



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

**DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU YAPILAN
TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA TRANSFÜZYON
ÖNCESİ VE SONRASI SOLUNUM FONKSİYON
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dilek ECE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

OCAK 2018



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

**DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU YAPILAN
TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA TRANSFÜZYON
ÖNCESİ VE SONRASI SOLUNUM FONKSİYON
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dilek ECE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

OCAK 2018

ONAY SAYFASI

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: **Doç. Dr. Bahar Çuhacı-Çakır**

T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Sağlık Uygulama
ve Araştırma Merkezi

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. Hüsniye Neşe YARALI

T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Sağlık Uygulama
ve Araştırma Merkezi

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. Güzin CİNEL

T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Sağlık Uygulama
ve Araştırma Merkezi

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. Orhan Gürsel

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez konumun belirlenmesinden bitişine kadar her süreçte bilgileri ve deneyimleri ile yanımda olup tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK, Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU ve Doç. Dr. Güzin CİNEL'e;

Onlarsız bu çalışmanın yürütülmesinin imkansız olduğu sevgili Talasemi hastalarım ve özverili ailelerine;

İşin mutfak kısmında tecrübeleri ve anlayışları ile her daim yanımda olup bana destek veren ve çalışmanın yürütülmesini sağlayan T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları Sorumlu Öğretim Üyesi Prof. Dr. Emine Bahar KURT, Doç. Dr. Hikmet FIRAT ve Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı Teknisyenleri Sn. Ozan TOPRAK, Hasan ŞANLI'ya;

Hastanemiz Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı Hemşireleri Sn. Rabia Güneş- Dönmez ve Veciha Eroğlu'na ;

Hastanemiz Hematoloji Polikliniği hemşireleri, sekreterleri ve Biyokimya teknisyenlerine;

Pediyatrik Radyolog Uz. Dr. Elçin Adalet YILDIZ'a sonsuz teşekkürler ederim. Ayrıca; Zorlu asistanlık hayatımda iyi ve kötü çok şey paylaştığımız sevgili arkadaşlarım Dr. Özge AĞLAMIŞ ve Dr. Pervin UÇKAN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve tecrübelerinden çokça yararlandığım diğer Hocalarım , uzmanlar ve yan dal uzmanlarına; ekip arkadaşlarımız hemşirelere ve personellere;

Tüm hayatım boyunca yanımda olup bana güç veren, hayatta önce “İYİ İNSAN” olabilmenin önemli olduğunu öğreten, en değerli varlıklarım canım annem Hamiyet ECE, ilk öğretmenim babam Hanifi ECE ve kardeşim Burcu ECE-Yalçın'a çok teşekkür ederim.

Dr. Dilek ECE

ÖZET

ECE, Dilek, Düzenli Kan Transfüzyonu Yapılan Talasemi Hastalarında Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Uzmanlık Tezi, Ankara 2018.

Talasemi majör, ülkemiz için halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda özellikle tedavi rejimleri sayesinde bu hastaların sağkalımı artmıştır, ancak, tedavinin ana unsurlarından biri olan düzenli kan transfüzyonları sonucunda çeşitli organ ve sistemlerde ilerleyici demir birikimi olmaktadır. Demir birikimini azaltmak amacıyla şelasyon tedavisi uygulansa da hastaların sağkalımı arttıkça, demir başta kalp, karaciğer ve endokrin organlar olmak üzere hemen tüm organlarda birikmektedir. Talasemi majör hastalarında akciğerde de demir birikimi olduğu bildirilmiş, ancak bunun klinik sonuçlarıyla ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bazılarında akciğerde obstrüktif bulgular ön plandayken, diğerlerinde restriktif bulguların ön planda olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların kullandığı testler birbirinden farklı olduğundan sonuçlardan hangisinin geçerli olabileceği tam olarak belli değildir. Hiçbir çalışma obstrüktif bulguları en iyi gösteren metakolin uyarı testini kullanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, talasemi majör hastalarında akciğerin dinamik anomalilerini, akciğer difüzyon kapasitesindeki değişiklikleri ve bunlara etki eden risk faktörlerini kullanılabilecek en çeşitli ve duyarlılığı yüksek testlerle belirlemektir. Çalışmaya, 1 Haziran 2016 - 1 Haziran 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji- Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji-Onkoloji bölümünde beta talasemi majör tanısı ile takip edilmekte olan 37 hasta alındı. Katılan tüm hastalara transfüzyon öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri (spirometri, pletismografi, CO difüzyon testi) yapıldı. Sonuç olarak ; transfüzyon öncesi ve sonrasında hastalarda en sık obstrüktif bozukluk saptanırken hastaların %37'sinde bronşiyal aşırı duyarlılığı gösteren metakolin uyarı testi pozitif saptandı. Transfüzyon sonrası DLCO'nun anlamlı düzeyde arttığı izlendi. Hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması veson ferritin değeri ile kalp ve karaciğer MR sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Talasemi majör, transfüzyon, solunum fonksiyon testi, obstrüktif, restriktif

ABSTRACT

ECE Dilek, Evaluation of Pulmonary Function Tests Before and After Transfusion in Regular Transfused Patients With Thalassemia Major, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2018.

Thalassemia major is an important health problem both for the world and for our country. It is a disorder that is caused by abnormal hemoglobin synthesis resulting in decreased oxygen delivery to the tissues, ineffective erythropoiesis, and iron overload. Survival of children with thalassemia major has greatly improved over the last ten years, because of highly specialized treatment regimens. To improve the oxygen carrying capacity of the blood, patients receive regular blood transfusion. The treatment of thalassemia major may be complicated by progressive tissue deposition of iron in several organ systems. As patients survive longer, they also may suffer from impairment of several organ systems. The amount of iron is increased in all organs, particularly in the heart, liver ,pancreas and to a lesser degree in other endocrine glands. Lung involvement has often been described in thalassemia major, but studies have shown conflicting results. The purpose of this prospective study was to find out the predominant type of lung mechanical abnormalities in thalassemia major patients, the prevalence of the change in pulmonary diffusing capacity and the risk factors involved. Therefore, 37 patients with diagnosis of thalassemia major who were on regular transfusion program enrolled to our study between June 2016-June 2017. All patients were performed pre- and post-transfusional pulmonary function tests. As a result, obstructive pattern was the predominant pulmonary sequela both in pre-transfusional and post-transfusional tests. There was a statistically significant increase in DLCO. Also, 37.5% of patients had positive methacholine challenge test results which was meaningful for bronchial hyperactivation. No significant correlation was observed between cardiac and hepatic T2*MRI and the last 5 average and also the last serum ferritin levels. Pre-transfusional Splenectomy ratio was similar between genders. There was also no significant correlation between gender and serum ferritin levels.

Key words: Thalassemia major, transfusion, respiratory function test, obstructive, restrictive

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. İSTATİSTİK.....	44
5. BULGULAR.....	45
6. TARTIŞMA	59
7. SONUÇLAR	67
8. KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Beta Talasemi
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C-Reaktif Protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DFP	: Deferipron
DFS	: Desferrioksamin
DFX	: Deferasiroks
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EkoKG	: Ekokardiyografi
ERV	: Ekspiratuar Rezerv Volüm
FEF25-75	: Ekspiryum Ortası Maksimum Akım Değeri
FEVT	: Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
Hgb	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HT	: Hipertansiyon
IC	: İnspiratuar Kapasite
IL-8	: İnterlökin-8
IPF	: İnterstisyel Pulmoner Fibrozis
LLN	: Düşük Alt Limit/Normal
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMFR	: Maximum Mid Expiratory Flow Rate

NAT	: Nükleik Asit Testi
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
OEHb	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
OEHK	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PFR	: Peak Flow Rate
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PLT	: Platelet
RDW	: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
RES	: Retiküloendotelial Sistem
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TGF-β1	: Transforming Growth Factor- β 1
TIF	: Uluslararası Talasemi Federasyonu
Tİ	: Talasemi Intermedia
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TM β	: Talasemi Majör
TÖ	: Transfüzyon Öncesi
TS	: Transfüzyon Sonrası
TV	: Tidal Volüm
TVP	: Tüm Vücut Pletismografisi
UHK	: Ulusal Hemoglobinopati Konseyi
VC	: Yavaş Vital Kapasite
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gamma
δ	: Delta
ϵ	: Epsilon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Türkiye’de farklı illerden bildirilmiş beta talasemi taşıyıcı sıklıkları...	5
Tablo 2.2. Talasemi majör ve intermedia arasındaki ayırt edici özellikler	10
Tablo 2.3. Kalp ve karaciğerde T2*MR demir birikimi sınır değerleri.....	16
Tablo 2.4. Demir şelatörlerinin özellikleri.....	23
Tablo 2.5. Obstrüktif ve restrikt akciğer hastalıkları arasındaki farklar.....	36
Tablo 5.1. Hastaların demografik özellikleri.....	46
Tablo 5.2. Splenektomi durumuna göre transfüzyon öncesi ve sonrası Hgb, Plt düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 5.3. Transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan DLCOölçümlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 5.4. DLCO sonuçlarının transfüzyon öncesi ve sonrası dağılımı.....	51
Tablo 5.5. Transfüzyon öncesi ve sonrası yapılan pletismografi sonuçlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 5.6. Transfüzyon öncesi ve sonrası spirometri sonuçlarının karşılaştırılması.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Talaseminin dünyadaki dağılımı.....	4
Şekil 2.2. Talasemi Majör Patofizyolojisi.....	7
Şekil 2.3. Talasemi Majör’de periferik yayma görünümü.....	13
Şekil 2.4. Talasemi Majör’de Kİ aspirasyon yaymasında eritroid hiperplazi	13
Şekil 2.5. Yan grafide “hair on end “ işareti.....	17
Şekil.2.6. Akciğer hacimleri ve kapasiteleri.....	25
Şekil 2.7. Tüm vücut pletismografi (TVP) cihazı.....	29
Şekil 3.1. Çalışmanın yürütülme aşamaları.....	42
Şekil 3.2. Amerikan Toraks Derneği’nce önerilen değerlendirme algoritması.....	43
Şekil 5.1. Kullanılan şelatör türüne göre hastaların dağılımı.....	49
Şekil 5.2. Hastaların karaciğer ve kalplerinde demir birikim düzeyleri.....	49
Şekil 5.3. Transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan Pletismografi sonuçlarının dağılımı.....	53
Şekil 5.4. Spirometri sonuçlarının transfüzyon öncesi ve sonrası dağılımları.....	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezi sonucu kısmi ya da tamamen normal hemoglobinin sentezinin azalmasının yol açtığı bir grup heterojen otozomal resesif geçişli hereditör hematolojik hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere farklı talasemiler olarak adlandırılmaktadır ⁽¹⁾.

Talasemi majör, hem tüm dünya hem de ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur ⁽²⁾. Hastalığın sıklığı akraba evliliği ile artmaktadır. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde yapılan çalışmalarda Beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 olarak saptanmıştır.

Bu hastalıkta anormal hemoglobin sentezine bağlı gelişen anemi sonucu inefektif eritropoez olur, dokulara oksijen iletimi azalır ve vücutta demir yükü artar. Anormal eritrosit hücreleri dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığından, kemik iliğinde normoblast yapımı anormal miktarlara ulaşır, ancak hastaya bu durumun hiçbir getirisi olmaz (inefektif eritropoez), zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Ayrıca anemik hastalarda ekstramedüller hematopoez uyarıldığından, bu da hepatosplenomegali gelişmesine katkıda bulunur. Anemi eritropoetin yapımını artırır. Kemik iliği mesafesinde genişlemeler olur ve bu genişlemelere bağlı kemik deformiteleri görülür.

Talasemi majör'de son yıllarda giderek önem kazanmış olan ve bu hastalıkta küratif tek tedavi olma özelliğini koruyan işlem kemik iliği transplantasyonu olmasına rağmen son yıllarda en güncel tedavi rejimi düzenli kan transfüzyonları ve uygun demir şelasyonudur. Düzenli kan transfüzyonları ile birlikte kanın oksijen taşıma kapasitesi ve böylece hastalarda sağ kalım arttırılmaktadır, ancak Talasemi majör hastalarında sık kullanılan bu tedavi sonucunda çeşitli organ sistemlerinde ilerleyici demir birikimi olmaktadır. Hastaların sağ kalımı arttıkça, karaciğer, kalp ve pankreasta, daha az oranda da endokrin organlar olmak üzere hemen hemen tüm organlarda demir birikimi artmaktadır.

Talasemi majör hastalarında akciğerde de demir birikimi olduğu bildirilmiştir, ancak bu konu ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır ^(3,4). Akciğerlerdeki demir birikimi akciğer dinamiklerinde değişikliklere yol açmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Bu çalışma Haziran 2016-1 Haziran 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Hematoloji polikliniğinde Talasemi majör tanısı ile düzenli takip edilen (her 3-4 haftada bir düzenli kan transfüzyonu alan) 9-18 yaş grubundaki hastalar arasından çalışmaya alınma kriterleri uygun olan 37 vakada, hastaların bazaldeki ve transfüzyon sonrası solunum parametrelerini değerlendirmek amacıyla transfüzyon öncesinde ve sonrasında spirometri testi, pletismografi, CO difüzyon testi, metakolin uyarı testi ve ayrıca eş zamanlı ferritin ve T2-star MR görüntüleme de demir yükünün gösterilmesi ile talasemi majör hastalarında akciğerin dinamik anomalileri, akciğer difüzyon kapasitesindeki değişiklikler ve bunlara etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Talasemi, hemoglobin molekülünü oluşturan globin genlerinden bir veya daha fazlasının bozukluğu sonucu hemoglobin sentezinin azalması ile karakterize, heterojen, otozomal resesif geçişli bir grup hereditör hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olarak adlandırılmaktadır ⁽¹⁾.

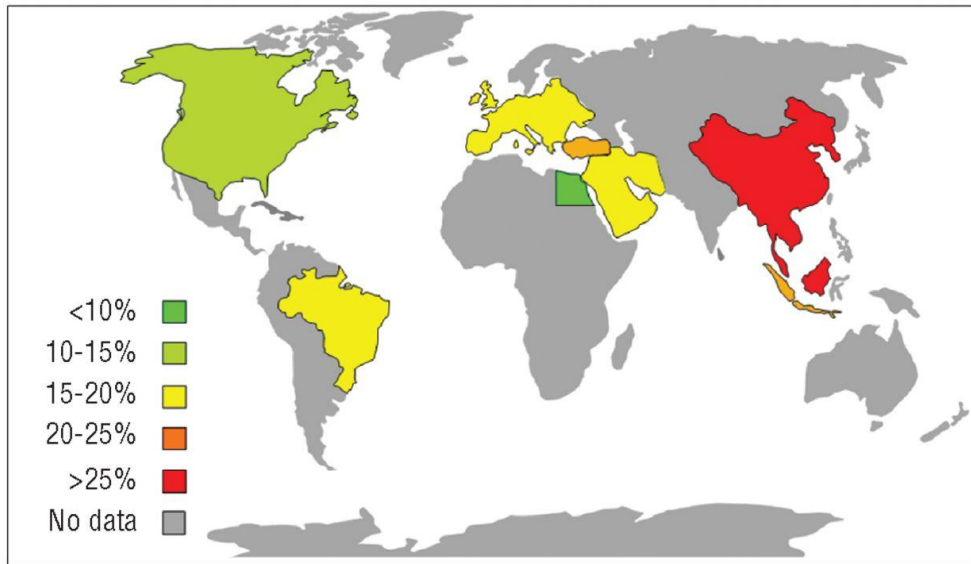
İlk kez 1889 yılında von Jaksch, anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımlamış ve bu klinik duruma “von Jaksch anemisi” adını vermiştir. Daha sonra, 1925 yılında Dr. Thomas Cooley daha önce “von Jaksch anemisi” olarak tanı alan ve anemi, splenomegali, hepatomegali bulguları olan beş çocuk hasta bildirmiş, bu hastalardan dördünde kranial ve fasiyal kemiklerde genişlemeye dikkat çekmiş ve sonrasında hastalık “Cooley anemisi” olarak adlandırılmıştır. Yunan dilinde “deniz” anlamına gelen “thalassa” kelimesinden hareketle ortaya atılan “talasemi” kelimesini ise ilk kez 1932 de Whipple ve Bradford kullanmıştır ^(5,6).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe

Talasemiler Akdeniz ve Güneydoğu Asya’da en sık rastlanılan tek gen bozukluğu olup tüm dünya nüfusunun % 4,8’ini etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Hb bozuklukları dünya genelinde % 5 sıklıkta görülürken, 269 milyon talasemi taşıyıcısı olduğu saptanmıştır ⁽⁶⁾. Talasemi insidansının en yüksek olduğu yer Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya ve Hindistan’ı içine alan bölgedir (Şekil 2.1.). Avrupa’da talasemi insidansı % 1,5’tir. Tarih öncesinden beri sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde talasemi taşıyıcılığının sık olmasının nedeni olarak taşıyıcıların sıtmaya dirençli olması gösterilmektedir ⁽⁵⁾.

Türkiye’de ilk talasemi vakaları 1940 yılında Prof. Dr. S. Tavat ve Prof. Dr. E. Frank tarafından bildirilmiş, BT taşıyıcılığı insidansına yönelik ilk çalışma M. Aksoy ve Lehmann tarafından yapılmış, Akdeniz bölgesinde insidans %0,4 olarak bulunmuştur ⁽⁷⁾. 1971 yılında ise A.Arcasoy ve A. Çavdar ülkemizde BT taşıyıcılığı

sıklığını %2,1 olarak saptanmıştır ⁽⁸⁾. Akdeniz’e kıyısı olan illerimizde ise bu oran çok daha yüksektir ^(8,9,10). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ülkemizde beta talasemi ağırlıklı olarak Akdeniz bölgesinde görülmekte olup en yüksek prevalans Antalya’dadır ⁽¹¹⁾. Ülkemizde evlilik öncesi tanı 41 ilimizde 2003 yılından itibaren yapılsa da, toplum bilincinin yeterince sağlanamaması, sık akraba evliliği ve doğum hızı yüksekliği nedeniyle Türkiye’de beklenenin üzerinde BT’li çocuk doğmaktadır ^(2,12). Tablo 2.1’de Türkiye’de beta talasemi taşıyıcı sıklıkları gösterilmiştir ⁽⁸⁾.



Şekil 2.1. Talaseminin dünyadaki dağılımı ⁽¹³⁾.

2.2. Beta Talasemiler

Beta talasemiler, 11. Kromozomda yer alan beta globin genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. En sık görülen 20 mutasyon tüm mutasyonların yaklaşık % 80’inden fazlasını oluşturur. Alfa talasemilerde delesyonel mutasyonlar görülürken, beta talasemide genellikle nokta mutasyonları ve çerçeve kaymaları (frameshift) şeklinde mutasyonlar görülür ⁽¹⁾. Beta talasemi, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup nadir olarak otozomal dominant kalıtılan β talasemiler de rapor

edilmiştir ⁽¹⁴⁾. Türk toplumunda 30'u geçen mutasyon tanımlanmış olup Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar; IVS-I-110 (% 40) mutasyonudur. Bunu sırayla IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II- 745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir ^(15,16).

Tablo 2.1. Türkiye'de farklı illerden bildirilmiş beta talasemi taşıyıcı sıklıkları ⁽⁸⁾.

İl	B Talasemi taşıyıcı sıklığı
Adana	%3-13
Antakya	%0.8-1.4
Antalya	%2-13.7
İzmir	%2.1-4.9
Mersin	%1.7-2.4
Van	%2.6
Muğla	%3.8

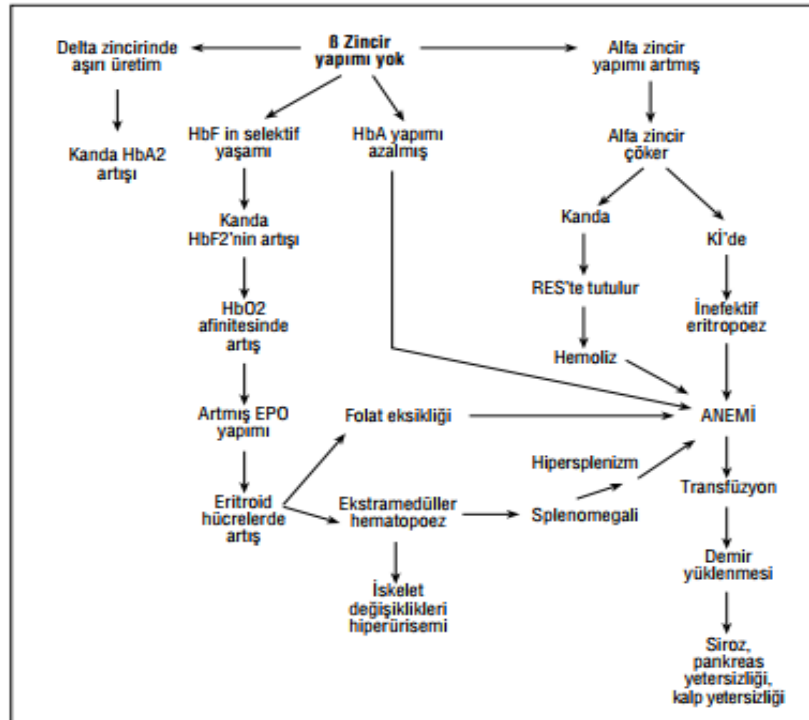
Hastalarda β^0 ya da β^+ mutasyonlar olmak üzere kliniği değiştiren iki farklı mutasyon grubu vardır ⁽¹⁾. β globin zincir sentezinin hiç olmadığı gruba β^0 , az miktarda da olsa β globin zinciri sentezinin olduğu mutasyonlara ise β^+ mutasyonlar denilir, ancak, hastaların klinik şiddetini belirleyen tek etken β globin miktarı olmayıp, α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik asıl belirleyici olmaktadır. Zincir miktarına bakıldığında normalde 1 civarı olan α/β oranı ne kadar bozulursa kliniğin o kadar ağır olduğu bilinmektedir. Homozigot veya heterozigot β talasemi hastalarında ek olarak α globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder ⁽¹⁾.

2.2.1. Beta Talasemide Patogenez

Beta talasemi majorlu (B-TM) hastalarda β globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak yokluğu (β^0) veya azlığına (β^+) bağlı olarak ve eritrosit prekürsörlerde α globin zincir fazlalığı ve α/β zincir oranında

denge­siz­liğe yol a­çarak ağır anemi ve inefektif eritropoez ile karakterize bir klinik tabloya neden olmaktadır ^(1,17). Eritrositlerde α globin zincir fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, buna bağlı olarak eritrositlerde hemoliz ve eritroid prekürsörlerde α globin fazlalığına bağlı olarak da kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu hemolitik anemi görölmektedir (Şekil 2.2). B-TM patogene­zinde en önemli belirleyiciler α -globin zincir fazlalığına bağlı olarak gelişen anemi ve inefektif eritropoez, buna bağlı gelişen kemik iliğı genişlemesi, iskelet deformite­leri ve artmış gastrointestinal demir emilimidir. α/β globin zincirlerindeki denge­siz­liğin derecesi mutasyon tipine göre değişiklik göstermektedir. B-TM’de günümüze kadar 200’den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğı gen içi nokta mutasyonlardır. Hastaların klinik seyrinde morbidite ve mortaliteye etki eden bir diğ­er önemli etken ise anemi nedeniyle hastaların almakta oldukları yoğun transfüzyon tedavilerinin yol a­çtığı demir birikimi ve buna bağlı gelişen organ hasarları ve yetmezlikleridir ^(1,18). Demirin redoks reaksiyonlarını katalize edebilme özelliğı toksisitesinin başlıca nedenidir. Normal hücre­sel reaksiyonlar sonucu oluş­an reaktif oksijen ara ürünleri olan superoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), organizmanın bunları uzaklaştırma kapasitesinin üzerinde oluştuğunda oksidatif stress oluşturmaktadır. Oksijen ara ürünleri demire bağımlı Fenton reaksiyonu ile hücre­sel zedelenme yapan serbest oksijen radikallerine dönüşebilmektedir ⁽¹⁾. Hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) DNA ve protein gibi makromoleküllere zarar verebileceğı gibi, hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da artırır. Hücreiçi yapılar ve özellikle lizozomlar bu çeşit peroksidasyona çok duyarlı olduğundan böylesi bir hücre zedelenmesi lizozom membranının da zarar görmesi sonucu hücre ölümü ile sonuçlanır. Tüm bu reaksiyonlar ve hücre zedelenmesi demirin aşırı birikimi ile giden tüm klinik durumlarda daha fazla olarak görülür ve bu da aşırı demir birikiminde görülen doku zedelenmesi ve buna bağlı organ yetmezliklerinin başlıca nedenidir. Normalde hücre membranında demir bulunmazken demir fazlalığı ile giden durumlarda eritrosit membranındaki demir, hem proteini, ferritin ve denature hemoglobin ile membran proteini band 3 aracılığı ile hemikrom adı verilen bir kompleks oluşturur. Bu şekilde membrana bağlı demir, daha fazla hücre zedelenmesi ve membran peroksidasyon yolu ile eritrositlerin harabiyetine neden olur. Demirin tüm bu zararlı etkileri ancak bir proteine bağlanmadan serbest halde bulunması

durumunda oluşur. Demir serbest halde değil proteinlere bağlı olarak bulunduğu durumda oksijen radikallerinin oluşması engellenmektedir ⁽¹⁾. B-talasemi majörde hem intestinal aşırı demir absorpsiyonuna, hem de transfüzyonlara bağlı olarak aşırı demir yükü oluşmaktadır. Bu durumda kanda demiri taşıyan protein olan transferrin, tamamen doyumluğa erişir ve transferine bağlanmayan demir (non transferin bound iron-NTBI) zayıf olarak albumin, sitrat, amino asit ya da diğer küçük moleküllere bağlanır ve transferrine bağlı olan demirden farklı davranışlar gösterir. Karaciğer, endokrin organlar, böbrek ve kalp dokusu gibi hematopoetik olmayan dokuların NTBI'ya afiniteleri vardır. Çalışmalar göstermiştir ki aşırı demir birikiminde NTBI aracılığıyla demir ilk olarak karaciğer ve pankreasta birikmeye başlamaktadır. NTBI hücreler için yüksek düzeyde toksiktir. Plazmada NTBI varlığı Fenton reaksiyonu ile serbest hidroksi radikallerin oluşmasına neden olur. Özellikle kalp hücreleri NTBI'nın yaratabileceği zedelenmeye karşı duyarlıdır. Bu nedenle B-TM'li hastalarda aşırı demir birikiminde NTBI'nın şelasyonla uzaklaştırılması son derece önemlidir ⁽¹⁾.



Şekil 2.2. Talasemi Majör Patofizyolojisi⁽¹⁹⁾.

2.2.2. Beta Talasemi Sınıflaması

1. β talasemi

- Sessiz β talasemi taşıyıcılığı
- β talasemi taşıyıcılığı
- β talasemi intermedia
- β talasemi majör

2. Beta talasemiye eşlik eden anomal hemoglobinler

- Hb S/ β talasemi
- Hb E/ β talasemi
- Hb C/ β talasemi

3. Herediter persistan fetal Hb ve β talasemi

4. Otozomal dominant β talasemi

Sessiz β talasemi taşıyıcılığı: Tipik olarak HbA2 düzeyi normaldir (% 2-3,5). Kırmızı küre indeksleri sıklıkla normal izlenen bu hastalarda, hafif mikrositoz bulunabilir ^(1,16). Altta yatan moleküler bozukluk, bu hastalarda β globin sentezinde hafif bir azalma ile sonuçlanabilir. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promoter ve +1 cap site Inr bölge mutasyonları gösterilebilir ⁽¹⁾.

β talasemi taşıyıcılığı: β globin genlerinden biri mutasyona uğramıştır. Tipik olarak hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyi artmıştır (% 3,5-8) ⁽¹⁴⁾.

Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşerek, β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde ise HbA2 yüksek bulunabilir ⁽¹⁾.

Beta talasemi taşıyıcılarında hafif anemi vardır, MCV <80 fl, MCH <27 pg, RDW ise normaldir. Periferik kan yaymalarında hipokromi, mikrositoz, bazofilik

noktalanma, “target” hücreleri görülebilir. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir. β talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir.

Ayrıca β talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz varken, demir eksikliği anemisinde yapım eksikliği nedeniyle kırmızı küre düşüktür. Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) sıklıkla talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliğinde artmıştır. Ancak RDW talasemi taşıyıcılarında da artabileceğinden güvenilir bir ayırıcı değildir⁽¹⁷⁾.

Talasemi intermedia: Hemoglobin değerleri 6-10 gr/dl düzeyindedir. Hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW’de artış görülür. Hemoglobin elektroforezinde: HbA düşük (% 10-20), HbF yüksektir (% 70-80)⁽¹⁷⁾.

Bu hastalarda altta yatan moleküler defekt $\beta +$ veya sessiz β talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot beraberliğidir^(1,16). Talasemi intermedia hastalarının kliniği heterojendir. Genellikle transfüzyon gereksinimi olmayan orta düzeyde anemi görülür. Erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik de olabilirler⁽²⁰⁾. Kliniği daha ağır seyreden hastalar ise 2-6 yaş arasında⁽¹⁷⁾ tanı alırlar ve aralıklı kan transfüzyonu ihtiyacı olabilir. Bazı hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı görülebilir⁽²¹⁾. İnefektif eritropoeze bağlı splenomegali, artmış demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları, artmış eritropoetik aktiviteye bağlı kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği, doku oksijenizasyonunda azalma ve doku fragilitesindeki artışa bağlı olarak bacak ülserleri görülebilir. Ayrıca kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, ürik asit artışına bağlı ürik asit nefropatisi klinik tabloya eşlik edebilir^(20,21). Bu hastalar büyüme gelişme geriliği, kemik değişiklikleri ve splenomegali açısından takip edilmelidir. Gerekğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanır. Talasemi intermedialı hastalarda kan transfüzyonu uygulanmasa bile artmış intestinal demir emilimine bağlı demir birikimi görülebilir. Bu hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MRG ile izlemi ve demir birikiminin bu hastalar için belirlenmiş olan eşik değerlerin üstüne çıkması halinde şelasyon tedavisinin başlanması yönünde veriler bulunmaktadır⁽²²⁾. Bu hastalarda kan transfüzyon

ihtiyacının azaltılması amacıyla splenektomi düşünülebilir ,ancak splenektomiye bağlı gelişebilecek artmış enfeksiyon riski ve portal hipertansiyon, bunlara bağlı yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle mümkün olduğunca ertelenmelidir (23) .

Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları ⁽²¹⁾ :

1. Büyüme ve gelişme geriliği
2. Yüz kemiklerinde değişiklikler
3. Hipersplenizm
4. Ekstramedüller hematopoez
5. Bacakta ülserler
6. Patolojik kırıklar
7. Kardiyak komplikasyonlar
8. Pulmoner hipertansiyon
9. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri
10. Egzersiz kapasitesinde azalma

Tablo 2.2. Talasemi majör ve intermedia arasındaki ayırt edici özellikler.

	Talasemi majör	Talasemi intermedia
Tanı yaşı (yıl)	<2	>2
Hb (gr/dL)	<7	>7
HSM/SM	ağır	Hafif-orta
HbF (%)	>50	10-50
HbA2 (%)	<4	>4
Ebeveynler	Her ikisinde de HbA2 yüksek β-Talasemi	Biri veya her ikisi atipik taşıyıcı *Yüksek HbF β-Talasemi *Sınırdaki yüksek HbA2
Mutasyon Tipi	Ağır	Hafif/sessiz

Beta talasemiye eşlik eden anormal hemoglobinler: Ülkemizde en sık anormal hemoglobin- β talasemi birliktelikleri, S/ β , D/ β , E/ β ve C/ β şeklindedir. Bunların içinde klinik olarak önemli olanlar sıklıkla S/ β ve E/ β talasemilerdir ^(9,24).

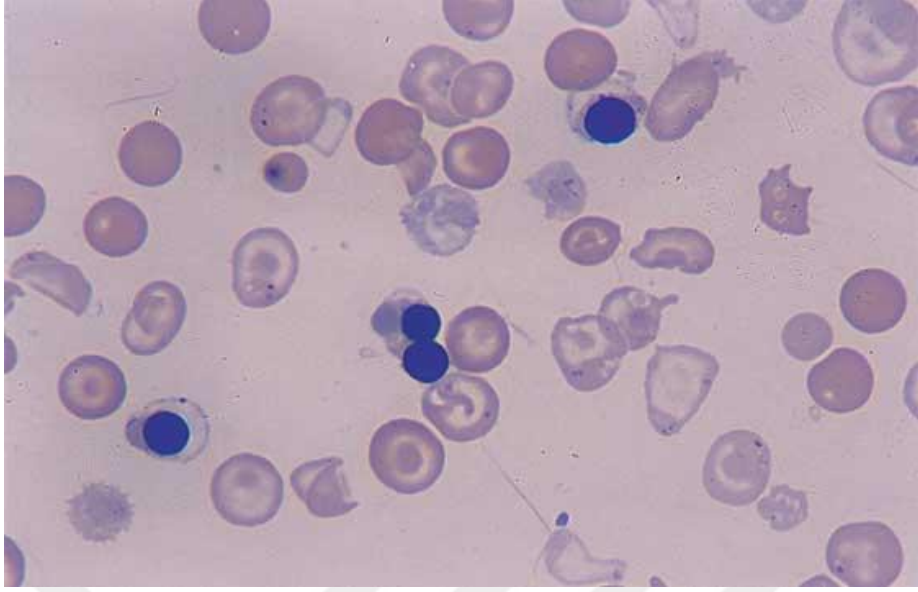
Hereditör persistan fetal Hb ve β talasemi: Hemoglobin F yüksekliği ile karakterizedir. HBG1 ve HBG2 genlerinde nokta mutasyon veya β globin geninde delesyonlar sonucu oluşmaktadır ⁽¹⁾.

Otozomal dominant β talasemi: Hastalar sıklıkla talasemi intermedia kliniğine sahiptir. Hafif veya orta derece anemi görülen bu hastaların periferik yaymasında belirgin hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma görülür. Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde inklüzyon cisimcikleri saptanır. Mutasyonların çoğu de-novo mutasyon şeklinde olduğundan ebeveynlerin her ikisinin de normal olması bu tanıyı ekarte ettirmez ⁽¹⁴⁾.

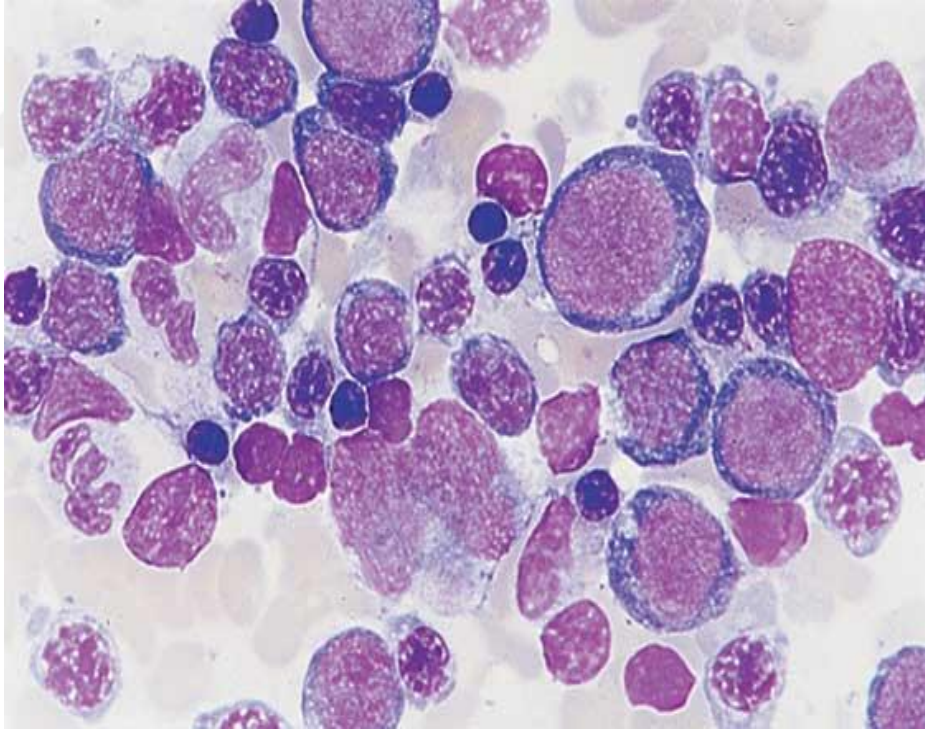
2.2.3. Beta Talasemi Majör'de (Cooley Anemisi) Klinik Bulgular

Beta talaseminin temel formu olan TM, β -globin sentezinin olmaması sonucu gerçekleşmektedir. Normalde yaşamın erken dönemlerinde β -globin zincirleri Hb F yapısındaki γ zincirlerinin yerini alır ve erişkin tipte HbA üretimi olur. β globinin yeterince üretilmemesine bağlı olarak TM bulguları Hb F üretiminin azaldığı 6 ay-1 yaş arasında bulgu vermektedir. Cao ve arkadaşlarının ⁽²⁵⁾. 1988 yılında yaptıkları çalışmada transfüzyona bağımlı TM hastalarının 8.4 $\pm$ 9.1 aylıkken, transfüzyona bağımlı olmayan grubun ise 17.4 $\pm$ 11.8 aylıkken bulgu verdiklerini saptamıştır. Bazı TM hastaları ise 1 yaşından sonra bulgu vermektedir. Bu hastaların tanı anında Hb düzeyleri 6-9 gr/dL arasındadır. Başlangıçta bu hastaların tanısının TM mü yoksa Tİ mi olacağı kesin değildir. İzlemlerinde bu hastalarda büyüme geriliği, huzursuzluk gibi belirtilere ek olarak Hb düşüklüğü eklenir ve kan transfüzyonu gereksinimi doğar ve böylece TM tanısı kesinleşir ⁽²⁶⁾. TM hastalarında ilk bulgulardan biri solukluktur. Yalçın ve arkadaşlarının ⁽²⁷⁾ 2007 yaptıkları çalışmada, çeşitli anatomik bölgelerdeki (konjonktiva, palmar bölge ve buccal mukoza) solukluk bulgusunun sensitivitesi araştırılmıştır. Palmar, buccal, konjonktival solukluğun sensitiviteyi sırasıyla %93.2, %80.7, %90.9 olarak bulunmuştur. Özellikle serum ferritin düzeyi

2500 mcg/L'nin altında olan hastalarda palmar ve buccal solukluk ile anemi düzeyi arasında ilişki olduğu bulunmuştur. TM hastalarında hastalığın başında görülebilecek diğer bulgular kilo alamama ve büyüme geriliğidir. Beslenme problemleri, ishal, huzursuzluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, splenomegaliye bağlı karın şişkinliği sık görülen belirti ve bulgulardır. Daha az sıklıkla nedeni bilinmeyen ateş, idrarda pembe veya kahverengi renk değişikliği görülebilir. Eğer bu dönemde tanı konulur ve hasta düzenli kan transfüzyonu programına alınırsa takip eden yıllarda büyüme ve gelişme normal olarak devam edebilir. Ancak yeterince kan transfüzyonu yapılmazsa TM'ye bağlı tipik bulgular ortaya çıkabilir ⁽²⁶⁾. Yeterince kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda deri ve mukozalarda solukluk görülür. Bu hastaların derilerinde kirli kahverengi renk değişikliği olmaktadır. Bu hastalarda artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak hipermetabolik bir durum görülmektedir. Bu duruma bağlı olarak vücuttaki kas ve yağ dokusu azalmıştır. HSM'ye bağlı karın şişliği de görülebilmektedir. Artmış eritroid hiperaktiviteye bağlı kemik değişiklikleri görülebilir. Maksillada hipertrofi, malar çıkıntılarının belirginleşmesi, burun kökünde basıklık, genu valgum gibi iskelet değişiklikleri eşlik edebilmektedir. Kafatasındaki diploik alanın genişlemesini takiben subperiostal kemik dokusunun radial biçimde büyümesine bağlı olarak direkt grafilerde "hair on end" olarak adlandırılan görünüm fark edilebilir. İskelet değişikliklerine bağlı olarak patolojik kırıklar görülebilir. Hipersplenizm bulguları, safra taşları ve bacak ülserleri görülebilecek diğer bulgulardır ⁽²⁶⁾. Erken tanı alıp düzenli kan transfüzyonu programına alınan hastalar 10-11 yaşına kadar asemptomatik kalmaktadır. Bu yaştan sonra klinik durumları ise almakta oldukları şelatör tedavilerin etkinliğine bağlıdır. Şelasyon tedavisi etkin olmayan hastalarda demir birikimine bağlı hepatik, endokrin, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar görülmektedir ⁽²⁶⁾. Hastaların tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit, kırmızı küre sayısı, MCV, MCH, MCHC değerleri düşerken RDW artmaktadır. Hastaların Hb değerleri 3- 7 gr/dL arasında değişir. Splenomegalisi belirgin olan hastalarda hipersplenizme bağlı olarak Hb değerleri daha da fazla düşebilir. Periferik kan yayması incelemesinde; anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve mikrositoz görülebilir (Şekil 2.3). Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde ağır eritroid hiperplazi gözlenmektedir (Şekil 2.4) ⁽²⁸⁾.



Şekil 2.3. Talasemi Majör'de periferik yayma görünümü ⁽²⁹⁾.



Şekil 2.4. Talasemi Majör'de Kİ aspirasyon yaymasında eritroid hiperplazi ⁽²⁹⁾.

2.2.4. Beta Talasemi’de Komplikasyonlar

Kan transfüzyonlarının sonucu olarak gelişen demir birikimine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

Hipersplenizm ve safra taşları

Talasemi majör hastalarında anormal eritrositlerin tutulması ve ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak dalak büyümüşür. Dalakta kanın şekilli elemanlarının tutulmasına nedeni ile aneminin yanı sıra nötropeni, trombositopeni görülebilmektedir. Bu durum kanamaya eğilimi ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Periferik hemolize bağlı safra taşları görülebilir ⁽²⁶⁾.

Trombofili

Talasemili hastalarda trombositoz, endoteliyal inflamasyon ve oksidatif strese bağlı artan trombin üretimi ⁽³⁰⁾ gibi nedenlerle bu hastalarda tromboza eğilim artmaktadır. Pulmoner emboli, mezenterik veya portal tromboz, alt ve üst ekstremitelerde derin ven trombozu hiçbir risk faktörü olmadan görülebilir ⁽³¹⁾.

Kardiyak komplikasyonlar

Talasemide ölümlerin en sık nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyak komplikasyonlar esas olarak kalpte demir depolanması ve artmış kardiyak debiden kaynaklanmaktadır ⁽³²⁾.

Talasemik olgularda, kalp demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Myokardial demir birikimini ölçen non-invazif teknikler, kardiyak demir yükünü belirlemede yardımcı olabilir. Kardiyak T2* MRG, gradient echo görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve valide bir yöntemdir. MRG T2*’ın >20 ms bulunması kalpte normal, 14-20 ms hafif demir birikimini tanımlarken, 10–14 ms değerleri orta ve <10 ms şiddetli demir birikimine işaret etmektedir ^(33,34).

Endokrin Komplikasyonlar

Hipofiz bezindeki gonadotropik hücrelerde demir birikimine bağlı panhipopituitarizm ve bunun sonucu olarak hipogonadotropik hipogonadizm görülebilir. Bu durum gecikmiş puberteye yol açmaktadır. Erkek hastalarda hipogonadotropik ⁽⁵⁾ hipogonadizm fertilitiyi olumsuz etkileyebilir. Yeterli miktarda şelasyon tedavisi almış kadın hastalar spontan veya yardımcı üreme teknikleriyle hamile kalabilirler. Demirin endokrin organlarında birikmesine bağlı olarak, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve diabetes mellitus görülebilir ⁽¹⁶⁾.

İmmün Sistem ve Enfeksiyonlar

Talasemi hastalarında CD8 supressor hücre sayısı artmakta ve CD4/CD8 oranı azalmaktadır. B lenfositlerin sayısı ise artış göstermekte, ancak B hücre diferansiasyonu azalmaktadır. Bunlara ek olarak kompleman aktivitesi azalmaktadır. Bütün bu değişiklikler sonucu enfeksiyonlara yatkınlık artar ⁽³⁵⁾.

Talasemi hastalarındaki demirden zengin ortam bazı bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Yersinia enterocolitica, Klebsiella türleri, Escherichia coli bu tür bakterilere verilebilecek örneklerdir ⁽³⁵⁾. Splenektomi, talasemi tedavisinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Talasemi hastalarında splenektomi sonrası kapsüllü bakterilerin yol açtığı enfeksiyon sıklığında artış olmaktadır ⁽³⁵⁾.

Bütün bu enfeksiyona yatkınlık yaratan durumların yanı sıra talasemi hastaları yaşamları boyunca çok fazla kan ürünü kullanmak durumundadır. Kan yoluyla bulaşan hastalıklar arasında en önemli olanlar ise hepatit C (HCV), hepatit B (HBV) ve HIV virüsleridir ⁽³⁵⁾.

Hepatik komplikasyonlar

Ekstramedüller hematopoez ve hemosiderozise bağlı karaciğerde büyüme görülebilir. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve sirozla sonuçlanır.

Transfüzyon sonucu gelişen viral hepatitler, kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olur. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği

azalmakta, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatosellüler kanser görülme yaşı daha erken yaşlara kaymaktadır ^(1,32).

Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri ile kimyasal ölçümü sağlanabilmektedir. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (R2 MRG); karaciğer demirini doğrulukla ölçen invazif olmayan bir teknik olup, 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan hassas ve invaziv olmayan bir tekniktir. Karaciğer T2* MR'da >6.3 ms normal; 2.8-6.3 ms hafif; 1.4-2.7 ms orta; <1.4 ms ciddi demir birikimine işaret etmektedir ^(33,34) (Tablo 2.3). Ayrıca Super-conducting Quantum Interference Device (SQUID), karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, invazif olmayan bir teknik olsa da çok pahalı ve uygulanması zor bir yöntem olması nedeniyle klinik kullanımı yaygın değildir ⁽³⁶⁾.

Tablo 2.3. Kalp ve karaciğerde T2*MR demir birikimi sınır değerleri.

	Ciddi	Orta	Hafif	Normal
Kalp	<10 ms	10-14 ms	14- 20 ms	> 20 ms
Karaciğer	<1.4 ms	1.4-2.7 ms	2.8- 6.3 ms	>6.3 ms

İskelet değişiklikleri

Kemik problemlerinin başlıca nedeni kemik iliğindeki eritroid genişlemedir. Düzenli transfüzyon alan hastalarda normal aralıkta hemoglobin değerlerinin sağlanabilmesi ile eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir ⁽³⁷⁾.

Radyolojik olarak uzun kemiklerde kortekste incelme ve meduller kavitede genişleme görülür, kafatasında diploe boşluklarında genişleme ve trabekülalarda vertikal düzenlenme olur ve grafilerde saç gibi görülebilir ("hair on end" işareti). (Şekil 2.5). Ayrıca maksiler sinuslerin havalanamaması ve maksillada ileri derecede

genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması orbitaların ayırık olması hastalara klasik “talasemik yüz görünümünü” verir.



Şekil 2.5. Yan grafide “hair on end “ işareti.

Solunum sistemi bulguları

Birçok çalışmada akciğerlerin de talasemi majörde etkilenen organlardan biri olduğu bildirilmiştir ^(3,38-45). Ancak bu etkilenmenin patogenezi hakkında literatürdeki bilgiler birbiri ile çelişmektedir. Landing ve arkadaşlarının ⁽³⁹⁾ 1987 yılında yaptıkları çalışmada talasemi major hastalarının bazılarında pulmoner hemosideroz, alveolar septa ve kan damarlarında demir birikimi olduğunu ve bu bulguların restriktif akciğer hastalığına neden olabileceğini öne sürmüştür. Ancak Grisarü ve arkadaşlarının ⁽⁴⁰⁾, altı vakanın otopsi incelemesinde sadece bir hastada artmış hemosiderin birikimi olduğunu göstermiştir. Cooper ve arkadaşlarının ⁽⁴¹⁾ sekiz hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hiçbir hastanın akciğer incelemesinde fibrozis görülmemiştir .

Bunun yanı sıra TM’de akciğer dinamikleri hakkında bilgiler de birbirinden farklıdır. Piatti ve arkadaşlarının ⁽⁴⁵⁾ 1999’da yaptıkları çalışmada yaşları 18-27 arasında değişen 9 erkek ve 10 kadın TM’lü hastada ve yaşları 18-44 arasında

değişen altı erkek ve yedi kadın Tİ'li hastaya planlanan kan transfüzyonundan 24 saat önce solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılmıştır. 19 TM'li hastanın 12'sinde ve 13 Tİ'li hastanın altısında total akciğer kapasitesi azalmış bulunmuştur. Total akciğer kapasitesi ile serum ferritin ve kümülatif desferrioksamin dozu arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmanın sonucunda en sık rastlanan değişikliğin restriktif olduğu belirtilmiştir.

Akciğer dinamikleri ile ilgili bazı çalışmalarda da TM hastalarındaki temel değişikliğin küçük hava yollarında obstrüksiyon olduğu öne sürülmüştür^(40,41). Keens ve arkadaşlarının⁽⁴³⁾ 1980 yılında 12 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 11'inde obstrüktif değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu durumun distal hava yolları tutulumuna bağlı olarak hava hapsi gelişmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Geçirilmiş solunum yolu hastalığının olmasının talasemili hastalarda akciğer fonksiyonlarını etkileyen bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Santamaria ve ark.⁽³⁾'nin bir çalışmasında 4'ü kız, 8'i erkek 12 hasta değerlendirilmiş ve bu hastalara transfüzyondan önce ve transfüzyondan 24 saat sonra spirometrik test yapılmıştır. Hastalar, hava yolu obstrüksiyon öyküsü olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır. Daha önceden hava yolu obstrüksiyon öyküsü olan hastaların akım hızlarının düşük olduğu ve transfüzyon sonrası bu hızların daha da düştüğü görülmüştür. Öyküsünde 22 böyle bir özellik olmayan hastaların akım hızlarında ise herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir

Bunun yanında yapılan difüzyon çalışmalarında temel bozukluğun alveolokapiller düzeyde olduğu ve bu hastalarda difüzyon azlığı görülebileceği öne sürülmüştür. 2002 yılında Li ve ark.⁽³⁸⁾'nin yaptıkları bir çalışmaya medyan yaşı 14,2 olan 16 erkek ve 13 kız β -TM hastası katılmıştır. Hastaların %55'inin spirometrisinin normal olmasına karşın, diğer hastaların çoğunda (%34) difüzyon bozukluğu saptanmıştır.

Sonuç olarak talasemili hastalarda cinsiyet, yaş, transfüzyon süresi, geçirilmiş solunum yolu ile ilgili hastalık öyküsü olması, akciğerlerde demir birikimi gibi faktörlerin akciğer fonksiyonlarında bozukluğa sebep olacağı öngörülmüştür.

2.2.5. Tanı

β -talasemi majör ve taşıyıcılarının belirlenmesinde tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi (“high pressure liquid chromatography” -HPLC) kullanılmaktadır. HPLC hızlı bir metod olup pek çok merkezde tercih edilmektedir.

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Transfüzyon

Hayatın ilk 10 yılında büyümenin normal olarak devam etmesi transfüzyon rejiminin yeterli olduğuna işaret eder. Buna göre transfüzyonun amacı transfüzyon öncesi Hemoglobin değerinin 9-9.5 gr/dL üzerinde tutulmasıdır. Tipik transfüzyon programları her 3-5 haftada bir 10-15 cc/kg lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit transfüzyonunu içerir. Alloimmünizasyon riskini azaltmak için ABO, C, E ve Kell antijenleri uygunkan transfüzyonuna dikkat edilmelidir. Hastaların transfüzyon sonrası hemoglobin değeri 16 gr/dL’nin üzerine çıkartılmamalıdır ⁽⁴⁶⁾.

Transfüzyonla;

- Büyüme gelişme artırılır,
- Ekstramedüller hematopoez ,yüz ve iskelet deformiteleri azalır,
- Bağırsaktan demir emilimi azalır,
- Dalağa ulaşan α -zincir kalıntıları içeren eritrosit miktarı azaltılarak splenomegali ve hipersplenizm azalır,
- Başta kardiyak olmak üzere komplikasyon gelişimi azalır/gecikir ⁽¹⁾.

Minör kan grubu antijenlerine karşı alloimmünizasyon hastaların %20-30’unda gelişir ^(47,48). Özellikle birden fazla allo-antikor geliştiren hastalar uygun kan bulunmasını zorlaştırarak hayatı tehdit edici sonuçlara neden olabilir. Alloimmunizasyon özellikle 3 yaşından önce transfüzyona başlanan hastalar için daha nadir bir problemdir, ancak daha geç transfüzyon başlanan talasemi intermedialı hastalarda daha sık karşılaşılan bir problemdir.

Transfüzyonlarla viral hastalık bulaşı da B-TM'li hastalar için hayatı tehdit edici bir transfüzyon komplikasyonu olabilir ve B-TM'li hastalar Hepatit B için aşılanmalıdır.

2.2.6.2. Splenektomi

Hipersplenizm bulguları olan masif splenomegalili ağır β -Talasemi hastalarında transfüzyon gereksinimini azaltmak için splenektomi yararlı olabilir ⁽⁴⁹⁾. Ayrıca hipersplenizme bağlı artmış transfüzyon gereksinimi splenektomi ile önlenebilmektedir ⁽⁵⁰⁾. Transfüze edilen eritrosit hacmi 200-250 ml/kg/yıl'ın üzerine çıktığında splenektominin demir yükünü azaltmada yararlı olabileceğine dair veriler bulunmaktadır ^(51,52).

Splenektomi nedeniyle görülebilecek komplikasyonlar akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde de görülebilecek *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Nisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarıdır ⁽¹⁾. Splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması dalağın aynı zamanda bağışıklık sistemi için de önemli bir organ olması nedeniyle görülebilecek enfeksiyon risklerini azaltır ^(1,53,54). Splenektomi sonrası hastalarda lökositoz ve trombositoz görülebilir. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur, bu nedenle splenektomi endikasyonu konulurken seçici davranılmalıdır ⁽¹⁾.

2.2.6.3. Şelasyon

Transfüzyon alan hastalarda görülebilecek en önemli komplikasyon transfüzyona bağlı gelişen progresif demir birikimidir. Yeterli şelasyon almayan hastalarda demir birikimine bağlı kardiak problemler hastaların hayatlarının ikinci dekadında kaybedilmesine neden olur.

Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12 -15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlanır. İdeal demir şelatörü; Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi, demirin geri salınımına izin vermeyen, negatif demir dengesini sağlayan, sadece aşırı demiri uzaklaştıran, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmeyen, toksik olmayan, yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi, kullanımı kolay demir şelatörüdür ^(55,56).

Deferoksamin (DFO): Demire yüksek afinitesi olan heksavalan bir hidroksilamindir. Demire 1:1 oranında bağlanır. DFO hücrelerin içine girer, demiri bağlar. DFO hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatör olduğundan oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlıdır. Standart uygulama şekli subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla. İdrarla ve feçes yolu ile atılır. Genellikle subkutan olarak 30-40 mg/kg, 8-12 saat ve en az haftanın 5-6 günü uygulanır. Periyodik olarak intravenöz yoldan kullanımı ile daha yüksek dozlarda DFO uygulanabilmektedir (6-10 g/gün). Vitamin C demir depolarını mobilize ederek DFO ile demir atılımını artırır. C vitamini bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg peroral alınır. Ancak, DFO infüzyonundan bağımsız C vitamini kullanılmasından kaçınılmalıdır, çünkü, mobilize olan demir serbest radikal reaksiyonu yaratarak zararlı olabilir ⁽⁵⁵⁾.

DFO tedavisine bağlı olarak hastalarda genellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı ve/veya tinnitus görülebilir. Bu durum sıklıkla geri dönüşümsüz olup, semptomlar 25 düzelinceye kadar DFO tedavisi kesilmelidir. DFO kullanan hastalarda gece ve renk körlüğünün eşlik ettiği progresif görme kaybı da bildirilmiştir. Ayrıca Yersinia enterocolitica vb. diğer patojenlere bağlı enfeksiyon, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu da görülebilir ⁽⁵⁷⁾.

DFO kullanımı B-TM olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler tanımlanmıştır ⁽⁵⁵⁾. Büyüme tamamlanıncaya kadar DFO dozu 40 mg/kg/g'ü aşmamalıdır ⁽⁵⁸⁾.

Deferipron (DFP): Deferipron iki dişli (bidentate) bir demir şelatörüdür. En önemli avantajı oral yolla alınabilmesidir. Lipofilik bir molekül olduğundan hücre içine girişi oldukça iyidir. DFO ile kombine tedavi şeklinde kullanılabilir.

75-100 mg/kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla), ana öğünlerle, bol su ile alınması ve hergün kullanılması önerilir. DFP'nun 75 mg/kg/gün dozda başlanması önerilmektedir. Bu dozların demir yükünü kontrol altına almada yetersiz bulunması halinde doz 100 mg/kg/g'e yükseltilebilir. DFP yüksek dozlarında (100 mg/kg), tolerabilite ve yan etki açısından standart doz (75 mg/kg) uygulamadan farklı bulunmamıştır⁽⁵⁹⁾.

En sık yan etkisi bulantı ve kusmadır. En ciddi yan etkisi ise agranülositozdur. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, artralji ya da artrit görülebilir⁽⁵⁵⁾.

Deferasiroks (DFX): Deferasiroks tridentat (üç dişli) bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül DFX gerekmektedir. Oral alımından sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar. Günde tek doz oral olarak kullanımı ile şelasyon etkinliği 24 saat sürdürülebilir. Karaciğerdeki, retiküloendotelyal sistemdeki ve kardiyak demiri mobilize eder. Serum kreatinin düzeyinde artış, mide barsak sistemi bulguları, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ciltte döküntü ve lens opasitesi ve işitme kaybı gibi yan etkileri vardır⁽⁵⁵⁾.

Tablo 2.4'te Demir şelatör ilaçlarının özellikleri özetlenmiştir⁽⁴⁶⁾.

Tablo 2.4. Demir şelatörlerinin özellikleri.

Özellik	Deferoksamin	Deferipron	Deferasiroks
Şelatör:demir bağlama oranı	1:1	3:1	2:1
Uygulama yolu	sc ya da iv	oral	oral
Doz	25-50 mg/kg/g	75-99 mg/kg/g	20-40 mg/kg/g
Kullanım şekli	8-24 sa inf ya da 5-7 gün/haftada	3 kez/gün	günde tek doz
Atılım	İdrar/feçes	idrar	feçes
Yan etkiler	*Lokal reaksiyon:şişlik,döküntü *Oftalmolojik:katarakt, görme alanında azalma *İşitme bozukluğu *Kemik anomalileri *Pulmoner,alerjik, nöolojik etkiler	*Gastrointestinal rahatsızlık *Transaminazlarda artış *Agranülositoz/nötropeni *Artralji	*Gastrointestinal rahatsızlık *Transaminazlarda artış *Karaciğer yetmezliği *Gastrointestinal kanama *Serum kreatininde artış *Proteinüri *döküntü

2.2.6.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopetik kök hücre nakli talasemi majorlü hastalar için günümüzdeki tek küratif tedavi seçeneğidir. Kök hücre naklinde temel amaç inefektif talasemik eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiye ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir ⁽⁶⁰⁾.

HLA tam uygun kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapılırsa sonuçlar yüz güldürücüdür. Başarı oranı %58-91 arasında bildirilmektedir ⁽⁶¹⁾. Transplantasyon sonrası dönemde hastanın demir yükü düzenli olarak takip edilmelidir. Transplantasyon sonrası dönemde artık hasta düzenli transfüzyon almamasına rağmen, doku demiri yüksek kalmaya devam etmekte ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu olgularda şelasyon ya da flebotomi düşünülmelidir ⁽⁶²⁾.

2.2.6.5. Diğer Tedaviler

Vitamin E: Transfüzyon programında olan β -TM'li hastalarda vitamin E eksikliği sık görülen bir bulgudur ve hemolize katkıda bulunabilir. Alfa-tokoferol bir antioksidan olup, membran lipidlerini aşırı demir varlığı nedeniyle oluşan serbest radikallere karşı korur. Demir yükü olan hastalara vitamin E verilmesi, hücreleri demir toksisitesinden korumada etkili olabilir. Klinik kullanımı mevcut olsa da etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur ⁽¹⁾.

Folik asit: Talasemi majorlu hastalarda folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sık görülür. Folik asit eksikliğinin nedeni diyetle yetersiz alım, azalmış intestinal absorpsiyon ya da kemik iliği hiperaktivitesine bağlı artmış gereksinim olabilir. Bu hastalar 1 mg/gün folik asit desteğinden yarar görebilir ⁽¹⁾.

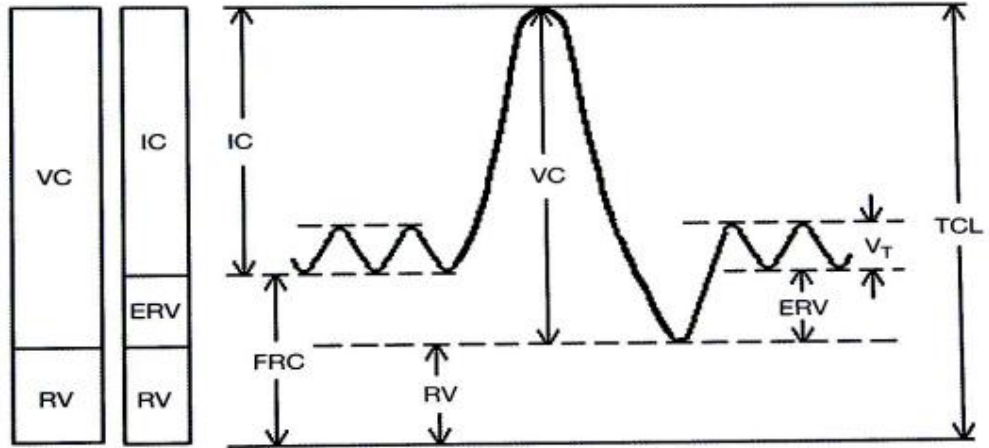
Hidroksiüre: Talasemi tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç hidroksiüredir. Beta talasemide ortamda fazla olan α zincirler γ zincirleri ile birleşerek HbF oluştururlar. Hidroksiüre kemik iliğinde HbF üretimini artırarak ortamdaki α zincirlerinin uzaklaşmasını sağlamaktadır. Bu durumda α zincirler HbF yapısına katılırlar ve eritrosit membranının stabilitesi sağlanmış olur. Ansari ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hidroksiüre verilen 20 hastanın tamamında transfüzyon gereksiniminin azaldığı ve transfüzyonlar arasındaki sürenin uzadığı gösterilmiştir ⁽⁶³⁾.

2.2.3.6. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri tanı ve tedavide sık kullanılan, ancak standardizasyonu ve uygulanması açısından dikkat gerektiren testlerdir. Ölçümlerin ve dolayısıyla yorumların doğruluğu için solunum fonksiyon testlerinin standardizasyonuna yönelik rehberlerin kullanımı büyük önem taşır. Bu rehberlerden en sık Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından hazırlanmış rehberler kullanılmaktadır ^(64,65).

A. Durağan akciğer hacimleri ve kapasiteleri

Dört akciğer hacmi ve dört akciğer kapasitesinden oluşur (Şekil 2.6). Akciğer kapasitesi iki veya daha fazla akciğer hacmini içerir.



Şekil.2.6. Akciğer hacimleri ve kapasiteleri.

$$VC = TV + IRV + ERV$$

$$İK = TV + IRV$$

$$FRK = ERV + RV$$

$$TAK = VC + RV$$

$$TAK = TV + IRV + ERV + RV$$

1. Akciğer hacimleri:

Tidal volüm (TV): Sakin solunum sırasında akciğere giren ve çıkan hava hacmidir (erişkinde yaklaşık 500 ml, çocuklarda 6-8 mL/kg).

Rezidüel volüm (RV): Zorlu ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava hacmidir. Basit spirometreyle ölçülemez, klinik pratikte en sık tüm vücut pletismografisi ile ölçülür. Total akciğer kapasitesinin %25-30'unu oluşturur. Yaklaşık 1 litredir.

İnspiratuar rezerv volüm (IRV): Normal bir inspirasyondan sonra zorlu bir inspirasyonla alınan hava hacmidir. Vital kapasitenin %45-50'sini oluşturur.

Ekspiratuvar rezerv volüm (ERV): Normal bir ekspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkartılan hava hacmidir. Vital kapasitenin %25'idir. Erişkinde yaklaşık 1 litredir.

Zorlu eksiratuvar hacim (FEVT): FVC manevrasının başlangıcından itibaren belirtilen sürede (T) çıkartılan gaz hacmidir. En sık birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) kullanılmaktadır. Aslında akım parametresi olmakla birlikte hacim olarak bildirilir.

FEV1/FVC oranı (Tiffeneau indeksi) ya da FEV1/VC oranı da spirometri değerlendirmelerinde mutlaka hesaplanmalıdır. Normal kişilerde bu oran %80'nin üzerindedir. Obstrüktif hastalıklarda bu oran beklenenden düşüktür, ancak restriktif hastalıklarda oranın normal ya da artmış olması beklenir.

Ekspiryum ortası maksimum akım değeri (FEF25-75): FVC manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25'i ile %75'i arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarındaki akımın göstergesi olduğu kabul edilir.

2. Akciğer kapasiteleri

Vital kapasite (VC): Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla dışarı atılan hava hacmidir. Formüle edilirse $VC=TV + IRV + ERV$ olarak hesaplanabilir. Maksimum inspirasyondan sonra ekspirasyon yavaş ve zorlanmadan yapılırsa buna "yavaşvital kapasite (YVK)", ekspirasyon zorlu yapılırsa

buna “zorlu vital kapasite” (ZVK) denilir. Sağlıklı kişilerde SVC ve FVC eşittir Eğer SVC ve FVC arasında fark varsa, bu hapsedilen hava miktarını gösterir.

İnspiratuvar kapasite (İK): İstirahatte derin ekspirasyonun sonunda yapılan derin bir inspirasyonla akciğerlere alınan hava hacmidir. Bu kapasite $İK = TV + IRV$ formülüyle hesaplanır ve VC'nin % 75'inin oluşturur.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK): Normal bir ekspirasyonun sonunda akciğer ve havayollarında bulunan hava hacmidir. $FRK = ERV + RV$ formülüyle hesaplanır ve TLC'nin %40'ını oluşturur.

Total akciğer kapasitesi (TLC): Maksimum inspirasyon sonunda akciğerde bulunan total hava hacmidir. $TAK = VC + RV$ içerir ve normalde 4.5-6 litre

Zorlu vital kapasite (FVC): Derin bir inspirasyonu takiben yapılan eforlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla akciğerlerden çıkarılabilen gaz hacmidir.

Zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun 1.saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1), FEV1/FVC oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF2575 veya MEFR), zirve ekspiratuvar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuvar hacim (IV) ve ekspiratuvar rezerv hacmi (ERV) mutlak değerleri basit spirometre ile ölçülür ve aynı yaş, boy, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı çocuk verilerinden elde edilen referans değerleri ile karşılaştırılarak % değerleri belirlenir.

Ancak FRC, RV ve TLC ölçümleri spirometri ile yapılamaz. FRC ve TLC ölçümünde alveole-kapiller sisteme geçmeyen helyum, nitrojen gibi gazların kullanıldığı testler veya vücut pletismografi yöntemi kullanılır. Bunlardan FRC ve TLC aletle direk ölçülür, RV ise FRC'den ERV çıkartılarak hesaplanır ($RV = FRC - ERV$). FRC ölçümü üç yöntemle yapılır: 1. Çok soluklu nitrojen arınma testi (multiple breath nitrojen washout), 2. Çok soluklu helyum dilüsyon testi, 3. Tüm vücut pletismografisi (TVP).

B. Klinik pratikte kullanılan testler

1. Spirometrik ölçüm: Burun bir mandalla sıkıştırıldıktan sonra kişi spirometreden normal soluk alıp verir. Birkaç normal inspirasyon ve ekspirasyondan

sonra istirahat seviyesinde yani ekspiryum sonunda kişiden alabildiği kadar derin bir nefes alması ve sonrasında aldığı havayı yavaşça ve kesintisiz olarak dışarı vermesi istenir. Bu uygulama ile RV, FRC ve TLC dışındaki hacim ve kapasiteler hesaplanır. Akciğer hacim ve kapasiteleri yaş, boy ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Test sonuçları aynı yaş, boy ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerde önceden hesaplanmış olan beklenen değerler (predikte değerler) ile karşılaştırılır ve bu değerlerin yüzdesi olarak ifade edilir. Beklenen değerin $\geq 80\%$ olması normal kabul edilir.

2. Tüm vücut pletismografisi (TVP)

Tüm vücut pletismografisi (TVP) sabit ısıda basınç ve hacim arasındaki ilişkiye (Boyle kanunu) dayanır. Kapalı bir kabin içerisinde, soluyan kişide akciğer hacimlerindeki değişimler kabin basıncındaki değişimlerle hesaplanır, pahalı bir yöntemdir. Solunum yollarındaki dağılımdan etkilenmez ve toraks boşluğundaki tüm gaz hacminin (solunum yollarıyla bağlantılı olan ve olmayan) ölçülmesini sağlar. En yaygın olarak basınç pletismografi kullanılır (solunum sırasında kabin içerisindeki hacim sabit kalır, basınç ise değişkendir). Hava geçirmeyen bir kabin, akım ölçmek için pnömotakograf, bir hacim transducer'i (V) ve biri ağızda (Pm), diğeri kabin içinde (Pbx) bulunan iki adet basınç transducer'i bulunur. Pnömotakograf ile ağızlık arasında özel bir kapama mekanizması (shutter) vardır. Üç transducer (V, Pm, Pbx) ölçüm ve görüntüleme sistemine bağlıdır. Hasta, kabin içerisinde rahat soluk alıp verirken istirahat seviyesinde (FRC'de) shutter kapatılır ve hastadan bu mekanizmaya karşı kısa kesik solumalar (panting) yapması istenir. Bu hareket, ağız ve kabin basınçlarında değişikliğe neden olur. Her soluk alma çabasında ağız içi basınç düşerken akciğer hacmi artar. TVP kapalı bir sistem olduğu için akciğer hacmindeki artış kabin içi basınç artışına neden olur. Her soluk verme çabası ise akciğer hacminde, dolayısı ile kabin basıncında azalmaya neden olur. Bu soluma ile akciğerde hapsolmuş havanın kompresyonu ve dekompresyonu sağlanır. Daha sonra kapak (valve) açılır ve derin inspiryum yapılarak TLC ölçülür. Hava akımı olmadığından Boyle kanununa dayanarak hacim ve basınç değişikliklerinden hapsolmuş hava hacmi Denge öncesi He volümü = $C1 \times V1$, Denge sonrası He volümü = $C2 (V1 + Vx)$ $C1 \times V1 = C2 \times (V1 + Vx)$, $Vx = V1(C1 - C2) / C2$ hesaplanır.

Genellikle normal ekspiryum bitiminde ölçüldüğü için doğrudan FRC hesaplanır. Boyle kanuna göre aşağıdaki eşitlik oluşur.

$$P \times V = (P + \Delta P) \times (V + \Delta V)$$

P: Akciğerlerde ekspirasyon sonu basıncı (atmosfer basıncı: Patm)

ΔP : Solunum eforu ile oluşan akciğer basınç değişiklikleri

V: Ekspirasyon sonunda akciğerlerdeki hacim

ΔV : Solunum eforu ile akciğerlerde oluşan hacim değişiklikleri

ΔV kabin içindeki basınç değişimi ile hesaplanır (akciğerlerdeki hacim değişikliği kabin içindeki basıncı değiştirdiği için).

ΔP ise , ağız içindeki basınç değişimi ile hesaplanır. Yukarıdaki eşitlikte değerler yerine konarak V yani FRC bulunur.

TVP ile ölçülen akciğer hacim ve kapasiteleri yaş, boy ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Test sonuçları aynı yaş, boy ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerde önceden hesaplanmış olan beklenen değerler (predikte değerler) ile karşılaştırılır ve bu değerlerin yüzdesi olarak ifade edilir. Beklenen değer $\geq$ %80 olması normal kabul edilir.



Şekil 2.7. Tüm vücut pletismografi (TVP) cihazı.

3. Akciğer difüzyon kapasitesi ve CO difüzyon testi

Herhangi bir gazın birim zaman içinde (1 dk), belirli bir basınç (1 mmHg) farkıyla kan-gaz bariyerşnden geçen miktarıdır (ml) ve ml/dk/mmHg ile ifade edilir. Bu geçiş pasiftir ve gazların konsantrasyonundan bağımsızdır. Difüzyon kapasitesi ölçümlerinde standart olarak kullanılan gaz karbonmonoksittir (CO), çünkü CO alveolden eritrosit içine hızla geçer ve eritrosit içindeki hemoglobine afinitesi yüksektir (oksijenden 210 kat daha fazla). CO ve Hb arasındaki sıkı bağ nedeniyle kandaki CO basıncı hiç artmadığından alveolden kana geçişi durduracak bir karşı basınç oluşmaz, bu nedenle CO difüzyonunu sınırlayan tek etken kan-gaz bariyeridir. ATS (American Thoracic Society) difüzyon kapasitesi (DLCO) terimini kullanırken ERS (European Respiratory Society) transfer faktör (TLCO) terimini kullanmaktadır.

CO difüzyon kapasitesi ölçümü için en sık kullanılan yöntem V/Q dengesizliğinden daha az etkilendiği için tek soluk tutma (single-breath) yöntemidir. Test gaz karışımı %0.3 CO, %10 helyum, %21 oksijen ve kalanda nitrojen olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Cins,boy ve yaşa göre beklenenin %81-140 olması normal olarak ifade edilir (DLCO %61-80 hafif; %41-60 orta; <%40 ağır derecede azalma) ⁽⁶⁶⁾.

DLCO ölçümünü etkileyen faktörler:

1.Yaş, boy, vücut yüzey alanı: Yaş arttıkça DLCO azalır. Vücut yüzey alanı, boy ve kas yapısı arttıkça DLCO artar.

2. Akciğer hacmi:Hacim arttıkça DLCO artar.

3. Hemoglobin düzeyi: Hemoglobin azalırsa DLCO azalır. DLCO değeri Hb: 14.6 gr/dL'ye göre standardize edilmiştir, bu nedenle hemoglobindeki değişikliklere göre DLCO'da düzeltme yapılmalıdır.

4. Alveoler PaO₂ ve yükseklik: Alveoler PaO₂ arttıkça DLCO azalır. Yükseklik arttıkça oksijen konsantrasyonu azalacağından DLCO artar.

5. Karboksihemoglobin ve sigara içimi: Karboksihemoglobindeki artış DLCO'yu azaltır. Ağır sigara içicisinde ve mesleki olarak CO'ya maruz kalanlarda DLCO hatalı olarak düşüktür.

6. Pozisyon: DLCO ayakta durur pozisyonundan oturur pozisyona geçince artar; oturur pozisyonundan yatar pozisyona geçince de artar.

7. Alveoler PaCO₂: PaCO₂'deki artış PaO₂'yi azaltarak DLCO'da artışa neden olur.

8. Egzersiz: Egzersizin başlangıcında DLCO artar, daha sonra ise azalır.

9. Gebelik: İlk üç ayda artar daha sonra 26. haftaya kadar düşer ve sonra stabil kalır.

Difüzyon kapasitesini azaltan nedenler :

1.Difüzyon alanını azaltan durumlar (amfizem, akciğer veya lob rezeksiyonu, endobronşiyal lezyona hava yolu tıkanıklığı, pulmoner emboli, anemi)

2. Kan-gaz bariyerinin kalınlaştığı durumlar (İnterstisyel pulmoner fibrozis, sarkoidoz, asbestoz, alveoler proteinozis, hipersensitivite pnömonitisi, histiositosis X, Konjestif kalp yetmezliği, kollagenozlar, ilaca bağlı alveolit veya fibrozis)

3.Diğer (ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, sigara, marihuana)

Difüzyon kapasitesini artıran durumlar :

1. Polisitemi
2. Pulmoner hemoraji
3. Sol-sağ intrakardiyak şant gibi pulmoner kan akımının arttığı durumlar
4. Egzersiz
5. Obezite
6. Astım atağı
7. Supin pozisyon

İzole olarak DLCO'nun azaldığı hastalıklar: Hava akımını etkilemeyen erken dönemde intestisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner vasküler hastalıklar (veno-oklüziv hastalıklar, rekürren pulmoner emboli, vaskülit, primer pulmoner hipertansiyon)

4. Reverzibilite Testi

Reverzibilite testi ile hava yolu obstruksiyonu olan olgularda bronkodilatör bir ajanla (kısa etkili B2 mimetik veya kısa etkili antikolinerjik) obstrüksiyondaki değişim izlenir. Bu test obstrüksiyonun ne kadarının geri döndürülebilir olduğunu gösterir. Astım tanısı koymada, astım-KOAH ayırımında, hastanın o anki en iyi değerini saptamada, tedavi etkinliğini ve prognozu değerlendirmede ve klinik araştırmalarda kullanılır. Reverzibilite için değişik parametreler kullanılmakla birlikte en sık kullanılan FEV1 değeridir. Bunun dışında kullanılan diğer parametreler FVC, FEF25-75, PEF ve SGaw ölçümleridir.

Reverzibilite testi öncesinde bazı ilaçlar kesilmelidir : kısa etkili B2 agonistler ve antikolinerjikler 8 saat önce, uzun etkili B2 agonistler 12 saat önce, yavaş salımlı teofilin 24 saat önce, kromolin sodyum 8-12 saat önce kesilmelidir. İnhaler steroidlerin kesilmesi gerekmez. Test öncesi spirometre veya PEF metre ile bazal FEV1 veya PEF ölçümleri alınır (üç kez yapılan ölçümden en yüksek olanı kabul edilir). Sonra kısa etkili bronkodilatör ilaç inhale ettirilir (B2 agonist olarak 200µg salbutamol veya 500µg terbutalin ; antikolinerjik olarak 40-80µg ipratropium bromür). B2 agonist verilmesinden 15-20 dakika sonra, antikolinerjik verilmesinden ise 30-60 dakika sonra test tekrarlanır. Değişkenlik farklı şekillerde hesaplanabilir:

GOLD 2004 rehberine göre pozitif reverzibilite için ilaç sonrası FEV1'de bazal değere göre %12'lik, mutlak değerde ise 200 ml artış olması gerekir. GINA 2002'ye göre FEV1'de kendiliğinden veya bronkodilatör, anti-enflamatuar sonrası %12'lik artış varsa reverzibilite pozitifdir ^(65,67).

5. Bronş Provokasyon Testleri

Bronş aşırı duyarlılığı (BAD) uyararla karşılaşma sonrasında sağlıklı bireylerdekine göre hava akımı kısıtlanmasında anormal artıştır. BAD'de hava yolu

sınırlanmasına neden olan uyarılar etki mekanizmalarına göre direk uyarılar (asetilkolin, metakolin, histamin, karbakol gibi) ve indirek uyarılar (adenozin, egzersiz, hiper/hipotonik aerosoller, izokapnik hiperventilasyon gibi) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. BAD klinik pratikte bronş provokasyon testleri (BPT) ile değerlendirilir. Çok değişik yöntemler kullanılmakla birlikte en sık olarak kullanılan metakolin BPT'dir. BPT klinik pratikte astım tanısını dışlamada önemlidir (yüksek duyarlılık ve yüksek negatif prediktif değerler nedeniyle), ancak astım tanısı koydurucu değeri düşüktür. Bu nedenle BPT'nin astımda tanı amaçlı kullanımı tipik semptomu olan, ancak değişken hava yolu obstrüksiyonunun başka bir şekilde gösterilemediği olgularla veya kuşkulu öyküsü olanlarda tanının doğrulanmasıyla sınırlanmaktadır. BAD, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, allerjik rinit, kistik fibroz ve bronşektazi varlığında da pozitif olabilir. BPT hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Bronkoprovokasyon testi için kontrendikasyonlar:

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
* Ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV1< beklenenin %50 veya <1 L) *Son üç ay içinde geçirilmiş MI veya serebrovasküler olay *Kontrol edilemeyen HT (sistolik >200 mmHg, diastolik >100 mmHg) *Bilinen arteriyel anevrizmalar *Test ve manevralara uyumsuzluk	*Orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu (FEV1< beklenenin %60 veya <1.5 L) *Gebelik veya emzirme *M. Gravis nedeniyle kolinesteraz kullanımı *Son 2 ay içinde geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu *İlaç tedavisi gerektiren epilepsi varlığı *Spirometre manevrasıyla oluşan hava yolu obstrüksiyonu varlığında

Provokasyon testi için kullanılan yöntemler:

- a- Tidal volümde 2 dakika inhalasyon yöntemi
- b- Dozimetre ile 5 nefes yöntemidir.

Tidal volümde iki dakika soluma yöntemi

Test öncesi bazal FEV1 değeri saptanarak %20'lik düşme için hedeflenen FEV1 hesaplanır. Katlanan konsantrasyonlarda hazırlanan 10 doz en düşük konsantrasyondan başlanarak nebulizatörle inhale edilir. FEV1 nebulizasyon bittikten sonraki 30-90 saniye içinde ölçülmelidir. FEV1'deki düşüş %20'ye ulaşmadığı takdirde bir sonraki konsantrasyondaki solüsyona geçilir.

Dozimetre ile 5 nefes yöntemi

Katlanın konsantrasyonlarda 5 adet doz hazırlanır. Bazal FEV1 değeri saptandıktan sonra en düşük konsantrasyondaki solusyon nebulizatörden yavaş ve derin olarak inhale edilir ve takiben nefes 5 sn tutulur. Beş kez aynı yöntemle nebulizasyondan inhalasyon yaptıktan sonra (5 nefes en fazla iki dakika içinde tamamlanmalı) FEV1 beşinci inhalasyondan sonraki 30-90 sn içinde ölçülür. FEV1'de %20 düşüş sağlayan metakolin konsantrasyonu PC20 olarak ifade edilir. FEV1'de %20 düşüş olan olgularda test sonunda salbutamol inhalasyonu yapılır ve 10 dakika sonra FEV1 tekrar ölçülür. Eğer en yüksek konsantrasyona rağmen FEV1 değerinde %20'lik düşüş olmadı ise PC20 "16mg/ml" olarak rapor edilir.

Bronş aşırı duyarlılığının kategorize edilmesi ⁽⁶⁸⁾:

PC20 (mg/ml)	Yorum
>16	Normal
4.0-16	Sınırdaki bronş aşırı duyarlılığı
1.0-4.0	Hafif bronş aşırı duyarlılığı
<1	Orta-ağır bronş aşırı duyarlılığı

Hastada semptom yok ve PC20 = 1-16mg/ml ise düşünülmesi gerekenler:

- Hafif astım söz konusu ve hasta semptomlarını tanımlayamıyor.
- Hasta bronkospazma yol açan çevresel tetikleyicilerle hiç karşılaşmamıştır.

- Hafif BAD astım dışı viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya sigaraya bağlı olabilir.
- Astım subklinikdir ve zaman içerisinde klinik astıma dönüşecektir.
- Egzersiz veya test sırasında göğüste sıkışma hissi olur ancak hasta bunu normal olarak değerlendirir ⁽⁷⁰⁾

C. Klinik Uygulamada durağan akciğer hacimleri ve kapasiteleri:

Her bir akciğer volümü için beklenen değerin %80-120 arası normal kabul edilmektedir. Akciğer volüm ve kapasiteleri beklenen değerin %80'inin altında ise restriksiyon söz konusudur. TLC ve RV artışları ise hava hapsi (havalanma artışı; overinflasyon) olarak yorumlanır. Restriksiyonda tüm akciğer volüm ve kapasiteleri uniform olarak azalırken havalanma artışında RV, TLC ve FRC artar, VC normal veya azalmış bulunabilir. TLC ve RV KOAH da, özellikle amfizemde artar. Genellikle RV'deki artış TLC'deki artıştan daha fazladır ve bu nedenle RV/TLC oranı da artar. TLC ve RV akromegalide de artar ancak bu olgularda RV/TLC oranı normaldir.

Fonksiyonel rezidüel vapasite (FRC): Yaygın obstruktif akciğer hastalıklarında (astım, KOAH) artar, saf difüz intestisyel akciğer hastalıklarında, akciğer ödeminde ve yaygın pnömonilerde azalır. Sarkoidoz, Histiositozis X, lenfanjiomyomatosis gibi havayollarının da etkilendiği intestisyel akciğer hastalıklarında ise artar. Ayrıca yaş ilerledikçe de artar. Oturur veya ayakta pozisyona göre yatar konumda azalır (diyafram yukarı itildiği için).

Total akciğer kapasitesi (TLC): Yaygın havayolu hastalıklarında (astım, KOAH, amfizem) artar. Lokal hava hapsi varlığında FVC azalırken, RV ve FRC artar ancak TLC normale yakın olabilir. Aşırı havalanmanın olduğu amfizem ve KOAH olgularında FRC ve RV artışına rağmen başlangıçta FVC korunmuş olabilir ve bu olgularda TLC artar. Lokal hava hapsi varlığında RV/TLC oranı çok artmış iken aşırı havalanma varlığında RV/TLC oranı daha az artmıştır.

Rezidüel volüm (RV): Yaşlılıkla birlikte hafifçe artar. KOAH, obezite, akciğer fibrozisi ve solunum kas güçsüzlüğünde artar. Sağlıklı erişkinde RV/TLC

oranı %20-35 arasındadır. Tüm akciğer völümleri ve kapasiteleri yatar pozisyonda azalır ancak en fazla azalan FRC'dir.

FEV1 ve FVC azalmış, FEV1/FVC normal iken TLC ve DLCO normal sınırlarda ise nonspesifik ventilatuar kısıtlılık söz konusudur. Bu durum astımlı veya obez hastalarda görülebilir. Ancak bu bulguların varlığında henüz erken evrede saptanmış pulmoner fibrozis olabileceği de düşünülmelidir.

Tablo 2.5'te obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları arasındaki farklar özetlenmiştir ⁽⁶⁵⁾.

Tablo 2.5. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları arasındaki farklar.

Test	Obstrüktif	Restriktif
FVC (L)	Azalır	Azalır
FEV1 (L)	Azalır	Azalır
FEV1/FVC (%)	Normal veya azalır	Normal veya artar
FEF25-75 (L/sn)	Azalır	Normal veya azalır
PEF (L/sn)	Azalır	Normal veya azalır
Akım hızları	Azalır	Değişmez
TLC	Normal veya artar	Azalır
RV	Artar	Azalır

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma 1 Haziran 2016-1 Haziran 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji- Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Onkoloji Bölümünde Beta-TM tanısı ile düzenli takip edilmekte olan olguların prospektif olarak değerlendirilmesini kapsamaktadır. Çalışma Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji- Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (21.03.2016 tarihli, Karar no: 2016/031). Tüm hastalardan ve/veya ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı.

3.2. Hasta Grubu ve Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Ölçütleri

Yapılacak solunum testleriyle uyum sağlayabilmesi için çalışmaya 9-21 yaş grubundaki hastalar alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Çalışma onam formunun hasta ve hasta yakını tarafından onaylanmış olması
2. Son iki yıldır düzenli eritrosit transfüzyon yapılması
3. Şelasyon tedavisine tam uyum göstermesi
4. Son bir ay içerisinde herhangi bir hastalık geçirmemesi
5. Testler yapılacağı zaman herhangi bir yakınması olmaması
6. Solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilmesi

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Solunum fonksiyon testine kooper olamaması
2. Sigara kullanıyor olması

3. Akciğerlerle ilgili operasyon geçirmiş olması
4. Astım veya kronik akciğer hastalığı olması
5. Kalp yetmezliği olması
6. Kemik iliği nakli yapılmış olması olarak belirlendi

3.3. Talasemi Majörlü Hastaların İzlemi

Poliklinik izlemi

Tüm hastaların öyküleri alındı ve fizik incelemesi yapıldı. Özellikle akciğer muayenesinin normal olup olmadığı değerlendirildi. TIF rehberi doğrultusunda ⁽⁹²⁾ hastalara Hgb düzeyini 16 g/dL üzerine çıkarmayacak şekilde, 10-15 ml/kg, kan grubu ve subgrubu uyumlu, Kızılay Kan Merkezi tarafından sağlanan filtre edilmiş ve NAT testleri yapılmış, alınışının üzerinden 14 gün geçmemiş eritrosit süspansiyonu 2-3 saatlik infüzyonla verildi. Hastalar rutin izlem uyarınca tüm olası kan reaksiyonları yönünden izlendi ve varsa reaksiyonlar kaydedildi.

Hastaların almakta oldukları şelatör, dozu ve düzenli kullanıp kullanmadıkları not edildi. Tüm hastalardan transfüzyon öncesi ve transfüzyondan en az 2 saat sonra tam kan sayımı yapıldı (*Beckman Coulter LH780 ® System , Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.*). Ölçümlerde Hgb, Hct, Plt sayıları not edildi.

3.4. Demir Yükünün İncelenmesi

Hastaların poliklinik ferritin düzeyleri (*UniCel™ DxI 800 Access® Immunoassay System Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.ve Access Ferritin Reagent, 100 determinations, 2 x 50 tests,part no: 33020*) not edildi. Ferritin düzeyleri rutin izlemde 3 ayda bir veya yükselme eğilimindeki hastalarda ayda bir bakılmaktaydı. Tüm hastaların son 5 ferritin düzeylerinin ortalaması ve son ferritin değeri de çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların 1 yıllık çalışma süresince, rutin izlemin gerektirdiği tarihte, hastanemizde kalp ve karaciğer

demir birikimleri değerlendirildi. Bunun için T2* MRG (*General Electric Company Optima™ MR450W with XP-1.5 Tesla, GE Healthcare 3000 N. Grandview Blvd. Waukesha, WI 53188 U.S.A*) ile kalp ve karaciğer için ölçümler yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. Hastanemiz Kardiyoloji Bölümü'nde hastalara 6 ayda bir yapılan ekoKG ölçümlerinden sonuncusuna ait EF kaydedildi. Hastaların ekokardiyografileri (*Philips iE33 xMATRIX echocardiography system, Philips Ultrasound 22100 Bothell-Everett Highway Bothell, WA 98021-8431 USA*) yapıldı ve Ejeksiyon Fraksiyonları $[(\text{diyastol sonu volümü} - \text{sistol sonu volümü})/(\text{diyastol sonu volümü}) \times 100]$ % cinsinden not edildi.

3.5. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Tüm hastalara Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji -Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Allerji-İmmünoloji Polikliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda aynı teknisyenler tarafından transfüzyon öncesinde ve (*MiniSpir® PC based USB Spirometer with Oximetry option, MIR - Medical International Research USA, Inc. 1900 Pewaukee Road, Suite O Waukesha, WI 53188*) transfüzyondan 2 - 2.5 saat sonra spirometrik testler yapıldı. Hastalar 24 saat içerisinde bir kez bronkodilatatör alabileceklerinden reverzibilite testi sadece transfüzyon öncesinde uygulandı. Spirometri öncesinde, hastalar test konusunda bilgilendirildi. Test tarihi, hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boyları, aynı gün içerisinde elde edilen transfüzyon öncesi ve sonrası Hgb, Hct ve Plt değerleri not edildi. Tam kan sayımı günlük kalibre edilmiş hemositometre (*Beckman Coulter LH780 ® System , Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.*) ile yapıldı.

Spirometrik test sırasında hastaların burunları mandalla kapatıldıktan sonra oturur pozisyonda tek kullanımlık ağızlık ile derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuvar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer hacimleri ölçüldü (*MiniSpir® PC based USB Spirometer with Oximetry option, MIR - Medical International Research USA, Inc. 1900 Pewaukee Road, Suite O Waukesha, WI 53188*) . Ekspirasyon süresinin en az 6 sn olmasına özen gösterilerek doğru şekilde

ardarda yapılan 3 ölçümden en yüksek değere sahip olan seçildi. İki FEV1 ve iki FVC ölçümü arasındaki farkın 150 mL'den az olmasına dikkat edildi. Testin doğru yapılıp yapılmadığını kontrol amacıyla akım-hacim eğrisine kontrol edildi. Transfüzyon öncesi spirometrinin son basamağında tüm hastalara reverzibilite testi uygulandı. Reverzibilite testi için bazal FEV1 ölçümünü takiben tüm hastalara aracı maske(*Aero Chamber Plus® Allergan, Inc.*) ve ölçülü doz inhaler yardımıyla kısa etkili β_2 - agonist (400 mcg salbutamol, *Ventolin inhaler 100 mcg 200 doz, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.*) 4 ayrı dozda 30 sn aralarla verildi. Kısa etkili bronkodilatatörden 15 dk sonra FEV1 ölçümü tekrarlandı. Bronkodilatatör öncesi FEV1 değerine göre 200 mL ve/veya %12'den fazla artış olan hastalarda reverzibilite testi sonucu pozitif kabul edildi. Hastaların transfüzyondan 2-2.5 saat sonrasında aynı kurallara uyarak kontrol spirometrisi yapıldı. Hastalar 24 saat içerisinde sadece bir kez inhaler salbutamol alabilecekleri için transfüzyon sonrası spirometride reverzibilite testi tekrarlanmadı.

Çalışmamızdaki hastalar 3-4 haftada bir kontrole geldikleri için ilk gelişlerinde spirometrik testler, sonraki gelişlerinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları Polikliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda aynı teknisyenler tarafından hem transfüzyon öncesi hem de transfüzyon sonrası olmak üzere (transfüzyondan 2-2.5 saat sonra) tüm hastalara CO difüzyon testi ve pletismografi uygulandı (*CareFusion Vmax® Encore system CareFusion 22745 Savi Ranch Parkway Yorba Linda, CA 92887*). İşlem öncesinde hastalar bilgilendirildi, boyları, kiloları, vücut kitle indeksleri (VKİ, kg/m², Quetelet indeksi), transfüzyon öncesi ve sonrası Hgb, Hct ve Plt değerleri (*Beckman Coulter LH780 ® System , Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.*) not edildi.

Difüzyon kapasitesi ölçümü için tekniği ve yorumu standardize edilmiş tek nefes tutma yöntemi kullanıldı. Hastaların önce zorlu ekspiryum yaparak akciğer hacmini RV'ye kadar indirmesi sağlandı. Sonrasında hastanın sistemde bulunan (*Care Fusion Vmax® Encore system Care Fusion 22745 Savi Ranch Parkway Yorba Linda, CA 92887*) ve düşük konsantrasyonda (% 0.3) CO içeren gaz karışımından hızlı ve derin bir inspiryum manevrası ile TLC'ye kadar soluk alması ve yaklaşık 10

sn süre ile nefesini tutması, sonra maksimum ekspiryum yaparak difüze olmayan gaz karışımını sisteme geri vermesi sağlandı. İnspire edilen CO gazının başlangıç ve bitiş konsantrasyonları ile difüzyona uğrayan hacmi hesaplandı. Test öncesinde bakılan Hgb değerine göre düzeltilmiş CO difüzyon kapasitesi mL/dk/mmHg cinsinden hesaplandı.

CO difüzyon testini takiben tüm hastalara yeniden pletismografi testi (*Care Fusion Vmax® Encore system Care Fusion 22745 Savi Ranch Parkway Yorba Linda, CA 92887*) yapıldı. Hastalar kapısı kapatılmış kabinde ağızlık aracılığıyla pnömotakografa bağlandı. Hastaların normal soluk alıp vermesini takiben ekspirasyon sonunda bir kapakçık aracılığıyla sistem kapatıldı. Hastaya kapalı sisteme karşı kesik kesik soluma ve ardından kapakçık açılarak derin inspirasyon yaptırıldı ve böylece RV, FRC ve TLC ölçüldü.

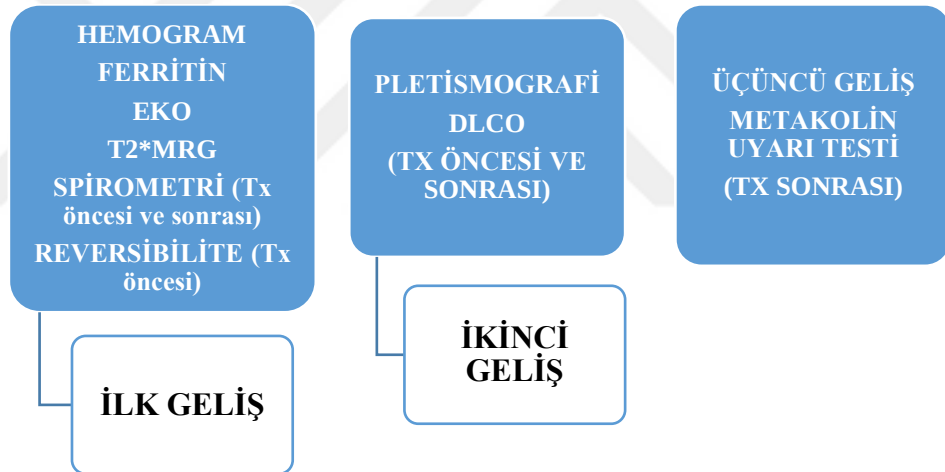
Aynı gün içerisinde Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim-Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği SFT Laboratuvarı'nda aynı teknisyenler tarafından transfüzyon sonrası, CO difüzyon testi ve pletismografi testleri tekrarlandı.

Çalışmamızın son basamağında ise hastalarda bronşiyal duyarlılığı göstermek amacıyla hastaların 3.hastane ziyaretlerinde metakolin uyarı testi yapıldı. Hastaların hemodinamik olarak en stabil oldukları transfüzyon sonrası dönem seçildi (transfüzyondan 2-2.5 saat sonra). Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Allerji-İmmünoloji Polikliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda aynı teknisyenler tarafından metakolinle bronş provokasyon testi uygulandı (*SIGMA ® acetyl-b-methylcholine chloride, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany, Pulmo-Aide® Compact Compressor Nebulizer System,USA*). Test öncesi hastalardan ve ebeveynlerinden onam alındı. 3 kez tekrarlanan spirometride en yüksek FEV1 değeri > %70 olan hastalar metakolin uyarı testine alındı. Spirometri sonrasında hastaya sırayla 3 mL serum fizyolojik (%0.9 NaCl), ardından 5 dk aralarla metakolin en seyreltik konsantrasyondan en konsantre doza doğru iki kat artan derişimde (0.0625, 0.25, 1, 4, 16 mg/mL) dozimetre yöntemiyle nebulizer yardımıyla verildi. Her basamakta 30. ve 90. saniyelerde spirometri tekrarlandı. Başlangıç FEV1'ine göre FEV1'de >%20 düşme gözlenen basamakta hastanın bronşiyal aşırı duyarlılığı olduğu belirlenerek

test sonlandırıldı. Bronşiyal aşırı duyarlılık şiddeti PC20 olarak ifade edildi. Test sonunda hastaya kısa etkili bronkodilatör aracı maske ile ölçülü doz inhaler yardımıyla (400 mcg salbutamol(*AeroChamber Plus® Allergan, Inc.*) ve ölçülü doz inhaler yardımıyla kısa etkili β_2 - agonist (400 mcg salbutamol,*Ventolin inhaler 100 mcg 200 doz, GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.*)verildi ve 20 dk sonra spirometri tekrarlandı. Bronkodilatör sonrası hastanın FEV1'i normale dönmüşse spirometrik izleme devam edilmedi ve hasta eve gönderildi.

SFT dışında tüm hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası Hgb, Hct, Plt değerleri, kilo, boy, ve VKİ dışında yaş, cinsiyet, splenektomi olup olmaması, varsa splenektominin süresi, kullandıkları demir şelatörleri ve dozları, kan grupları not edildi.

Çalışmaların yürütülme aşamaları Şekil 3.1.'de özetlenmiştir:



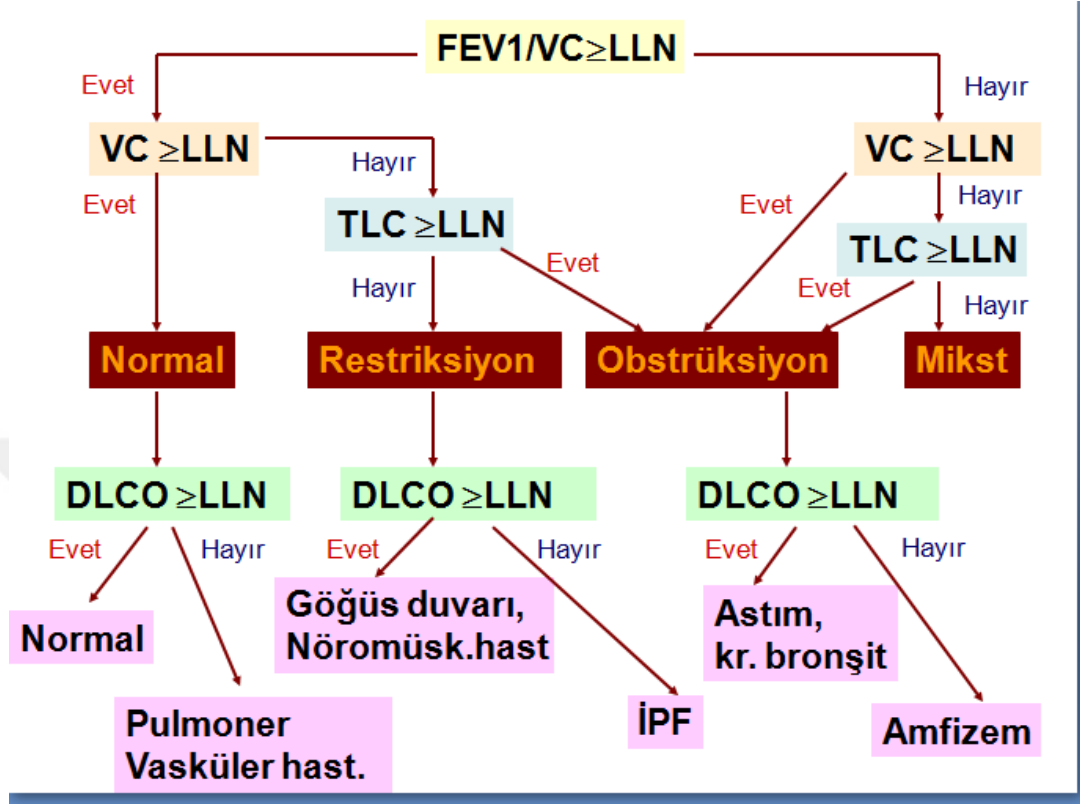
Şekil 3.1. Çalışmanın yürütülme aşamaları.

3.6. Akciğer Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra istatistiksel analizler yapıldı.

Pletismografi sonuçları; o yaş, cinsiyet, boy, kilo ve ırk için öngörülen sağlıklı bireylerdeki yüzdelere göre karşılaştırmalı olarak hesaplandı. Spirometride FEV1 ve FVC için beklenen değerlerin %80'i normalin alt limiti olarak belirlendi.

Değerlendirmede Amerikan Toraks Derneği'nce önerilen algorithmadan da yararlanıldı^(64,66,68).



Şekil 3.2. Amerikan Toraks Derneği'nce önerilen değerlendirme algoritması.

FEV 1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, **VC:** Vital kapasite, **LLN:** Düşük alt limit, **TLC:** Total akciğer kapasitesi, **DLCO:** Difüzyon kapasitesi, **İPF:** İnterstiyel pulmoner fibrozis.

Tüm bulguların yaş, cinsiyet, ferritin ile ilişkileri incelendi. Aynı zamanda kan transfüzyonunun akciğer dinamikleri üzerine akut etkilerini öğrenmek için transfüzyon öncesi ve transfüzyon sonrası vücut pletismografileri ve DLCO karşılaştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada yer alan yaş, EF, hemoglobin, DLCO gibi sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleri ile incelendi. Tüm sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ s) ve ortanca (minimum-maksimum: min-maks) ile ifade edildi. Cinsiyet, şelatör türü, demir birikim düzeyi sayı (%) ile gösterildi.

DLCO, pletismografi ve spirometri testlerinin transfüzyon öncesi ve sonrası ölçümlerini karşılaştırmak için, ölçümlerin her ikisinin normal dağılması durumunda eşleştirilmiş t testi, aksi durumda Wilcoxon testi kullanıldı. Kız ve erkek hastaların son beş ferritin ölçümü ortalaması ve son ferritin değeri Mann-Whitney U testi, splenektomi durumu Yates kıkare testi ile karşılaştırıldı. Transfüzyon öncesi ve sonrası DLCO sonucu McNemar Bowker, pletismografi ve spirometri sonuçları McNemar testi ile incelendi. Transfüzyon öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişim transfüzyon sonrası ölçümden transfüzyon öncesi ölçümün çıkarılmasıyla elde edildi. Ölçümlerdeki değişim miktarı ile yaş arasındaki, son beş ferritin ve son ferritin ölçümü ortalaması ile karaciğer ve kalp MR sonucu arasındaki ilişkiler, normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda Pearson korelasyon testi ile, aksi durumunda Spearman korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı, grafik çizimi için Microsoft Office Excel 2013 kullanıldı.

5. BULGULAR

5.1. Olgu Özellikleri

Çalışmaya TM tanısı ile düzenli takip edilen 9-18 yaş grubundaki hastalar arasından kriterleri uygun olan 37 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 15.08 ± 3.62 yıl (21 kız/16 erkek, K/E: 1.31), ortalama yaş ise 15 yıl bulundu. Çalışmaya alınan 37 hastanın beden kitle indeksi ortalaması 19.90 ± 3.89 kg/m² (normali 18-24.9) olarak hesaplandı (Tablo 4.1.). Beden kitle indeksi sonuçlarına göre 37 hastanın 23'ü (% 62.1) normal kiloda iken, 13'ü zayıf (% 35.1), 1'i (%2.7) kilolu idi. Hastaların tanı tarihi ile değerlendirme tarihi arasındaki ortalama süre 15.08 ± 3.62 yıl idi. Hastaların 16'sına (% 43.2) splenektomi yapıldığı, splenektomiden itibaren geçen sürenin ortalama 10 yıl (min-maks: 2-13) olduğu görüldü. Şelatör olarak, hastaların 32'si (%86.4) deferasirox, 3'ü (%8.1) deferipron, 2'si (%5.4) deferasirox ve deferipron birlikte alıyordu. Deferasiroks alan 34 hastanın şelatör dozu ortancası 26.95 mg/kg/gün (min-maks: 8.30-40.50) ve deferipron alan 5 hastanın şelatör dozu 50 mg/kg/gün (min-maks: 19.20-81.80) bulundu.

Çalışma süresince hastaların hiçbirinde transfüzyona bağlı reaksiyon görülmedi.

Tablo 5.1. Hastaların demografik özellikleri.

	Ort±SS n	Ortanca (Min-Maks) %
Yaş (yıl)	15.08±3.62	15 (9-21)
Cinsiyet (K/E)	21/16	56.8/43.2
VKİ (kg/m²)	19.90±3.89	19.96 (14.27-25.35)
VKİ Grup		
Zayıf	14	37.8
Normal	22	59.5
Kilolu	1	2.7
Splenektomi (Var/Yok)	16/21	43.2/56.8
Splenektomi geçirme süresi (yıl)	8.81±2.99	10 (2-13)
Şelatör dozu (mg/kg/gün)		
Deferasiroks	26.23±10.07	26.95 (8.30-40.50)
Deferipron	–	50 (19.20-81.80)
Şelatör miktarı (mg/gün)		
Deferasiroks	1205.88 ± 689.40	1000 (500-4500)
Deferipron	–	3000 (1000-4500)
EF (%)	67.54 ±3.51	68 (61-75)
Karaciğer MR T2* (ms)	6.57 ±4.16	5.90 (1.25-16.50)
Kalp MR T2* (ms)	30.62 ±12.98	31 (10-65)
Son beş ferritin ölçümü ortalaması (ng/ml)	1271.40 ± 905.56	956.80 (328.28 -4353.00)
Son ferritin ölçümü (ng/ml)	1259.16 ± 991.76	887.50 (389.60 -4492.00)

5.2. Hemoglobin ve Platelet Sayılarının Değerlendirilmesi

Hastaların Tx öncesi ortalama Hgb değerleri 9.31 ±0.87 (min-max 7.7 -11.8) [erkeklerde 9.47 ± 1.08 gr/dL (7.7-11.8), kızlarda 9.19 ± 0.67 gr/dL (8.03-10.5)], Tx sonrası ortalama Hgb değeri 11.7 ± 0.83 (min-max 10-13.6) [erkeklerde 11.76 ± 0.91

gr/dL (min –max 10-13.4), kızlarda 11.77 ± 0.79 gr/dL (min-max 10.6-13.6] bulundu. Tx öncesi Plt sayısı ortalaması 4.38 ± 2 (min-max 1.41-9.6) $\times 10^9/L$ [erkeklerde $4.2 \pm 1.87 \times 10^9/L$ (min-max 1.41-7.23 $\times 10^9/L$), kızlarda $4.51 \pm 2.11 \times 10^9/L$ (min-max 1.8-9.6 $\times 10^9/L$)] bulundu. Kız ve erkekler arasında Tx öncesi ve sonrası Hgb ve Tx öncesi Plt değerleri arasında fark yoktu. Yaş ve cinsiyete göre ferritin değerleri arasında fark bulunamadı. Splenektomi yapılanlarla yapılmayanlar arasında Tx öncesi ve sonrası Hgb düzeyleri, Tx sonrası Hgb düzeylerinde artış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5.2). Ancak, splenektomi geçiren hastaların Plt ortalaması Tx'dan önce $6.3 \pm 1.25 \times 10^9/L$ iken, Tx'dan sonra $4.6 \pm 1.0 \times 10^9/L$ olarak hesaplandı. Splenektomi geçirmemiş hastalarda ise Plt ortalaması Tx'dan önce $2.91 \pm 8.3 \times 10^9/L$ iken, Tx'dan sonra $2.4 \pm 6.0 \times 10^9/L$ bulundu. Transfüzyon öncesi ve sonrasında splenektomi geçiren hastaların Plt düzeyleri geçirmeyen hastalara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 5.2) Her iki grupta da Plt düzeylerinin Tx'dan sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü görülse de, splenektomi geçiren hastalarda bu düşüşün daha belirgin olduğu izlendi ($p < 0.001$).

Tablo 5.2. Splenektomi durumuna göre transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin, ve Platelet düzeylerinin karşılaştırılması.

	Splenektomi Var Ort$\pm$SS	Yok Ort$\pm$SS	p
Hgb			
Pre-transfüzyon	9.38 $\pm$ 0.58	9.26 $\pm$ 1.05	0.678
Post-transfüzyon	11.88 $\pm$ 0.75	11.69 $\pm$.90	0.501
Plt			
Pre-transfüzyon	631.48 $\pm$ 125.27	291.02 $\pm$ 83.26	<0.001
Post-transfüzyon	457.94 $\pm$ 100.86	240.66 $\pm$ 60.85	<0.001

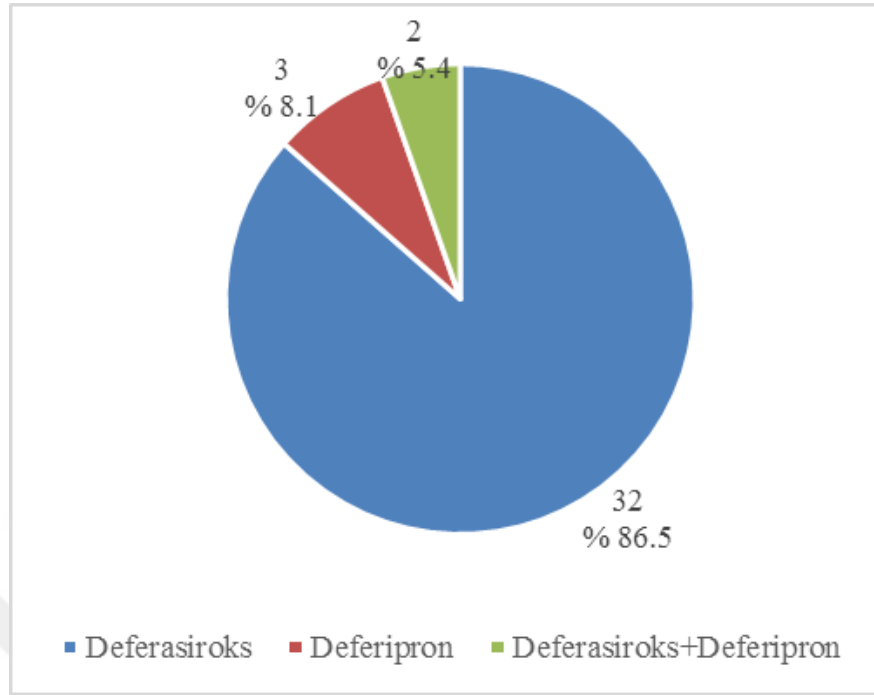
5.3. Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

Hastalarımızın son 5 ölçümle elde edilen ortalama ferritin değerleri 1271 ± 906 ngr/dL (min-max 328-4353) idi. En son elde edilen ferritin değerlerinin ortalaması ise 1259 ± 992 (min max 390-4492) olarak bulundu. Ferritin değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç preperatı ve dozu, splenektomi olup olmaması yönünden fark saptanmadı.

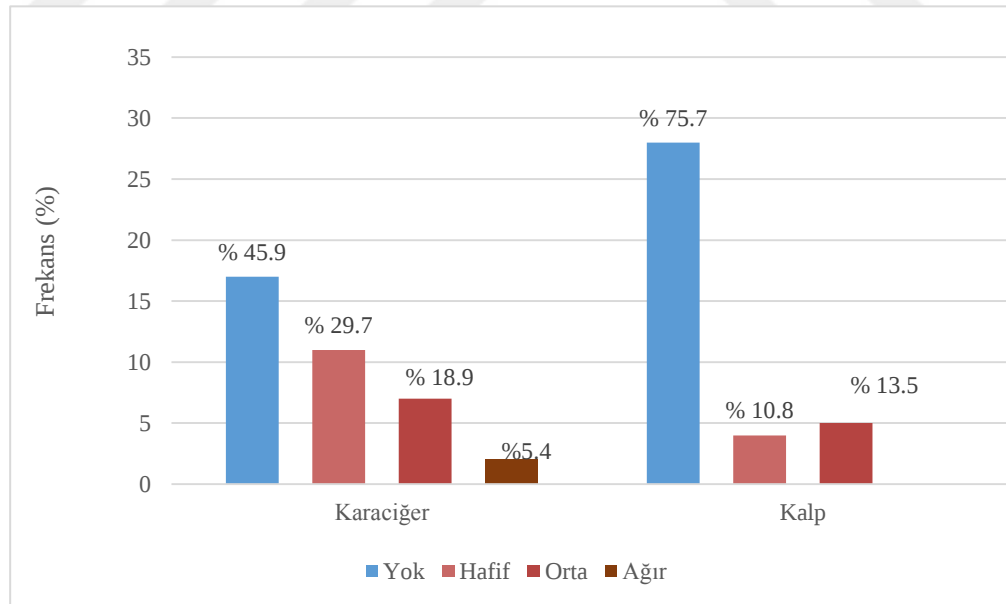
Hastaların ekoKG ile ölçülen EF ortalaması $\%67.54 \pm 3.51$ (min-max $\%61-75$) bulundu. Hiçbir hastada EF değeri normalin alt sınırından ($\%56$) daha az değildi⁽⁶⁹⁾. Hastalar EF değerleri açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç preperatı ve dozu, splenektomi olup olmamasının fark yaratmadığı izlendi ($p>0.05$).

Hastaların hepsinin rutin izlem uyarınca son 1 yıl içinde, solunum testlerinden ortalama 4 ay önce (1-7ay) T2*MR incelemeleri yapılmıştı. Elde edilen değerlerin ortalamasına bakıldığında karaciğer için 5.90 ms (min-maks: 1.25-16.50; normali > 6.3 ms) ve kalp için 31 ms (min-maks: 10-65; normali > 20 ms) değerleri elde edildi. Bu sonuçlara göre 4 hastada (2 orta, 2 hafif) sadece kalpte, 11 hastada sadece karaciğerde (9 hafif, 1 orta, 1 ciddi), 5 hastada ise hem kalp, hem karaciğerde demir birikimi saptandı. Hem kalp hem de karaciğerde bozukluk saptanan beş hastadan ikisinin hem kalp hem de karaciğerinde hafif, ikisinin hem kalp hem de karaciğerinde orta derecede, bir hastanın ise karaciğerinde ciddi, kalbinde orta derecede demir birikimi saptandı. (Şekil 5.1). Bu incelemelerde elde edilen sonuçlar açısından karşılaştırma yapıldığında yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç preperatı ve dozu ve splenektomi yapıp yapılmaması yönünden fark bulunmadı. Yine hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değeri ile kalp ve karaciğer MR sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Deferasiroks kullanan hasta sayısı çok fazla ve deferipron kullanan hasta sayısının göreceli olarak çok az olması nedeni ile şelatör kullanımının sonuçlara etkisi yönünden istatistiksel çıkarımda bulunulamadı.



Şekil 5.1. Kullanılan şelatör türüne göre hastaların dağılımı.



Şekil 5.2. Hastaların karaciğer ve kalplerinde demir birikim düzeyleri.

5.4. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası DLCO Sonuçlarının Değerlendirilmesi

37 hastadan 1'i koopere olamadığı için DLCO testine alınamadı. Teste alınan hastaların Tx öncesi ve sonrası ölçülen Hgb ortalaması sırasıyla 9.31 ± 0.88 gr/dL ve 11.64 ± 1.08 gr/dL idi (Tablo 5.3). Hemogloblin değerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=12.696$, $p<0.001$). Test sonucu elde edilen DLCO ortancası Tx öncesi ve sonrasında sırasıyla % 76.5 (min-maks: 52-109) ve %88.5 (min-maks: 54-177) olarak elde edildi. Bu artışın da anlamlı düzeyde olduğu belirlendi ($Z=4.006$, $p < 0.001$).

Transfüzyon öncesinde 16 (%44.4) hastada difüzyon bozukluğu saptanırken bu sayı Tx sonrası 7 hastaya (%19.4) geriledi. Transfüzyon öncesinde DLCO testi sonucunda hafif azalma gözlenen hastaların neredeyse tamamının (%93.3) Tx sonrasında normal olduğu görüldü. Transfüzyon öncesinde orta derecede azalma gözlenen tek hastanın Tx sonrasında hafif azalma grubuna geçtiği belirlendi (Tablo 5.4).

Transfüzyon öncesi ve sonrası DLCO değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç preparatı ve dozu, splenektomi olup olmaması yönünden fark saptanmadı. Yine son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değeri ile DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Tablo 5.3. Transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan DLCO ölçümlerinin karşılaştırılması.

n=36	Pre-transfüzyon	Post-transfüzyon	Z	p
Hemoglobin [ort±s]	9.31±0.88	11.64±1.08	t=12.696	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	9.35 (7.9-11.3)	11.6 (8.5-14.2)		
DLCO [ort±s]	78.64±14.99	92.72±20.69	4.006	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	76.5 (52-109)	88.5 (54-177)		
DLAdj [ort±s]	79.94±13.22	86.86±18.43	2.319	0.020
Ortanca (Min-Maks)	78.5 (60-112)	83 (58-165)		

Tablo 5.4. DLCO sonuçlarının transfüzyon öncesi ve sonrası dağılımı.

Pre-transfüzyon			
	Normal	Hafif azalma	Orta derecede azalma
	n (%)	n (%)	n (%)
Post-transfüzyon			
Normal	15 (75.0)	14 (93.3)	0 (0.0)
Hafif azalma	3 (15.0)	1 (6.7)	1 (100.0)
Orta derecede azalma	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.5. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Yapılan Pletismografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

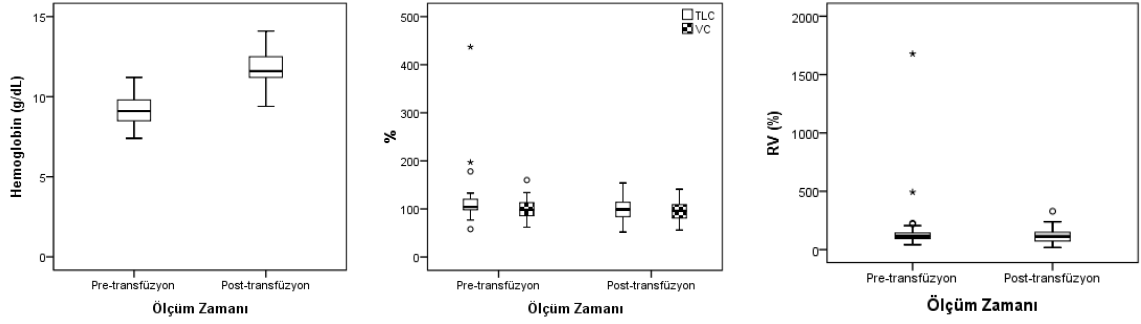
Çalışmaya katılan tüm hastalara Tx öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez pletismografi yapıldı. Pletismografi öncesi hastaların Hgb değerleri ortalaması 9.13±0.87 gr/dL ve sonrasında 11.74 ±1.04 gr/dL olarak bulundu (Tablo 5.5)

($t=15.920$, $p < 0.001$). Tx öncesinde hastaların TLC ortancası % 104 (min-maks: 58-437) iken, Tx sonrasında bu değerin % 99 (min-maks:52-154) olduğu görüldü. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($Z=2.303$, $p=0.021$). Hastaların ortanca RV düzeyinde Tx öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilirken ($Z=0.807$, $p=0.420$), VC ortalamasının Tx öncesine göre (101 ± 19.9) Tx sonrasında (95 ± 18.3) anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlendi ($t=5.054$, $p < 0.001$).

Hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değeri ile transfüzyon öncesi ve sonrası pletismografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$). Tx öncesi ve sonrasında yapılan Pletismografi sonuçlarının dağılımı Şekil 5.3'te gösterilmiştir.

Tablo 5.5. Transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan Pletismografi sonuçlarının karşılaştırılması.

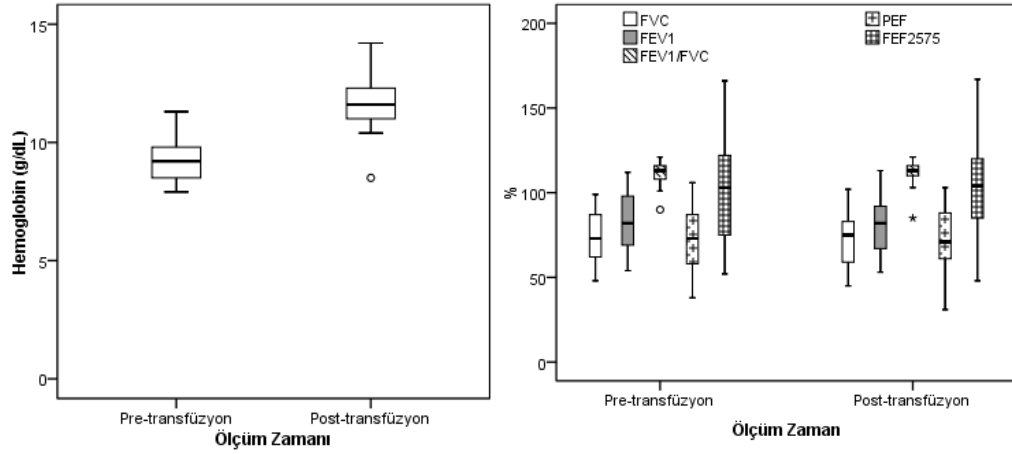
n=37	Pre-transfüzyon	Post-transfüzyon	Z	p
Hemoglobin [ort$\pm$s]	9.13 $\pm$ 0.87	11.74 $\pm$ 1.04	$t=15.920$	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	9.1 (7.4-11.2)	11.6 (9.4-14.1)		
TLC [ort$\pm$s]	117.59 $\pm$ 59.47	101.41 $\pm$ 21.62	2.303	0.021
Ortanca (Min-Maks)	104 (58-437)	99 (52-154)		
RV [ort$\pm$s]	170.08 $\pm$ 266.45	118.92 $\pm$ 67.27	0.807	0.420
Ortanca (Min-Maks)	114 (42-1678)	113 (19-329)		
VC [ort$\pm$s]	101.03 $\pm$ 19.99	95.08 $\pm$ 18.30	$t=5.054$	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	98 (62-160)	96 (56-141)		



Şekil 5.3.Transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan Pletismografi sonuçlarının dağılımı.

5.6. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Yapılan Spirometri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların tümüne spirometre yapıldı. Spirometri öncesi Hgb ortalaması 9.24 ± 0.90 gr/dL, sonrasında 11.9 ± 0.90 olarak ölçüldü (Tablo 5.6) ($t=11.541$, $p<0.001$). Yirmi hastada (% 54.05'inde) Tx öncesi ve sonrasında elde edilen değerler normal bulundu. Hastaların FEV1/FVC ortancası Tx öncesi ve sonrası benzerdi [öncesinde %113 (min-maks: 90-121) ve sonrasında %113 (min-maks:85-121), ($Z=0.700$, $p=0.484$)]. Transfüzyon sonrası FEV1 ve FVC değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunurken ($p < 0.001$), PEF değerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi. Hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değeri ile transfüzyon öncesi ve sonrası spirometri sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$). Transfüzyon öncesi ve sonrası ölçümlerin dağılımı Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.4. Spirometri sonuçlarının transfüzyon öncesi ve sonrası dağılımı.

Tablo 5.6. Transfüzyon öncesi ve sonrası spirometri sonuçlarının karşılaştırılması.

n=37	Pre-transfüzyon	Post-transfüzyon	t	p	p ^{PRE}	p ^{POST}
Hemoglobin [ort±ss]	9.52±1.18	11.90±0.94	11.541	<0.001	0.071	0.165
Ortanca (Min-Maks)	9.4 (7.1-13)	11.9 (9.8-13.7)				
FVC [ort±ss]	74.54±14.57	72.27±14.78	1.509	0.140	<0.001	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	73 (48-99)	75 (45-102)				
FEV1 [ort±ss]	83.24±16.83	80.73±16.63	1.466	0.151	<0.001	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	82 (54-112)	82 (53-113)				
FEV1/FVC [ort±ss]	111.86±6.25	112.08±6.63	Z=0.700	0.484	<0.001	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	113 (90-121)	113 (85-121)				
PEF [ort±ss]	71.27±18.81	71.92±18.36	Z=0.611	0.541	0.002	0.868
Ortanca (Min-Maks)	73 (38-106)	71 (31-103)				
FEF25-75 [ort±ss]	102.05±29.25	104.32±28.73	Z=1.411	0.158	<0.001	<0.001
Ortanca (Min-Maks)	103 (52-166)	104 (48-167)				

p^{PRE}: Tx öncesi spirometri ölçümlerinin karşılaştırılma sonuçları

p^{POST}: Tx sonrası spirometri ölçümlerinin karşılaştırılma sonuçları

5.7. Yaş İle Test Ölçümleri Arasındaki İlişki

Hastaların yaşları ile Tx öncesi ve sonrasında yapılan ölçümlerdeki değişim (post –pre) arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal bir ilişki olduğu görüldü ($r = -0.366$, $p=0.026$). Plestismografide elde edilen VC değişimi ile yaş arasında pozitif yönlü, orta dereceli, doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi ($\rho=0.430$, $p=0.008$). Diğer ölçümlerdeki değişimler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, doğrusal bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$).

5.8. Metakolin Uyarı Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Otuz yedi hastanın 8'inde (%21.6) FEV1 $< \%70$ olduğu için bu hastalar metakolin testine alınmazken, hastalardan 2'si (%2.7) test için onam vermedi. Test yapılan 27 hastanın 10'unda (%37) bronşiyal aşırı duyarlılığa işaret eden pozitif sonuç, geri kalanında negatif sonuç elde edildi. Pozitif sonuç görülen hastaların 2'sinde hafif, 6'sında orta, 2'sinde ise sınır düzeyde bronş duyarlılığı saptandı. Teste giren hastaların eş zamanlı ölçülen Hgb düzeyleri ortalaması 12.42 ± 0.88 g/dL olarak hesaplandı. Testi pozitif olan hastalarda PC20 ortalaması 2.02 mg/mL (hafif düzeyde bronş aşırı duyarlılığı) olarak tespit edildi. Hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değeri ile metakolin uyarı testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$).

5.9. ATS Algoritmasına Göre Test Sonuçlarının Yorumlanması ve Değerlendirilmesi

Amerikan Toraks Derneği'nce önerilen değerlendirme algoritmasına göre hastaların çoğunda obstruktif hava yoluna ait bulgular elde edildi (20/37; %54). Sadece 1 hastada Tx öncesi ve sonrasında sebat eden restriktif bulgular mevcuttu. Hastaların 13'ünde hem Tx öncesi, hem de sonrası obstruktif bulgular vardı. Dört hastada Tx öncesi normal bulgular varken, Tx sonrasında obstruktif bulgular geliştiği, 3 hastada ise Tx öncesi görülen obstruktif bulguların Tx sonrası kaybolduğu izlendi. Test sonuçlarının Tx öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir

değişiklik göstermediği tespit edildi. ($\chi^2=1.333$, $p=0.248$). Bu sonuçların Tx öncesi ve sonrası dağılımlarının benzer olduğu belirlendi ($p=0.388$).

Hastaların 10'unda (10/27; %37) metakolin testiyle bronşiyal aşırı duyarlılık saptandı. Bu hastaların üçünde obstruktif bulgular da mevcuttu. Bu üç hastanın birinde hem Tx öncesi hem de Tx sonrasında, 2 hastada ise sadece Tx öncesinde obstruktif bulguları mevcuttu.



Transfüzyon Öncesi

Vakalar	Obstrüksiyon	Restriksiyon	Normal	Difüzyonda azalma	Reverzibilite pozitifliği
1			•		•
2	•			•	
3			•		
4			•	•	
5		•		•	
6			•		
7			•	•	
8			•	•	
9	•				
10	•				
11			•		
12			•		
13			•		
14	•			•	
15	•				•
16			•	•	
17			•	•	
18			•	•	
19	•			•	
20	•			•	
21	•			•	
22	•			•	
23	•				
24			•	•	
25	•				
26			•	•	
27			•	•	
28			•	•	•
29			•		
30			•		
31	•			•	
32	•			•	
33			•	•	
34	•				•
35	•				
36			•		
37			•		

Transfüzyon Sonrası

Vakalar	Obstrüksiyon	Restriksiyon	Normal	Difüzyonda azalma	Bronşiyal aşırı duyarlılık
1			•		
2	•				
3			•		
4	•				
5		•			
6			•		•
7			•		
8			•	•	•
9	•			•	
10	•				
11	•				
12			•		
13			•		
14			•		
15	•			•	•
16	•				
17					•
18				•	•
19	•			•	
20	•			•	
21				•	
22	•				
23					•
24					•
25	•			•	
26			•		
27			•		•
28	•				•
29	•				
30	•				
31			•		
32	•			•	
33	•				•
34	•				
35	•				
36			•		
37			•		

6. TARTIŞMA

TM, hem tüm dünya hem de ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunudur⁽²⁾. Dünya nüfusunun % 1.67'si alfa ve beta talasemi için taşıyıcıdır. Son yıllarda güncel tedavi rejimleri sayesinde TM hastalarının sağ kalımı artmıştır. Bu hastalıkta düzenli kan Tx yapılmasının önemli bir nedeni kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırmaktır. TM hastalarında sık kullanılan bu tedavi sonucu çeşitli organ sistemlerinde ilerleyici demir birikimi olmaktadır. Hastaların sağ kalımı arttıkça, demir daha çok karaciğer, kalp ve pankreasta, daha az oranda da başta endokrin organlar olmak üzere hemen tüm organlarda artmaktadır. Kan transfüzyonlarına bağlı hemosiderozisin görüldüğü organlardan birisi de akciğerlerdir ^(3,38-45,70). Bu hastalığın akciğer üzerine olan etkileri, hem yapılan postmortem nekropsi ve otopsi incelemeleri, hem de prospektif çalışmalar sayesinde uzun zamandır bilinmektedir ^(3,38-45,70-73). Ancak bu çalışmalarda hasta özellikleri, yöntemleri ve sonuçları birbirinden farklıdır. Bu farklılık nedeni ile gerek talasemi hastalığının gerekse de bu hastalığın tedavisinde kullanılan düzenli kan Tx'lerinin akciğer fonksiyonları üzerindeki etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır ^(3,38-45,70-73).

Çalışmamızın yaş grubunu seçerken özellikle SFT sırasında nefes tutma gibi kooperasyon gerektiren manevraları yapabilmesi için 9 yaş alt sınır olarak alındı. Ayrıca olası demir birikimi yaşla birlikte artacağı için, hastanın 9 yaş üzeri olması çalışmamızda elde edilebilecek verilerin daha belirgin olmasını sağlayacaktı. Özyörük ve arkadaşlarının ⁽⁷⁴⁾ yaptığı bir çalışmada yaşları 5-17 arasında değişen 49 TM'lü hastanın solunum fonksiyonları değerlendirilmiş, hastalarda spirometrik incelemeler yapılmış ve daha çok restriktif değişikliklerle uyumlu olabilecek bulgular elde edilmiştir. Bu yaş grubunda yapılan bir diğer çalışmada Parakh ve arkadaşları ⁽⁷⁵⁾ 8-22 yaş aralığında 33 TM'lü hastanın solunum fonksiyonlarını değerlendirmiş, sonuç olarak hastaların %51.6 'sında test sonuçları normal saptanırken, hastaların % 41.1'inde DLCO'da azalma, %16.1'inde restriksiyon ve % 3.1'inde obstrüksiyon bulunmuştur. Bu iki çalışmada da özellikle küçük yaş grubu için SFT manevraları tek tek tüm hastalara anlatılıp, birkaç kez denenip, en iyi performansın seçildiğinden bahsedilmiştir ^(74,75). Çalışmamızda hasta yaşı 9 ve üzeri

olduğu için test yaparken herhangi bir zorlukla karşılaşılmamıştır. Sadece bir hasta difüzyon testine koopere olamamıştır.

Birçok çalışmada TM tanılı hastalarda temel solunum sistemi bozukluğunun obstrüktif veya restriktif değil difüzyon bozukluğu olduğu öne sürülmüştür ^(38,42,75-77). Bu durum, düşük hemoglobin konsantrasyonunun yanısıra ilerleyen zamanlarda gelişen alveoler-kapiller membran kalınlığı artışı ve buna bağlı difüzyon kapasitesinde azalma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Talasemili hastalarda Tx'a bağlı olarak pulmoner vasküler yatakta bulunan kan hacminde artış nedeniyle difüzyonda artış görüldüğü düşünülmüştür. Transfüze edilen kan miktarında artış olması ile DLCO'da artış meydana gelmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Grant ve arkadaşları⁽⁷⁸⁾ tarafından yapılan bir çalışmada transfüzyona bağlı olarak DLCO'da artış görüldüğünü ve DLCO'daki artışın Tx yapılan kan miktarı ile doğru orantılı olduğunu belirtilmiştir. TM tanılı hastalarda difüzyon bozukluğunun en erken gelişen solunum fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülerek pulmoner fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede potansiyel araştırma seçeneği olması gerekliliğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Li ve arkadaşlarının ⁽³⁸⁾ yaptıkları bir çalışmaya ortalama yaşı 14,2 yıl olan 29 TM hastası katılmış ve hastaların %34'ünde difüzyon bozukluğu saptanmıştır. Ancak farklı olarak Kanj ve arkadaşlarının ⁽⁷⁷⁾ yaptıkları çalışmada Tx öncesi ve sonrası DLCO'da herhangi bir artış olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda Li ve arkadaşlarının ⁽³⁸⁾ çalışmasına benzer şekilde Tx öncesi hastaların %44.4'ünde hastada difüzyon bozukluğu saptandı ve Tx sonrası bu oran % 19.4'e geriledi. Ayrıca difüzyonun Tx'dan sonra anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($Z=4.006$, $p<0.001$).

Difüzyon testindeki bozukluğun ana nedenleri difüzyon alanının azalması, kan-gaz bariyerinin kalınlaşması ve ventilasyon- perfüzyon dengesizliğidir. Difüzyon alanını azaltan nedenlerden biri de anemidir. Bizim hastalarımızda Tx öncesi izlenen difüzyon azlığının Hgb düzeyindeki azalma ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın Tx öncesi Hgb düzeyi ortalama 9 gr/dL olmasına ve bu düzey normalde TM hastalarında Tx öncesi önerilen alt düzey olmasına karşın, bu Hgb değerlerinde bile difüzyonun bozuk olması hastaların Tx arasındaki dönemlerde, özellikle Tx'dan hemen önce yetersiz oksijen aldığını göstermektedir. Ayrıca Tx ile hgb arttıkça difüzyon kapasitesinin artıyor olması, hastaların izlemde hgb düşme

hızlarının iyi belirlenmesi ve bazılarında TIF tarafından belirlenen kritik düzeyin altına düşmeden Tx yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu bulgu özellikle hızlı büyüme dönemindeki hastalar için önemlidir. Bu hastaların difüzyonunun bozulduğu Hgb alt sınırı saptanarak “kişiye özel” bir sınır belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Talasemili hastalarda görülen solunum fonksiyon bozukluklarından çok sayıda faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar demir birikimi, hepatosplenomegali ve zayıf kas fonksiyonu nedeniyle göğüs duvarı restriksiyonu, alveol gelişiminin hasar görmesi ve desferoksamin ilişkili pulmoner toksisitedir ^(72,79,80). Bunlardan en önemlisi kronik Tx'lar nedeniyle demirin depolanması ve dokularda birikimidir. Bunun restriktif bir patern oluşumunda çok önemli bir etken olduğu düşünülmektedir ^(45,72). Artmış demir birikiminin serbest radikal oluşumuna neden olarak doku hasarının başlamasında öncü rol oynayabileceği düşünülmektedir ⁽³⁸⁾.

Talasemi majörlü hastalarda hastalık ve tedavilerin net sonucu konusunda bir çelişki mevcut olup, kimi çalışmalar akciğerlerde restriktif bulgulara, kimileri de obstruktif bulgulara işaret etmektedir. Abu-Ekteish ve arkadaşlarının ⁽⁸¹⁾ 40 TM tanılı hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda hastaların en sık restriktif akciğer hastalığı patternine sahip oldukları gösterilmiştir. Çalışmaya 7.5 ile 18 yaş arası astım, kistik fibroz, kronik hastalık ve yeni geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu olmayan hastalar alınmıştır. Hastaların %15'inde obstruktif, %35'inde ise restriktif pattern gösterilmiştir. Hastaların %25'inde ise difüzyon bozukluğu saptanmıştır. Serum ferritin düzeyleri ile hastalık dereceleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamasına karşılık yaş arttıkça restriktif patternde artış olduğu görülmüştür. Factor ve arkadaşlarının ⁽⁷²⁾ 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada ise yaşları 6-40 arasında değişen 29 TM hastasına Tx öncesi SFT yapılmıştır. Hastaların %79'unda TLC'de azalma, %17'sinde FEV1 ve FEF25-75'te azalma saptanmıştır. Yazarlar buna dayanarak çalışmaya katılan hastalardaki en sık SFT değişikliğinin restriktif bozukluk olduğunu belirtmişlerdir. Piatti ve arkadaşlarının ⁽⁴⁵⁾ 1999'da yaptıkları bir çalışmada yaşları 18-44 arasında 32 talasemi hastasında (19 TM, 13 Tİ) hastasına planlanan kan Tx'undan 24 saat önce SFT yapılmıştır. Çalışmadaki 19 TM'li hastanın 12'sinde ve 13 Tİ'li hastanın 6'sında total akciğer kapasitesi azalmış bulunmuş, en sık SFT değişikliğinin restriktif olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni

olarak demirin akciğerde birikimine bağlı doku hasarı ve hepatosplenomegaliye bağlı göğüs duvarı kompliyansında azalma gösterilmiştir. Yine Bourli ve arkadaşları ⁽⁸²⁾ 35 yaş altı 25 erkek ve 27 kadın toplam 52 hastada trasfüzyondan 3-5 gün sonra yaptıkları SFT sonuçlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada hastaların %38.6'sında restriktif pattern, % 3.84'ünde obstrüktif havayolu hastalığı ve tüm çalışma grubunun %62.5'inde ise difüzyon kısıtlılığı saptamışlardır. Restriktif patternin görüldüğü hastalarda serum ferritin düzeylerinin istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu ve bu hastaların çalışma grubu içerisinde daha yaşlı ve daha kısa boylu oldukları tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında yaştan serum ferritin düzeylerinden sonra en önemli belirleyici olduğunu ve her yıl için restriktif bozukluk gelişme riskinin %22.4 oranında arttığını ifade etmişlerdir. Sohn ve arkadaşları ⁽⁸³⁾ ise yaşları 11.8 - 48.4 yıl arasında değişen ortalanca yaşı 25.6 ± 8.8 yıl olan 37 erkek ve 39 kadın toplam 76 hastayı değerlendirmeye almıştır. Hastaların %16'sında restriktif akciğer hastalığı bulunurken %2.7 'sinde azalmış difüzyon kapasitesi tespit edilmiştir. Buna karşılık hastalarda %32 oranında küçük hava yollarında obstrüksiyon saptanmıştır. Düşük FEF 2575, FEV1, FVC ve artmış RV/TLC düzeyleri de küçük hava yolu hastalığını desteklemektedir. Daha çok CRP yüksekliği olmak üzere yüksek CRP ve yaştan düşük TLC ve buna bağlı olarak restriksiyonla ilişkili olduğu bulunurken, cinsiyetle solunum fonksiyon testleri serum ferritin, karaciğer ve kalpte demir birikimi, hemoglobin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Literatürde TM'lü hastalarda yapılan çalışmalarda en sık obstrüktif patternin görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur. Bu durumun TM hastalarında transfüzyona bağlı demirin akciğer parankiminden çok hava yolunu döşeyen epitelyum hücrelerinde birikmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Witzleben ve arkadaşlarının ⁽⁷⁰⁾ 1961 yılında nekropsi örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada da, TM hastalarında demirin akciğer parankiminde değil, bronş epitel hücrelerinde ve bronşial bezlerde biriktiği gösterilmiştir. Ülkemizden Gülhan ve arkadaşlarının ⁽⁸⁴⁾ 26 TM hastası ile yaptıkları çalışmada en sık obstrüktif pattern görülmüştür. Bu çalışmada hastalara Tx öncesi ve sonrasında spirometri ve pletismografi yapılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda obstrüktif patternle uyumlu olarak Tx sonrasında FEV1, FEF 2575 ve VC'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca VKİ'nin erkeklerde daha düşük olması nedeni ile erkek cinsiyetin bir risk

faktörü olduğu düşünülmüştür. Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada spirometre ile Tx sonrasında azalmış FVC ve FEV1 düzeyi ile birlikte normal EV1/FVC düzeyleri ile ön planda restriksiyon ⁽⁷⁴⁾, diğerinde ise spirometre ve pletismografi ile çoğu Tx öncesinde yapılan testlerle obstrüktif ⁽⁸⁴⁾ bulguların hakim olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlardaki tutarsızlık nedeniyle hastalarımıza hem Tx öncesi, hem de sonrasında, hem spirometre hem de pletismografiyle testler uygulanmış, ayrıca literatürde ilk kez bronşiyalaşırı duyarlılık değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 13 hastanın hem Tx öncesi hem de sonrası obstrüktif bulguları vardı. Buna diğer çalışmalara paralel olarak uzun süreli transfüzyon sonrasında bronş epitelyum ve bezlerinde demir birikimi ve buna bağlı oluşan inflamasyonun neden olduğunu düşünmekteyiz. Ancak doku düzeyinde çalışma yapılmadan bu görüşümüzün objektif desteği zayıf kalmaktadır. Diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarımızın bir kısmında sadece Tx öncesi, bir kısmında da sadece Tx sonrası obstrüksiyon bulgusu saptanmıştır. Hastalarda Tx sonrası obstrüktif bulgu gelişimi kan Tx ile uyarılan sitokin artışı ile açıklanabilir. Literatürde kan Tx sonrası İL-8, TGF-β1 gibi sitokinlerinin artabileceği gösterilmiştir ⁽⁸⁴⁾. Tx öncesi görülüp sonrasında kaybolan obstrüksiyonun ise daha çok teknik nedenle olduğunu, hastaların testi öğrenmesi nedeniyle Tx sonrasında normal sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz.

Bronş aşırı duyarlılığını göstermede literatürde ve Amerikan Toraks Derneği'nce önerilen iki yöntem bulunmaktadır: Metakolin bronş provokasyon testi ve egzersiz uyarı testi. Bunlardan metakolin uyarı testinin uygulanma protokolü daha net olarak belirlendiği için çalışmamızda bu yöntem seçilmiştir ^(67,68). Klinikte geleneksel spirometrik yöntemlerle ve bronkodilatasyonla reverzibilitenin gösterilemediği, ancak yüksek astım şüphesi bulunan olgularda kullanılması önerilmektedir ⁽⁶⁸⁾. Metakolin uyarı testinin pozitif olmasından ziyade testin negatif olmasının astım tanısının dışlanmasında büyük duyarlılığı mevcuttur. Literatürde TM'lü hastalarda akciğerde obstrüktif bulgular ve bronş duyarlılığının gösterilmesinde spirometrinin yöntem olarak kullanıldığı görülmekte, ancak daha duyarlı olan metakolin bronş provokasyon testinin uygulanmadığı görülmektedir. Ayrıca hiçbir çalışmada bronş aşırı duyarlılığından bahsedilmemiştir. Çalışmamız TM hasta grubunda bronş duyarlılığının gösterilmesinde metakolin uyarı testinin kullanılması açısından da literatürde ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda metakolin testi yapılabilen 27 hastanın 10'unda (%37.0) bronşiyal aşırı duyarlılık gözlemlendi. Ancak, bronş duyarlılığı saptanan hastaların hiçbirinde klinik semptom bulunmamaktaydı. Bu hastalarda başlangıçta semptom vermese de ilerleyen dönemlerde astım kliniği gelişebileceği gösterilmiştir. Bu açıdan, çalışmamız hastalarda bronş duyarlılığının gösterilmesi ve hasta takibi açısından yol gösterici olabilir. Literatürde yine bir hemoglobinopati olan orak hücreli anemide hem çocuk hem de erişkinlerde metakolin testiyle bronşiyal aşırı duyarlılık sık olarak saptanmıştır ⁽⁸⁵⁾. Bunun nedeni olarak orak hücre anemili hastalarda akut göğüs sendromu sırasında büyük havayollarında geri dönüşümsüz obstrüksiyon gelişmesi, ayrıca inflammatör medyatörlerin salınımıyla birlikte damar yatağında oluşan kaçaklar gösterilmiştir. Bizim hastalarımızda akut göğüs sendromu olmasa da inflammatör medyatörlerin salınımıyla birlikte damar yatağında oluşan kaçaklar sorumlu olabilir.

Çalışmamızda pletismografide hemoglobin değerlerinde değişim ile yaş arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal bir ilişki olduğu görüldü. Yine pletismografide VC değişimi ile yaş arasında pozitif yönlü, orta dereceli, doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi. Pletismografi öncesinde yapılan spirometride Tx sonrası ve öncesinde PEF ölçümlerindeki değişim ile yaş arasında pozitif yönlü, orta dereceli, doğrusal bir ilişki gözlemlendi. Diğer ölçümlerdeki değişimler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, doğrusal bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$). Literatürde ise Carnelli ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada spirometrik değerlerle hastaların yaşı arasında negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir ⁽⁴²⁾. Bizim çalışmamızda böyle bir bulgu elde etmemizin nedeni tüm verilerimizin yaşa göre düzeltilmiş olmasıyla açıklanabilir.

Akciğerlerdeki demir depolanması teorik olarak serum ferritin düzeyi ve karaciğerdeki demir depoları ile bağlantılıdır ⁽⁸⁰⁾. Serum ferritin düzeyi şelasyon tedavisinin takibinde en sık kullanılan parametre olmasına rağmen bazı yayınlarda total demir yükünü tam olarak yansıtmadığı bildirilmiştir ⁽³⁸⁾. Bununla birlikte Borgna-Pignatti ve arkadaşları ⁽⁸⁶⁾ tarafından serum ferritin düzeylerinin ≥ 3000 ngr/dL olduğu düzeylerde yüksek olasılıkla akciğer hasarı geliştiği; ≥ 2500 ngr/dL düzeylerinde ölüm riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir. Serum ferritini seri ölçümlere

izin veren, invazif olmayan bir demir yükü gösterme aracıdır. Ancak organlarda demir birikiminin doğru ve hassas bir şekilde gösterilebilmesi için son zamanlarda T2*/T2/R2* ya da R2 MRG yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri sayesinde semptomatik olmadan ve organ yetmezliği bulguları gelişmeden kalp ve karaciğer demir birikimi yanında, hipofiz, pankreas ve tiroide de demir birikiminin gösterilmesi mümkündür ^(60,87). M. Djer ve arkadaşlarının ⁽⁸⁸⁾ 13-41 yaş arası 30 hastada yaptıkları çalışmada kalp T2*MR sonuçları ile serum ferritin düzeyi arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ile kalp ve karaciğer MR sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$). Yine kalp ve kc T2* değerleri ve ferritin değerleri ile solunum testleri arasında ilişki bulunamadı. Bu sonuç, hasta sayımızın azlığına bağlı olabileceği gibi, akciğer demir birikiminin diğer bazı organlarda, örneğin kalp ve karaciğerde görülen kötü sonuçlara yol açmamış olabileceğini de düşündürmektedir. Yine demir birikimi ile giden Hereditör Hemakromatozis hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre egzersiz kapasitesinin daha düşük ⁽⁸⁹⁾ olduğunu ve bu hastalarda aritmi sıklığının arttığı, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun azaldığını ⁽⁹⁰⁾ gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalardaki egzersiz kapasitesi azalmasından kalp yanında akciğerlerde demir birikimi de sorumlu olabilir. Ancak bu hasta grubunda solunum fonksiyonlarıyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak, yine anemi ve demir birikimi ile giden MDS hastalarında da yapılan çalışmalarda İL-8 ve NF-kB düzeylerinin artışına bağlı azalmış FEV1, FVC ve solunum kas gücü bildirilmiştir ⁽⁹¹⁾.

Çalışmamızda düzenli kan Txlarının TM hastalarının SFT'leri üzerine olan etkileri tüm yönleriyle ele alınmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada sadece VC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75 gibi spirometrik değerler değil aynı zamanda tüm vücut pletismografisi ile elde edilmiş RV, TLC gibi parametreler de ölçülmüş ve tüm hastaların DLCO ölçümleri yapılmıştır. Transfüzyon sonrası SFT'ler tekrar edilmiş, obstrüksiyonu gösterebilmek amacıyla uygun hastalarda reverzibilite testi ve metakolin uyarı testi (bronş provokasyon testi) yapılmıştır. Böylelikle kan Tx'in, akut dönemde TM hastalarının SFT'leri üzerine ne gibi etkilerde bulunduğu

anlaşılmaya çalışılmıştır. Ancak, Tx ile solunum testlerinde farklılaşma sadece difüzyonda gösterilebilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, multipl kan Tx yapılan TM'li hastalarda asemptomatik olsalar bile solunum testlerinde anormallikleri saptanmaktadır. Bu anormallik genellikle obstrüksiyon yönündedir. Ayrıca literatürde ilk kez gösterilen bronş aşırı duyarlılığı bu hastalarda sık izlenmektedir. Bu hastaların, kardiyoloji, endokrinoloji gibi bölümlerin yanısıra göğüs hastalıkları ve alerji bölümlerinde de uygun aralıklarla izlenmeleri, beslenmelerinin düzenlenmesi, grip ve pnömokok aşılarının yaptırılması, sigara içmemeleri-sigara dumanına maruz kalmamaları, dalgıçlık yapacaklarsa oksijene ve yüksek basınca maruz kalma konusunda dikkatli olmaları da belirtilmelidir.

YAZAR	Kullanılan Test	Vaka Sayısı	SONUÇ
Gülhan et al.	Spirometri,TVP,DLCO	26	obstrüktif
Sohn et al.	Spirometri, DLCO,tek nefes nitrojen yıkama testi	76	%16 obstrüktif, %2.7 difüzyon bozukluğu
Bourli et al. ⁽⁸²⁾	Spirometri, DLCO, Helyum dilüston testi	52	%38 restriktif, %3.8 obstrüktif, %62.5 difüzyon bozukluğu
Özyörük ⁽⁷⁴⁾	spirometri	49	restriksiyon
Parakh et al ⁽⁷⁵⁾	Spirometri,TVP,DLCO	33	%16 restriksiyon, %3.1 obstrüktif, %41 difüzyon bozukluğu
Li et al ⁽³⁸⁾	DLCO	29	%34 difüzyon bozukluğu
Abu-Ekteish ⁽⁸¹⁾	Spirometri, DLCO, Helyum dilüston testi	40	%35 restriksiyon, %15 obstrüktif, %25 difüzyon bozukluğu
Piatti ⁽⁴⁵⁾	Spirometri,TVP,DLCO	19	restriktif
Çalışmamız	Spirometri,TVP,DLCO	37	% 40.5 obstrüktif, %2.7 restriksiyon, %44 difüzyon bozukluğu

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. TM tanısı ile izlenen ve düzenli kan transfüzyonu programında olan hastaların solunum semptomları olmasa bile solunum fonksiyon testlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve bu ölçümlerin belirli aralıklarla tekrar edilmesi gereklidir.
2. Çalışmaya katılan düzenli kan transfüzyonu programında olan TM hastalarında transfüzyon öncesinde ve sonrasında en sık obstrüktif bozukluk saptanmıştır.
3. Hastaların son beş ferritin ölçümlerinin ortalaması ve son ferritin değerleri ile kalp ve karaciğer MR sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$).
4. Hastaların yaşları ile transfüzyon öncesi ve sonrasında yapılan ölçümlerdeki değişim (post –pre) arasındaki ilişkiler incelendiğinde Pletismografi testinde hemoglobin değerlerinde değişim ile yaş arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0.366$, $p=0.026$,). Pletismografi testinde VC değişimi ile yaş arasında pozitif yönlü, orta dereceli, doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($\rho=0.430$, $p=0.008$,). Pletismografi öncesinde yapılan Spirometri testinde transfüzyon sonrası ve öncesinde PEF ölçümlerindeki değişim ile yaş arasında pozitif yönlü, orta dereceli, doğrusal bir ilişki gözlenmiştir ($r=0.444$, $p=0.006$, Şekil 8). Diğer ölçümlerdeki değişimler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, doğrusal bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$,).
5. Transfüzyon sonrasında hastaların ortanca RV düzeyinde transfüzyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilmiştir ($Z=0.807$, $p=0.420$). VC ortalamasının transfüzyon öncesine göre (101.03 ± 19.9) anlamlı düzeyde düştüğü (95.08 ± 18.30) gözlenmiştir ($t=5.054$, $p<0.001$).
6. Transfüzyonun SFT'ler üzerine akut etkilerine bakıldığında DLCO'nun transfüzyondan sonra anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir ($Z=4.006$, $p<0.001$).

7. Transfüzyon öncesi ve sonrası DLCO test sonuçlarının genel dağılımında farklılık gözlenmiştir ($\chi^2=11.333$, $p=0.010$). Hastaların transfüzyon sonrasında öncesine göre daha iyi DLCO test sonuçlarına sahip olduğu belirlenmiştir.
8. Transfüzyon öncesi hastaların %44.4'ünde saptanan difüzyon bozukluğu transfüzyon sonrası %19.4'e gerilemiştir.
9. Bronş duyarlılığını göstermek açısından bakılan reverzibilite testi pozitifliği tüm hastalarda %10.8 iken; metakolin pozitifliği %37'dir. Bu fark özellikle semptomu olmayan subklinik hastalarda bronş duyarlılığını göstermede metakolin uyarı testinin önemi konusunda yol gösterici olabilir.
10. Kız hastaların %42.9'u (n=9), erkek hastaların %43.8'inde (n=7) splenektomi olduğu görülmüştür. Cinsiyete göre splenektomi dağılımının benzer olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=0.000$, $p=1.000$).
11. Ferritin düzeyi bakımından kız ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($Z=0.828$, $p=0.421$).
12. Sayı yetersizliği nedeni ile cinsiyetin karaciğer ve kalpte demir birikimine etkisi ile ilgili çıkarımda bulunulamamıştır.
13. SFT'de bozukluk saptanan TM'li hastaların başta sigara olmak üzere solunum sistemine toksik olan etkenlerden sakınmaları ve korunmaları için bilinçlendirilmelerine önem verilmelidir.
14. Bu hastalıkların izlemi için ilgili çocuk ve erişkin bölümleriyle işbirliği yapılması, beslenmelerinin düzenlenmesi, grip ve pnömokok aşılarının yaptırılması uygun olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Cunningham M. The Thalassemias. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* (Nathan David G ,IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H,Fisher David E.). Philadelphia: WB Saunders. 2009; 1015-1016.
2. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu* 2006; 62-4.
3. Santamaria F, Villa MP, Werner B et al. The effect of transfusion on pulmonary function in patients with thalassemia major. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 139-43.
4. Piatti G, Allegra L, Ambrosetti U, et al. β -thalassemia and pulmonary function. *Haematologica* 1999; 84: 804-808
5. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In Whetherrall DJ, Clegg JB (eds). *The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Science. Oxford.* 2001; 65-120.
6. Canatan D, Aydınok Y, Başak N.B - Talasemide moleküler tanı ve yöntemleri (eds). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Talasemi Federasyonu. Antalya. 2007; 49-60.
7. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1991; 33: 195-7.
8. Canatan D. Türkiye'de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. *Hematolog* 2014; 4-1: 11-21.
9. Cavdar AO, Arcasoy A. The incidence of α -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Haematol* 1971; 45: 312-8.
10. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 480-7.
11. Guler E, Caliskan U, UcarAlbayrak C et al. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 783-5.
12. T.C.Sağlık Bakanlığı, *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2002.

13. Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ et al. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassemia major. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1368-74.
14. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia: *Orphanet J Rare Dis. Journal of Continuing Education Topics & Issues* 2010; 21: 5-11.
15. Altay C, Gurgey A. Beta-thalassemia intermedia in Turkey. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612: 81-9.
16. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1135-46.
17. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A et al. In: Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2nd Revised edn. Nicosia (CY). 2008.
18. Orkin SH, Kazazian Jr HH. Mutation and polymorphism of the human betaglobin gene and its surrounding DNA. *Annu Rev Genet* 1984; 18:131-171.
19. Apak H. Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu* 2001: 149-62.
20. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013; 98: 833-44.
21. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012; 26 Suppl 1: S3-6.
22. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Contemporary approaches to treatment of betathalassemia intermedia. *Blood Rev* 2012; 26 Suppl 1: S24-7.
23. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion - dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012; 26 Suppl 1: S12-5
24. Akar N. Thalassemia Sendromları. In: *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Kitaplar Serisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. 1997; 325-43.
25. Cao A. Diagnosis of beta-thalassemia intermedia at presentation. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 23: 219-226
26. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, et al. The β thalassaemias. In Weatherall DJ, Clegg JB (eds). *The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Science, Oxford*. 2001; 287-356

27. Yalçın SS, Unal S, Gümrük F, et al. The validity of pallor as a clinical sign of anemia in cases with beta-thalassemia. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 408-412.
28. Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. In Bain BJ (ed). *Haemoglobinopathy Diagnosis. Blackwell Publishing. Oxford.* 2001; 1-19.
29. Hematoloji Uzmanlık Derneği Hematoloji Atlasi, <http://www.hematolojiatlasi.com>
30. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with β -thalassemia: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Apr;23(3):212-7.
31. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 12-20
32. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118: 3479-88
33. Eghbali A MD, et al. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major β -thalassemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4(1):17-21.
34. Liguori C, et al. Right heart modifications in talassemia major (TM) patients evaluated by cardiac MRI (CMR). *European Society of Radiology Congress* 2012; C-2530.
35. Bouljenkow V. Epidemiology of haemoglobinopathies. In *WHO Regional Working Group on the Prevention and Control of Thalassemia in Asia, Bangkok, Thailand; 1994.*
36. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.
37. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 397-399.
38. Li AM, Chan D, Li CK et al. Respiratory function in patients with thalassaemia major: relation with iron overload. *Arch Dis Child* 2002; 87: 328-30.

39. Landing BH, Nadorra R, Hyman CB, et al. Pulmonary lesions of thalassemia major. *Perspect Pediatr Pathol* 1987; 11: 82-96 .
40. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98: 1138-1142 .
41. Cooper DM, Mansell AL, Weiner MR et al. Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia major. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 639-648.
42. Carnelli V, D'Angelo E, Pecchiari M, et al. Pulmonary dysfunction in transfusiondependent patients with thalassemia major. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 180-184 .
43. Keens TG, O'Neill MH, Ortega JA, et al. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion program. *Pediatrics* 1980; 65: 1013-1017
44. Bucher U, Reid L. Development of the intrathoracic bronchial tree: the pattern of branching. *Thorax* 1961; 16: 207-208 .
45. Piatti G, Allegra L, Ambrosetti U, et al. β -thalassemia and pulmonary function. *Haematologica* 1999; 84: 804-808.
46. Lanzkowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Lanzkowsky Philip)*. California, USA: Academic Press. 2011; 200-47.
47. Coles SM, Klein HG, Holland PV. Alloimmunization in two multitransfused patient populations. *Transfusion* 1981; 21: 462-466.
48. Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, et al. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987; 52: 95-98.
49. Okon E, Levij S, Rachmilewitz EA. Splenectomy, iron overload, and liver cirrhosis in beta-thalassemia major. *Acta Haematol* 1976; 56: 142-150.
50. Risdon RA, Barry M, Flynn DM: Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassemia. *J Pathol* 1975; 116: 83-95.

51. Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al: Chelation therapy in beta thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr* 1981; 99: 695-699.
52. Cohen A, Markenson AL, Schwartz E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassemia major. *J Pediatr* 1980; 97: 100-102.
53. Kafidi KT, Rotschafer JC: Bacterial vaccines for splenectomized patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 192-197.
54. Fosburg MT, Nathan DG: Treatment of Cooley's anemia. *Blood* 1990; 76: 435-444.
55. Aydinok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. In: *Talasemi ve hemoglobinopatiler tanı ve tedavi*. 2007; 159-73.
56. Güven Ş, Erdoğan M. Talasemi majorda demir şelasyon sağaltımı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 4: 125-9.
57. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104: 34-9.
58. Piga A, Luzzatto L, et al. High-dose desferoxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal of Haematology* 1988; 40: 380- 381.
59. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107: 3738-44.
60. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica* 2008; 93: 1780-4.
61. Sodani P, Gaziev D, Polchi P et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; 104: 1201-3.
62. Unal S, Kuskonmaz B, Hazirolan T et al. Deferasirox use after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with beta-thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 482-9.
63. Ansari SH, Shamsi TS, Siddiqui JF et al. Efficacy of Hydroxyurea (HU) in Reduction of Pack Red Cell (PRC) Transfusion Requirement Among

- Children Having Beta-thalassemia Major: Karachi HU Trial (KHUT). *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 743-746.
64. American Thoracic Society. Standardisation of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
 65. Kıyan E. Solunum fonksiyon testleri. *Türk Toraks Derneği 5. Kış Okulu Notları* 2006.
 66. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-98.
 67. American Thoracic Society 1991. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
 68. American Thoracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
 69. Park KM, *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners, Sixth Edition*, Elsevier Saunders, 2014.
 70. Witzleben CL, Wyati JP. The effect of lung survival on the pathology of thalassemia major. *J Pathol Bacteriol* 1961; 82: 1-3 72.
 71. Hoyt RW, Scarpa N, Wilmott RW, et al. Pulmonary function abnormalities in homozygous beta-thalassemia. *J Pediatr* 1986; 109: 452-455.
 72. Factor JM, Pottipati SR, Rappoport I, et al. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major and the role of iron overload. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1570-1574.
 73. King GG, Brown NJ, Diba C, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 2005; 25: 896-901
 74. Ozyoruk D, Misirlioglu ED. Pulmonary Functions in Children With Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 605-10. 61 11
 75. Parakh A, Dubey AP, Chowdhury V et al. Study of pulmonary function tests in thalassemic children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 151-5.
 76. Khong PL, Chan GC, Lee SL et al. Beta-thalassemia major: thin-section CT features and correlation with pulmonary function and iron overload. *Radiology* 2003; 229: 507-12.

77. Kanj N, Shamseddine A, Gharzeddine W et al. Relation of ferritin levels to pulmonary function in patients with thalassemia major and the acute effects of transfusion. *Eur J Haematol* 2000; 64: 396- 400.
78. Grant GP, Mansell AL, Graziano JH, Mellins RB. The effect of transfusion on lung capacity, diffusing capacity, and arterial oxygen saturation in patients with thalassemia major. *Pediatr Res* 1986; 20: 20-23.
79. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N et al. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am J Dis Child* 1990; 144: 565-9.
80. Arora M, Chandra J, Suri JC et al. Pulmonary Function Tests in Beta Thalassemia. *Indian Journal of Peditrics* 2001; 68: 239-42.
81. Abu-Ekteish FM, Al-Rimawi HS, Al-Ali MK, et al. Pulmonary function tests in children with beta-thalassemia major. *Chron Respir Dis*. 2007;4(1):19-22.
82. Bourli E, Dimitriadou M, Economou M, et al. Restrictive pulmonary dysfunction and its predictors in young patients with β -thalassaemia major. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Aug;47(8):801-7.
83. Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol*. 2011 Oct;155(1):102-5.
84. Gulhan B, Yalcın E, Unal S, et al. Effects of blood transfusion cytokine profile and pulmonary function in patients with thalassemia major. *Clin Respir J*. 2016 Mar;10(2):153-62.
85. Ozbek OY, Malbora B, Sen N, et al. Airway Hyperreactivity Detected by Methacholine Challenge in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatric Pulmonology* 42:1187–1192 (2007).
86. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders : quantitative disorders of hemoglobin synthesis In: *Lippincott Williams & Wilkins (JP Greer, DA Arber, B Glader), 13 edn*. Philadelphia. 2013; 862-913.
87. Hazirolan T, Eldem G, Unal S et al. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 59-62.

- 88.** Djer MM, Anggriawan SL, Gatot D et al. Correlation between T2* cardiovascular magnetic resonance with left ventricular function and mass in adolescent and adult major thalassemia patients with iron overload. *Acta Med Indones*. 2013 Oct;45(4):295-301.
- 89.** Davidsen ES, Liseth K, Omvik P, et al. Reduced exercise capacity in genetic haemochromatosis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Jun;14 (3):470-5.
- 90.** Shizukuda Y, Tripodi DJ, Rosing DR. Iron Overload or Oxidative Stress? Insight into a Mechanism of Early Cardiac Manifestations of Asymptomatic Hereditary Hemochromatosis Subjects with C282Y Homozygosity. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016 Aug;9(4):400-1.
- 91.** Okubo BM, Matos AG, Ribeiro Junior HL, et al. Myelodysplastic syndrome patients present more severe respiratory muscle impairment and reduced forced vital capacity: Is disordered inflammatory signaling the culprit? *PLoS One*. 2017 Sep 6;12(9):e0184079.
- 92.** Guidelines for the management of non- transfusion dependent thalassaemia (NTDT), Thalassaemia International Federation (TIF) Publication no. 19, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Dilek ECE
Doğum yeri ve tarihi : Erzurum, 29.10.1986
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-
Onkoloji EAH, Ankara
dilekece365@hotmail.com, 0538 242 00 06
Yabancı dili : Almanca, İngilizce

II- Eğitimi

2013- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji- Onkoloji EAH
2006-2012 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (Fakülte İkincisi)
2004-2006 İstanbul Teknik Üniversitesi Mimarlık Fakültesi Mimarlık
Bölümü
1997-2004 İstanbul Kartal Anadolu Lisesi (Lise Birincisi)
1992-1997 İstanbul Kartal Eczacıbaşı İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2012 İntern Doktor
2012-2013 Pratisyen Doktor
2013-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2012-2013 Mardin Derik Toplum Sağlığı Merkezi Pratisyen Hekimi
2013- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji- Onkoloji EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar
Türk Pediatri Kurumu

VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

1. Kolestazlı hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi, A.Demir, A.Yaman,G.Hızal,B.Berberoğlu-Ateş,C.Tuna-Kırsacıoğlu, **D.Ece**, A.Oğuz, E.Karakuş, 2017, Sözlü Bildiri,Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Güncelleme Toplantısı, Bodrum, 01-04 Haziran 2017
2. **Ece D**, Sahiner N, Ozkaya-Parlakay A, Oguz-Erdogan AS, Ozyoruk D, Tezer H, Gulhan B, Kanik-Yukse S.Langerhans cell histiocytosis presenting like lichen planus in a 4-month-old infant.Pediatr Neonatol. 2017 Nov 15. pii: S1875-9572(17)30091-8. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.003.
3. Guvenir H, Misirlioglu ED, Aydin F, **Ece D**, Cakar N, Kocabas CN. Successful methylprednisolone desensitization in a pediatric patient. Pediatr Allergy Immunol. 2017 May;28(3):305-306. doi: 10.1111/pai.12693.
4. Çocuk Olguda Başarılı Metil-Prednizolon Desensitizasyonu, Hakan Güvenir, Emine Dibek Mısırlıoğlu, Fatma Aydın, **Dilek Ece**, Mustafa Özdemir, Nilgün Çakar, Can Naci Kocabaş. XXIII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi Poster Sunumu, 08-12 Ekim 2016

VII- Bilimsel Etkinlikler

52. Türk Pediatri Kongresi,15-19 Mayıs 2016,Antalya

VIII- Diğer Bilgiler

Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Eğitimi, 2015

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği (ÇİYAD) kursu, 2016

Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kursu, 52. Türk Pediatri Kongresi,2016.