, Uysal Z, Cin S. Thromboembolism in beta-thalassemia major. C. 100, *Acta haematologica*. Switzerland; 1998. s. 166.
98. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev*. Kasım 2010;24(6):239–44.
99. Tantawy AAG, Bablawy N El, Adly AAM, Ebeid FSE. Early Predictors of Renal Dysfunction in Egyptian Patients with β -Thalassemia Major and Intermedia. 2014;
100. Yaghobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. Complications of Transfusion-Dependent β -Thalassemia Patients in Sistan and Baluchistan, South-East of Iran. *Int J Hematol stem cell Res*. Ekim 2017;11(4):268–72.

101. Solanki D, McCurdy PR. Delayed hemolytic transfusion reactions. An often-missed entity. JAMA. Şubat 1978;239(8):729–31.
102. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood [Internet]. 25 Nisan 2019;133(17):1840–53. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-860809>
103. Trompeter S, Cohen A. BLOOD TRANSFUSION. İçinde: Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, editörler. Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3. baskı Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2014.
104. Ress L, Brogan PA, Bockenhaur D, Webb NJA. Pediatrik Nefroloji. 2nd baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2015.
105. Güneş D, Kavukçu S. Çocuklarda Kan Basıncı Ölçümü ve Hipertansiyon Tanımı. Türkiye Klin J Pediatr. 2004;13(1):50–6.
106. Hoffman JIE. Systemic Arterial Hypertension. İçinde: Rudolph's Pediatrics. Connecticut; 1996. s. 1543–51.
107. Simon GR, Baker C, 3rd GAB, Brown OW, Hardin A, Lessin HR, vd. 2014 recommendations for pediatric preventive health care. Pediatrics. Mart 2014;133(3):568–70.
108. Seeman T, Palyzová D, Dušek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. J Pediatr. 01 Eylül 2005;147(3):366–71.
109. Cromwell PF, Munn N, Zolkowski-Wynne J. Evaluation and management of hypertension in children and adolescents (part two): Evaluation and management. J Pediatr Heal Care. 01 Eylül 2005;19(5):309–13.
110. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. Pediatrics. Mart 1998;101(3 Pt 2):497–504.
111. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, vd. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. Eylül 2017;140(3).
112. Mattoo TK. Epidemiology, risk factors, and etiology of hypertension in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [kaynak 02 Haziran 2020]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-etiology-of-hypertension-in-children-and-adolescents>
113. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Clin North Am. Nisan 1999;46(2):235–52.
114. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. 2019;47(6):535–46.
115. Triantafyllou AI, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Karkaloulos PL, Triantafyllou EA, Aessopos A, vd. Impact of β -thalassemia trait carrier state on cardiovascular risk factors and metabolic profile in patients with newly diagnosed hypertension. J Hum Hypertens. 2014;28(5):328–32.
116. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Tzamou V, Triantafyllou A, Theodosiadis G, vd.

- Ambulatory blood pressure profile in hypertensive patients with B-thalassemia minor. *Hypertens Res.* 2011;34(2):253–6.
117. Veglio F, Melchio R, Rabbia F, Molino P, Genova GC, Martini G, vd. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. *Am J Hypertens.* 1998;11(5):539–47.
 118. Savoca MR, MacKey ML, Evans CD, Wilson M, Ludwig DA, Harshfield GA. Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *Am J Hypertens.* Ocak 2005;18(1):116–20.
 119. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr.* Haziran 2007;150(6):640–4, 644.e1.
 120. Lewis MN, Shatat IF, Phillips SM. Screening for Hypertension in Children and Adolescents: Methodology and Current Practice Recommendations. *Front Pediatr* [Internet]. 15 Mart 2017;5:51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361048>
 121. Park M, Troxler R. Systemic hypertension. İçinde: *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 4th baskı St. Louis; 2002. s. 408.
 122. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I--Analysis of observational data among populations. *BMJ* [Internet]. 06 Nisan 1991;302(6780):811–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2025703>
 123. Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Van Horn L, Barton BA, Robson AM, McMahon RP, vd. Nutrient intake and blood pressure in the Dietary Intervention Study in Children. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* Nisan 1997;29(4):930–6.
 124. Shi Y, de Groh M, Morrison H. Increasing blood pressure and its associated factors in Canadian children and adolescents from the Canadian Health Measures Survey. *BMC Public Health.* Mayıs 2012;12:388.
 125. Adolescents NHBPEPWG on HBP in C and. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* Ağustos 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
 126. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, vd. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals Part 1 : Blood Pressure Measurement in Humans A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Coun. 2005;142–61.
 127. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, vd. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* Ekim 2016;34(10):1887–920.
 128. Ward M, Langton JA. Blood pressure measurement. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 01 Ağustos 2007;7(4):122–6. Available at: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkm022>
 129. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin.* Kasım 2010;28(4):571–86.

130. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control . Pediatrics. Ekim 1996;98(4 Pt 1):649–58.
131. Khan IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience. *Pediatr Nephrol*. Ağustos 2000;14(8–9):802–5.
132. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* [Internet]. 01 Ocak 1996 [kaynak 02 Haziran 2020];9(1):1–11. Available at: [https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/0895-7061\(95\)00341-X](https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/0895-7061(95)00341-X)
133. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. Mayıs 1983;249(20):2792–8.
134. Portman RJ, Lugo-Miro VI, Ikle D, Sanders JMJ. Diagnosis of adolescent hypertension on initial screening by the use of height age. *J Adolesc Heal care Off Publ Soc Adolesc Med*. Mayıs 1990;11(3):215–22.
135. Stergiou GS, Boubouchairopoulou N, Kollias A. Accuracy of Automated Blood Pressure Measurement in Children: Evidence, Issues, and Perspectives. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979) [Internet]. 01 Haziran 2017 [kaynak 02 Haziran 2020];69(6):1000–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438903>
136. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. Mart 2002;89(5):541–7.
137. Bayrakçı US, Bakkaloğlu A. Ambulatory blood pressure monitoring in children. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2007;50:270–4.
138. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, vd. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979) [Internet]. 2014/03/03. Mayıs 2014;63(5):1116–35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24591341>
139. Hadtstein C, Wühl E. Investigation of hypertension in childhood. İçinde: Geary D, Schaefer F, editörler. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philedelphia: Mosby Elsevier; 2008. s. 645–63.
140. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr*. Ekim 2000;137(4):493–7.
141. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, vd. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. Şubat 1997;130(2):178–84.
142. Wühl E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Methodology and Norms in Children. İçinde: Flynn JT, Ingelfinger JR, Portman RJ, editörler. *Pediatric Hypertension* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. s. 161–78. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1->

143. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995–2007.
144. Kluk MK, Gorczyca-Michta I, Salwa P, Dziubek K, Stepień-Walek AM, Wozakowska-Kapłon B. Blood pressure load in adults with treated hypertension. *Kardiologia Pol*. 2013;71(11):1140–6.
145. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, vd. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens*. 2017;19(7):713–21.
146. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, vd. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2008;51(1):1–14.
147. World Health Organization. Training course on child growth assessment. *World Heal Organ*. 2008;19–22.
148. Barbara Tabachnick LF. *Using Multivariate Statistics*. 6th baskı. Pearson; 2013.
149. Çınar Y, Demir G, Paç M, Çınar AB. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am J Hypertens* [Internet]. 01 Temmuz 1999;12(7):739–43. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00011-4)
150. Eder AF, Chambers LA. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 01 Mayıs 2007;131(5):708–18. Available at: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2007\)131\[708:NCOB\]2.0.CO](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[708:NCOB]2.0.CO)
151. Mishra AK, Tiwari A. Iron overload in Beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica (Buchar)* [Internet]. 2013;8(4):328–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790662> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3968466>
152. Amid A, Saliba AN, Taher AT, Klaassen RJ. Thalassaemia in children: From quality of care to quality of life. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1051–7.
153. Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian J Pediatr*. Şubat 2005;72(2):159–64.
154. Moiz B, Habib A, Sawani S, Raheem A, Hasan B. Anthropometric measurements in children having transfusion-dependent beta thalassemia. *Hematology* [Internet]. 2018;23(4):248–52. Available at: <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1396044>
155. Li Y, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, Kikuya M, vd. Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification. *Hypertension*. 2014;63(5):925–33.
156. Tabatabaie M, Hooman N, Arjmandi-Rafsanjani K, Isa-Tafreshi R. Ambulatory blood pressure monitoring for children with β -thalassemia major a preliminary report. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(4):299–303.

157. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. Mar 2004;17(3):217–22.
158. Stabouli S, Antza C, Papadopoulou E, Teli A, Kotsis V, Economou M. Unmasking hypertension in children and adolescents with sickle / beta-thalassemia. 2020;(April):1444–9.
159. Moodalbail DG, Falkner B, Keith SW, Mathias RS, Araya CE, Zaritsky JJ, vd. Ambulatory hypertension in a pediatric cohort of sickle cell disease. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2018;12(7):542–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.04.005>
160. Ge YN, Tong XM, Liu YF. Effects of blood transfusion on vital signs and heart function in preterm infants with anemia. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2015;17(4):337–40.
161. Leipälä JA, Boldt T, Fellman V. Haemodynamic effects of erythrocyte transfusion in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2004;163(7):390–4.
162. Duke M, Abelmann WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*. 1969;39(4):503–15.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Melis AYDIN MUT
Doğum yeri ve tarihi : İstanbul/19.05.1989
Uyruğu : TC
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu :
İletişim adresi ve telefonu : SB Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34384, Şişli/İstanbul
Yabancı dili : İngilizce
E-posta : melis_ay_1@hotmail.com
Telefon : 05342987859

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SB Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2016-2020)
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)
Borsa İstanbul Zeytinburnu Anadolu Lisesi (2003-2007)

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Doktor (2014-)

IV. Mesleki Deneyimi

Muş Varto Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)