



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA SOLUNUM SİSTEMİ
ALLERJİK HASTALIKLARI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ VE
EKSHALASYON HAVASINDA NİTRİK OKSİT İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. MELİH ER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SEMANUR KUYUCU

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2015-TP3-1283 proje numarası ile
desteklenmiştir.

MERSİN - 2016

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar tüm aŐamalarında büyük desteğini ve yardımını gördüğüm, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof .Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Eğitimim süresince bana emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine,

Tezimde yardımları olan Prof. Dr. Lülüfer TAMER ve AraŐ. Gör. Dr. Didem DERİCİ 'ye,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman, asistan ve intörn arkadaşlarıma,

Tezimde emeği geçen herkese,

Her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Melih ER

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	12
Orak Hücre Hastalığı	12
Genetik	12
Görülme Sıklığı Coğrafi Dağılımı	13
Patofizyoloji	14
Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler	16
Klinik Bulgular	19
Akut Krizler	20
Kronik Organ Hasarları	24
Tanı	26
Tedavi	27
OHH ve İnflamasyon	31
OHH ve Nitrik Oksit	34
Astım	38
Epidemiyoloji	38
Astım'ın İmmünopatolojisi	39
Astım'da Havayolu Obstrüksiyonu Ve Mekanizmaları	43
Astım'da Prognozu Belirleyen Faktörler	44
Tetikleyici Faktörler	46
Astım'da Klinik Özellikler	48
Astım'da Sınıflandırılması	49
Astım'da Laboratuvar Tetkikleri	54
Solunum Fonksiyon Testleri	54
Statik Ventilasyon Testleri	56

Dinamik Ventilasyon Testleri	61
Total IgE Düzeyi	70
Deri Testleri Ve Radioallergosorbent Test (Rast)	70
Astım ve Nitrik Oksit	71
OHH ve Astım	72
3. GEREÇ VE YÖNTEM	76
4. BULGULAR	84
5. TARTIŞMA	106
6. SONUÇLAR	113
7. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	116
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	118
8. TABLOLAR DİZİNİ	119
10. KAYNAKLAR	121
11. EKLER	136

ÖZET

Orak hücre hastalığı (OHH), hayatı tehdit edebilen akut komplikasyonlar ve çeşitli organlarda kronik hasarlar ile sonuçlanabilen doğuştan bir kan hastalığıdır. Akut göğüs sendromu (AGS) OHH'li hastaların %30-50'sinde görülür ve en sık görülen pulmoner komplikasyondur. Akut göğüs sendromu olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı gelişme sıklığı artmıştır. Araştırmacıların temel hedeflerinden biri, bu hastalıkların nedenlerini belirleyerek tedavi ve önleyici protokoller geliştirme yolunda adım atmaktır.

Orak hücre hastalığı olan çocuklarda allerjik hastalıklar ve astım sıklığının araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; OHH'li çocukların alt havayolu obstrüksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Solunum fonksiyon testleri ile yapılan değerlendirmelerde, hastalar da bronkodilatör yanıtının pozitif olduğunu ifade etmişlerdir. OHH'li çocuklarda metakolin provakasyon testi ile havayolu aşırı cevaplılığı olduğunu bulmuşlardır. Bilindiği üzere; astımda modifiye edilebilir risk faktörleri mevcuttur ve bu faktörlerin elimine edilmesi ve/veya astımın etkin tedavisi astımı veya benzeri solunum hastalığı olan OHH'li hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir.

Çalışmamızda orak hücreli anemili hasta popülasyonunda solunum sistemi ve allerjik hastalık yakınmaları, atopi, obstruktif ve restriktif solunum fonksiyon testi bozuklukları, ekshalasyon havasında nitrik oksit (FENO) düzeylerini inceleyerek allerjik astım, astım benzeri akciğer hastalığı ve diğer allerjik hastalıkların sıklığını belirlenmesi ve OHH'si olmayan çocuklarla karşılaştırılması, FENO düzeyleriyle solunum problemleri arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Hematoloji bölümünde orak hücreli anemi tanısı ile izlenen 67 kişi (hasta grubu) ve sağlıklı 49 kişi (kontrol grubu) olmak üzere toplam 116 birey çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda ayrıntılı anket, solunum fonksiyon testleri

(spirometri, impulse osilometri, pletismografi) ve ekshalasyon havasında nitrik oksit (FENO) düzeyleri bakıldı. Çalışmaya alınmasına karar verilen hastaların ebeveynleri ile birlikte 55 soruluk anket formu dolduruldu. Bunların içinde astım veya bronş aşırı cevaplılığı düşündüren semptomları olanlarda bronş provokasyon testi ve deri prick testi rutin işlem olarak yapıldı. Kontrol grubunda sadece anket, solunum fonksiyon testleri ve ekshale nitrik oksit incelemesi yapıldı.

R5premyüzde ve R20prem yüzde farkları bakımından orak ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. FVC ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Orak hücrelilerde FVC'nin düşük olanların oranı daha fazla bulunmuştur.

OHH'li çocuklarda FENO düzeylerine ait sonuçlar düşük bulunmuştur. Astım veya benzeri akciğer hastalığı olan OHH'li çocuklarda FENO düzeylerini araştıran bu çalışma bunu sorgulayan ilk çalışma olmuştur daha ileri ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: orak hücreli anemi, astım, allerji, FENO

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a congenital blood disorder that can result in life-threatening acute complications and chronic damage to various organs. Acute chest syndrome is seen in 30-50% of patients with SCA and is the most common pulmonary complication. Patients with acute chest syndrome (ACS) have increased the incidence of pulmonary hypertension and chronic pulmonary disease. One of the main goals of researchers is to identify the causes of these diseases and to take steps to develop treatment and preventive protocols.

When the studies on children with sickle cell disease were examined for allergic diseases and asthma prevalence, it has been reported that children with SCA have lower airway obstruction. The patients also stated that the bronchodilator response was positive in evaluations with pulmonary function tests. It has been reported that children with SCA have airway hyperresponsiveness with methacholine provocation test. As known; there are modifiable risk factors for asthma, and elimination of these factors and/or effective treatment of asthma can play an important role in reducing the morbidity and mortality of patients with SCA and asthma or similar respiratory diseases.

We studied respiratory system and allergic disease complaints, atopy, obstructive and restrictive pulmonary function test disorders, exhaled air nitric oxide (FENO) levels in a sickle cell anemia patient population. We aimed to determine the frequency of allergic asthma, asthma-like pulmonary disease and other allergic diseases in SCA patients and compare with patients without SCA and also the relationship between FENO levels and respiratory problems has been investigated.

A total of 116 subjects, including 67 SCA patients (patient group) and 49 healthy subjects (control group), who were diagnosed with sickle cell anemia

and followed up in Pediatric Hematology Department in Mersin University Health Research and Application Hospital, were included in the study. Detailed questionnaire was applied to all patient and control group, also respiratory function tests (spirometry, impulse oscillometry, plethysmography) and exhaled air nitric oxide (FENO) levels were evaluated. A questionnaire with 55 questions was filled out with the parents of the patients who were decided to be included the study. Those with symptoms suggestive of asthma or bronchial hyperresponsiveness were routinely evaluated with bronchial provocation test and skin prick test. Only questionnaire, respiratory function tests and exhaled nitric oxide examinations were performed in the control group. There was a statistically significant difference between the sickle and control groups in the R5prem and R20prem percent differences. There was a statistically significant relationship between FVC and group. Sickle cell patients have a higher rate of low FVC. The results of FeNO levels in children with OHA were found to be low.

This study is the first study investigated FENO levels in children with asthma or similar lung disease, and there is a need for further and larger studies.

Keywords: sickle cell anemia, asthma, allergy, FENO

GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücre hastalığı (OHH), hayatı tehdit edebilen akut komplikasyonlar ve çeşitli organlarda kronik hasarlar ile sonuçlanabilen doğuştan bir kan hastalığıdır. Orak hücreli anemi dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Türkiye genelinde sıklık %0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır.¹ Orak Hücre hastalığının (OHH) patofizyolojisinde orak eritrositler vasküler endotele yapışır ve vazo-oklüzyonu başlatırlar. Akut göğüs sendromu OHH'li hastaların %30-50'sinde görülür ve en sık görülen pulmoner komplikasyondur. Akut göğüs sendromu (AGS) olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı gelişme sıklığı artmıştır. OHH'li hastalarda astım ile AGS arasında bir ilişki olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Doktor tanılı astımı varlığı; orak hücre anemisi olan hastalarda ağırlı kriz ve AGS riskini arttırmaktadır. OHH'li hastalarda çoklu ağrı atağı veya AGS bulguları varlığında bu hastaların astım yönünden detaylı değerlendirilmesi önerilmektedir.²

Orak hücre hastalığı olan çocuklarda allerjik hastalıklar ve astım sıklığının araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Koumbourlis ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada OHH'li çocukların %35 kadarında alt havayolu obstrüksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Aynı yazarlar, solunum fonksiyon testleri ile yapılan değerlendirmelerde, hastaların %54'ünde bronkodilatör yanıtının pozitif olduğunu ifade etmişlerdir.³ Özbek ve ark. OHH'li çocuklarda metakolin provakasyon testi ile havayolu aşırı cevaplılığı sıklığını %77 olarak bulmuşlardır. Birçok diğer çalışmada da havayolu aşırı cevaplılığı ve OHH arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve %35 ile %77 arasında değişen oranlarda birliktelik olduğu kaydedilmiştir. Knight-Maden ve ark. yaptıkları çalışmada OHH'li çocuklarda astım varlığında, 10 yıl içerisinde mortalite gelişim riskinin %11,2 arttığını bildirmişlerdir.⁴ Bilindiği üzere; astımda modifiye edilebilir risk faktörleri mevcuttur ve bu faktörlerin elimine edilmesi ve/veya astımın etkin tedavisi astımı veya benzeri solunum hastalığı olan OHH'li hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir.

OHH'li hastalarda astımın bu kadar yüksek görülmesi sadece genetik yatkınlıkla açıklanamaz, bu iki hastalığın benzer inflamatuvar mekanizmaları paylaştıkları düşünülmektedir. Genetik polimorfizmler, çevresel ve enfeksiyöz etkenler astımda kronik havayolu inflamasyonuna katkı sağlar.⁵ OHH patogenezinde önemli rol oynayan inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksemi arasındaki ilişki ve oraklaşmanın sonuçları değerlendirildiğinde OHH ile ilişkili olarak havayolları ve akciğerde kronik inflamatuvar süreçler gelişebilir. Bu nedenle OHH'li hastalar, astım ve benzeri akciğer hastalığı için artmış risk altındadır. OHA da gerçek astım sıklığının mı arttığı yoksa hemolizin tetiklediği bir inflamatuvar süreç sonucunda astıma benzeyen farklı bir solunum bozukluğu mu geliştiği halen belirsizdir. OHH'nin en önemli etkilerinden biri , akciğer gelişimi ve fonksiyonları üzerinedir. Uzun yıllar boyunca OHH'nin, restriktif akciğer defektlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu geleneksel olarak söyleneceği; son zamanlarda artan kanıtlara göre; çocuk ve adolesan OHH hastalarında sadece restriktif değil, aksine çok erken dönemlerden itibaren obstrüktif akciğer fonksiyon bozuklukları gözlenebildiği artık anlaşılmıştır. Gladwin ve Vichinsky orak hücre hastalığının pulmoner komplikasyonlarının altında yatan patofizyolojisinde spektrumun bir ucunda hemoliz, endotelial disfonksiyon ve azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını, spektrumun diğer ucunda da kapiller vazo-oklüzyonun olduğunu belirtmişlerdir.⁶ OHH'de, artmış arjinaz aktivitesinin, NO üretiminde görece azalmaya yol açtığı ve göreceli bir NO eksikliği tablosu oluşturduğuna inanılmaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımı orak hücre hastalığında oldukça önemli bir sorundur, çünkü NO birçok patolojik mekanizmada kilit noktasıdır. Potent pulmoner vazodilatör olan NO olmadan hipoksi, eritrosit oraklaşması, hemoliz, endotelial hasar ve vazo-oklüzyon kısır döngüsü ve ilişkili komplikasyonların gelişme sıklığı artar. NO akciğerde vasküler tonus yanında bronkomotor tonus üzerinde de etkili olan potent bir bronkodilatördür. Eksikliğinde bronş aşırı cevaplılığı gelişebilmektedir. Klasik astımda nitrik oksit sentaz enzim indüksiyonu ile ekshalasyon havasında NO (FENO) düzeyleri artmaktadır. Buna karşılık, OHH'li çocuklarda FENO düzeylerine ait sonuçlar çelişkilidir, düşük veya normal bulan araştırmalar mevcuttur.⁷ Ancak, astım veya benzeri akciğer hastalığı olan OHH'li çocuklarda

FENO düzeylerine ait bir çalışma mevcut değildir ve bu çalışma bunu sorgulayan ilk çalışmadır.⁷

Bu çalışmanın amaçları:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji bölümünde izlenen ve dışlanma kriteri taşımayan orak hücreli anemili hasta popülasyonunda solunum sistemi ve allerjik hastalık yakınmaları, atopi, obstruktif ve restriktif solunum fonksiyon testi bozuklukları ve ekshalasyon havasında nitrik oksit (FENO) düzeylerini inceleyerek allerjik astım, astım benzeri akciğer hastalığı ve diğer allerjik hastalıkların sıklığını belirlemek ve OHH'si olmayan çocuklarla karşılaştırmak

2. FENO düzeyleriyle solunum problemleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve FENO ölçümünün OHH'li çocuklarda tanısal yararının değerlendirilmesi

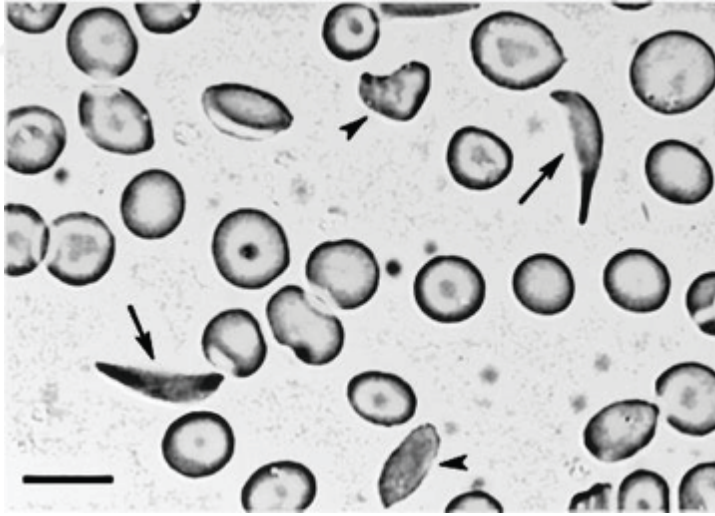
3. Orak hücre hastalığıyla ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri ve komplikasyonlar ile solunum sistemi problemleri arasındaki ilişkinin araştırılması olarak belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Orak hücre hastalığı, Astım, Allerji, FENO, Spirometri, IOS, Bronş aşırı cevaplılığı

GENEL BİLGİLER

ORAK HÜCRE HASTALIĞI

Orak hücre hastalığı, otozomal resesif kalıtım gösteren, birçok sistemi etkileyen ve hemolitik tipte anemi ile giden kronik bir kan hastalığıdır. Orak hücre hastalığı (OHH) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin olan HbS oluşur. Bu mutasyonun sonucu olarak oksijensiz HbS polimerize olur ve katı kristal halinde çöker⁸. Mutasyon sonucu oluşan HbS, eritrositlerde bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şeklini alır (Şekil 1)⁹. Oraklaşmış olan bu eritrositler kan akışkanlığında yavaşlamaya ve damar tıkanıklığına yol açıp klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur.



Şekil:1 Orak Hücre ve Normal hücre⁹

Genetik

OHH otozomal resesif geçiş göstermekle beraber akraba evliliklerinde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Orak hücre mutasyonu homozigot ya da heterozigot durumda olabilir. Heterozigot durumdaki kişi anne ya da babanın

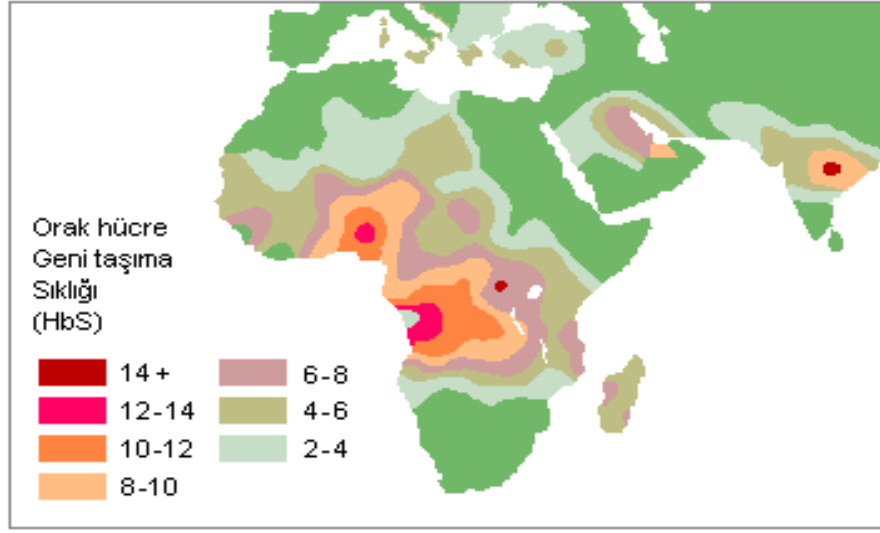
sadece birinden mutasyona uğramış geni almaktadır ve eritrositlerde HbA ile birlikte HbS de bulunmaktadır. Bu durum orak hücre taşıyıcılığı olarak adlandırılmaktadır. Taşıyıcılar hastalık belirtilerini göstermez, ancak tetkik ve taramalar sırasında tesadüfen anlaşılırlar. Homozigot durumda ise anne ve babanın her ikisinden de mutasyona uğramış gen alınarak OHH söz konusu olmaktadır. Genotip olarak orak hücre taşıyıcısı (HbAS) olan ebeveynler %25 olasılıkla OHH'li hasta çocuğa sahip olma riski taşımaktadır. Böyle anne ve babadan genotipi normal olan (HbAA) çocuk doğma olasılığı ancak %25'tir.¹⁰

Orak hücreli hastalarda, taşıyıcılar ve normal bireylerin Hb'leri arasındaki elektroforetik ve kimyasal farklılıkların tespit edilmesi, OHH'nin moleküler bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur¹¹. HbS ile normal Hb karşılaştırıldığında 'hem' grupları arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Globinden molekülü iki hemoglobin türü arasındaki farklılıktır.¹²

Orak hücre geninin diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması, farklı OHH tiplerinin görülmesine sebep olmaktadır. Örneğin; HbA₂'nin %3-5 arasında olduğu ve daha hafif seyirli klinik bulgulara yol açan orak hücre-β talasemi tablosu görülebilir. Bu tür hastalardaki klinik özelliklerini, β geni mutasyonunun tipi ve HbA miktarı belirlemektedir. OHH ile birlikte görülen diğer heterozigot durumlar ise; orak hücre-hemoglobin C (SC) hastalığı, orak hücre-hemoglobin Lepore, orak hücre-hemoglobin O ve orak hücre-hemoglobin D'dir.¹³⁻¹⁴

Görülme Sıklığı ve Coğrafi Dağılım

Orta Afrika OHH'nin en sık görüldüğü bölgelerden biridir ve buralardaki bazı etnik gruplarda % 40 dolayında taşıyıcılık görülmüştür.^{15,16} Bu bölgelerde saptanan mutasyonlar saptandığı yerlere göre adlandırılmıştır.¹⁷ OHH İtalya'nın güney, Yunanistan'ın kuzey ve Türkiye'nin güney bölgelerini kapsayan Akdeniz çevresindeki ülkelerde, Sicilya, Orta Doğu ve Hindistan'da yaygın olarak görülmektedir. Dünyada 200 milyon kişiden fazla orak hücre taşıyıcısı bulunmakla birlikte bu sayıya her yıl yaklaşık 200-300 bin yenidoğan birey eklenmektedir. Afrikalı ve Amerikalı çocuklarda HbSS oranı % 0,14, taşıyıcılık oranı ise; % 8'dir (Şekil 2).¹⁸⁻¹⁹



Şekil 2. Epidemiyolojik olarak dünya üzerinde HbS geni görülme sıklığı

Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları sonucunda Çukurova Bölgesi, OHH'nin en sık bulunduğu bölgedir.^{20,21} Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 ve ülkemizdeki toplam OHH olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir.^{22,23} Ayrıca hastalığın Antalya'da % 2,5, Diyarbakır'da % 0,5, Muğla'da % 0,5 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır.²⁴

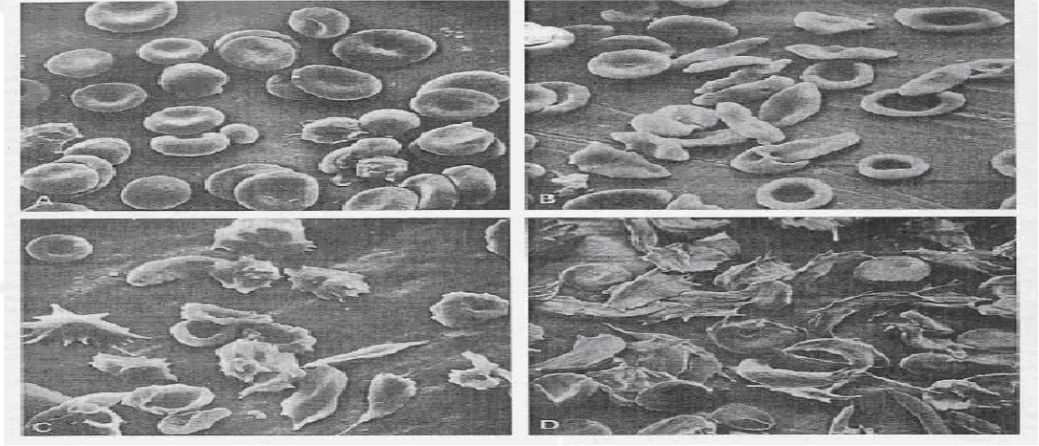
Patofizyoloji

β globin zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucu yani Deoksiribonükleik asit (DNA)'de adenin yerine timin gelmesine bağlı olarak (GAG-GTG) HbS molekülü ortaya çıkar.

Oksijenini bırakan, oksijensiz HbS molekülünün çözünürlüğü azalır, buna karşılık viskozitesi artar, oksijensiz HbS tetramerleri kendi aralarında etkileşerek polimer lifçikleri oluşturur, bunlar da lifler halinde biraraya gelirler.²⁵

Hb tetramerleri oksijensizliğin süre ve şiddetine bağlı olarak farklı biçimlerde polimerize olmakta ve orak biçimli eritrositlere dönüşmektedirler.

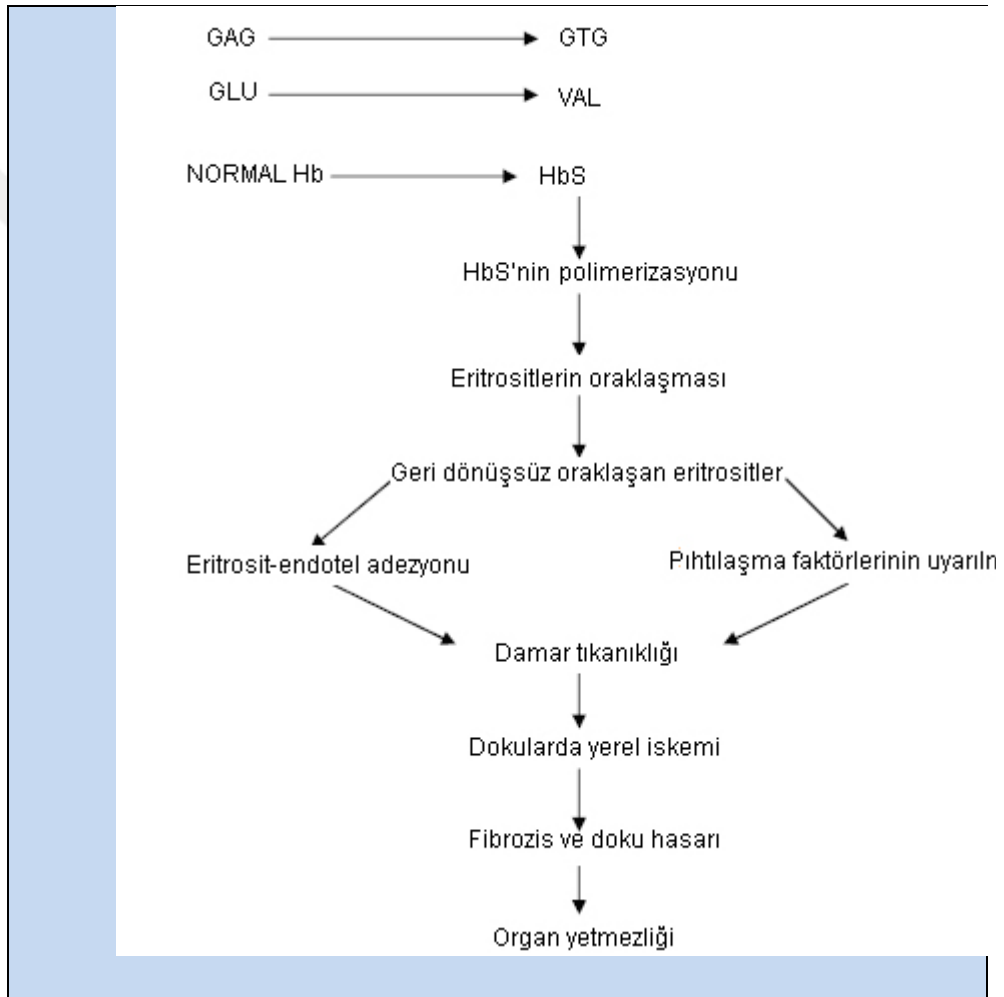
Eritrositler orak şeklini aldıktan sonra dolaşımında akışkanlığı azaltarak kan akımını yavaşlatırlar ve bu durum küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz ortam oluşmasına yol açar. Genellikle yeniden oksijenlenme ile orak eritrositler eski biçimini kazanırken, bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine neden olmaktadır.²⁶ Her bir hasta için dönüşsüz oraklaşmış hücre sayısı genellikle sabittir ve esas olarak kansızlık derecesiyle ilişkilidir. Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma görünümü Şekil 3’ de gösterilmiştir.²⁷



Şekil 3. OHH’de eritrositlerin elektron mikroskopik görünümü²⁷

- A.** Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında bir tane mikrosferosit
- B.** Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C.** Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D.** Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarım ay şeklindeki eritrositler

OHH patogenezi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki HbS'nin polimerizasyonu ile damar tıkanıklığı sırasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde sıvı kaybı, inflamatuvar yanıt ve yeniden kanlanma hasarı önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi görünmektedir²⁸. Şekil 4'de OHH'nin fizyopatolojisi özetlenmiştir.



Şekil 4. OHH'nin fizyopatolojisi²⁹

Oraklaşmayı Etkileyen Faktörler

Oraklaşmaya eğilimi artıran en sık durumlar; enfeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, aşırı fiziksel egzersiz, sıvı kaybı, alkol, gebelik,

vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin ayrışma eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek HbS, düşük fetal HbF miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalması olarak görülmüştür.^{29,30}

a) Hücre İçi Hemoglobin Tipleri ve Yoğunlukları

OHH patogeneğinde birincil olay oksijensiz HbS'nin polimerizasyonudur. Bu olayda en önemli faktör hücre içi Hb tipleri ve yoğunluklarıdır. Eritrosit içindeki HbS yoğunluğu ile oraklaşmaya yatkınlık arasında bir ilişki mevcuttur. Kişiler arasında farklılık olmakla beraber taşıyıcıların eritrositlerinde HbS<%50'dir ve geri kalan ise HbA'dır. Böylece heterozigot kişilerdeki eritrositler ciddi hipoksi durumları dışında oraklaşma göstermez. Normal HbA'dan başka diğer Hb'de HbS polimerizasyonunu etkiler. Örneğin; HbF, HbS polimerizasyonunu baskılar. Bundan dolayı HbF'nin erişken düzeyine ulaştığı 5-6. aya kadar hastalık bulguları görülmez.

Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'deki Hb elektroforez sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Normal bireyler, orak hücre taşıyıcıları ve OHH'deki Hb elektroforez sonuçları³⁰

Fenotip	Hemoglobin Tipi	Yüzde (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	96-98	2 α 2 β
	HbF	0,5-0,8	2 α 2 γ
	HbA2	1,5-3,2	2 α 2 δ
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA: 60-65	2 α 1 β 1 orak
		HbS: 35-40	
		HbF: 2-20	
Orak hücre hastalığı (homozigot)	HbSS	HbS: 80-90	2 α 2 orak
		HbF: 2-20	
		HbA2: 2-4	
		HbA: yok	

b) Damarsal Göllenme

Düşük oksijen basıncına maruz kalma süresi eritrositlerde oraklaşma için önemli bir etkidir. Eritrositlerin oraklaşması, kan akımının yavaşladığı mikrovasküler yatakla sınırlıdır. Bu durum, OHH'da en sık etkilenen organ olan dalak ve kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Damar yatağının diğer kısımlarının tıkaçıcı ataklarda etkilenmesinde inflamasyon ve eritrosit yapışkanlığında artış rol oynar. İnflamasyonlu dokuda kan akımı yavaşlar, lökosit ve eritrositin aktif endotele yapışması ile sıvı sızıntısı olur. Sonuçta inflamasyonlu damar yatağından eritrositlerin daha uzun sürede geçişine bağlı olarak, oraklaşma süresi önemli derecede yükselir. Sonunda doku hasarı ve ağrılı kriz gibi klinik sonuçlar ortaya çıkar.

c) Sıcaklık

Düşük sıcaklık damar daralmasından dolayı oraklaşmaya eğilimi artırır.

d) Asidoz

Hidrojen (H^+) iyonları oksijen (O_2) disosiasyon eğrisini sağa kaydırır yani pH'da azalma Hb'nin O_2 'ye ilgisini azaltır. Oksijensiz durumdaki HbS çöktüğünden O_2 yüzdesi değişmese bile, düşük pH eritrositlerin oraklaşmasını artırır. Alkaloz ise oraklaşmayı geciktirir ancak dokulara O_2 salınımı bozulur.

e) Deoksijenasyon

HbS içeren eritositlerde oraklaşma için en önemli faktör deoksijenasyondur (oksijen kaybı). Anestezi, solunum cihazına bağlanma, akciğer veya kalp bozuklukları sırasında hipoksi gelişir ve buna bağlı olarak oraklaşma artar.

f) Hemoglobin Konsantrasyonu

HbS polimerizasyon hızı hücrenin ortalama alyuvar hemoglobin derişimi (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration =MCHC) ile ilişkilidir. MCHC >30 ise HbS çökmeye meyillidir. Eritrosit hacminin artmasına neden olan bir ajan MCHC'yi azaltarak oraklaşmayı geciktirebilir. Hem damarsal göllenme hem de hipertonsiteyle sonuçlanan sıvı kaybı, MCHC artımına yol açar, oraklaşmayı kolaylaştırır. Yüksek HbS yoğunluğu, oksijensiz durumda çökme ve polimerizasyon ihtimalini artırır.

g) Enfeksiyon

Damar tıkkayıcı kriz enfeksiyonlarla tetiklenir. Enfeksiyon oraklaşmayı artırır. Ateş, kusma, ishal ve sıvı kaybına sebep olur. Beslenmenin azalması asidoza neden olur ve pnömonide hipoksi gelişebilir.²⁶

Klinik Bulgular

Orak hücre hastalığı anemi, hemoliz, hayatı tehdit edebilen akut komplikasyonlar ve çeşitli organlarda kronik hasarlar ile sonuçlanabilen bir

hastalıktır. OHH hastalarında anemi bulguları olmakla birlikte ağırlı kriz dönemleri dışında genellikle belirti vermezler. OHH'da klinik bulguları ciddi hemoliz ve hemolitik anemi tarafından uyarılan dengesel mekanizmalar ile birçok doku ve organı ilgilendiren yaygın damar tıkanıklığı ve doku beslenmesindeki bozukluğa bağılı olarak oluşmaktadır.²⁶

Orak hücre hastalarında klinik bulguların başlama zamanı farklılık gösterir. OHH'li çocuklar doğumda anemik değildir. HbF düzeyinin düşmesi ile yaklaşık olarak 4. ayda anemi, 6. aydan sonra splenomegali görülür.⁴³ İlk damar tıkaçıcı kriz olguların yaklaşık yarısında yaşamın 6-12. ayında, büyük çoğunluğunda 6 yaştan önce, çok nadiren ise yetişkin yaşta klinik bulgu verebilir.^{32,33}

Bulgular genotip ve haplotipler arasında değişkenlik gösterir. HbS-β⁰ talasemisinde anemi diğer tiplere göre şiddetli seyreder. HbS-β⁺ talasemi ve HbSC hastalığında ılımlı bir anemi vardır. OHH hastaları arasında α-talaseminin eşlik ettiği bireylerde anemi en hafif şekilde seyreder.²⁶

Hastalığın belirti ve bulguları çok değişken olup akut krizler ve kronik organ hasarları olmak üzere iki gruba ayrılır.²⁹

Akut Krizler

a) Aplastik Kriz

Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Karakteristik özellikleri; kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinde ve retikülosit sayısında azalma ile birlikte Hb düzeyinde ani düşüştür. Eritrosit üretiminin olmadığı bu evrede, hemoliz devam eder ve anemi şiddetlenir. Parvovirüs B 19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumlu tutulmaktadır. Kemik iliği nekrozu aplastik krizin bir başka nedenidir. Ateş, kemik ağrısı, retikülosit düşüklüğü ve lökoeritroblastik yanıt ile kendini gösterir⁴⁷. Bazı hastalara eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekebilmektedir. Birkaç gün süren atak sonrası iyileşme döneminde hastanın yeterli folik asit alması sağlanmalıdır.¹⁵

b) Hemolitik Kriz

Hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki azalma, indirekt bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit düzeylerinde artış hemolitik krizin özellikleridir. Bazı ilaçlar ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği hemolitik krizi artırır.

Kronik olan ve giderek kötüleşen anemi; yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı olabilir.

Beslenme yetersizliği ve idrar yolundan demir kaybı demir eksikliğine sebep olabilir. Demir eksikliğinin teşhisinin konulması, hemolize bağlı olarak yükselen serum demir düzeyleri nedeniyle engellenebilir.²⁶

c) Damar Tıkayıcı Kriz

Damar içi oraklaşma ve tıkanıklık buna bağlı gelişen doku kanlanmasının bozulması sonucu ortaya çıkan ve ağrının eşlik ettiği komplikasyonlardır. OHH'li çocukların en önemli klinik bulgularını oluşturur. Damar tııkayıcı krizler; el-ayak sendromu, ağrılı krizler, akut göğüs sendromu (AGS), santral sinir sistemi olayları ve priapizm olarak kendini gösterebilir.

El- Ayak Sendromu (Daktilit)

Küçük çocuklarda ilk tutulan yer genellikle el ve ayaklardaki küçük kemikler olup bu klinik durum el-ayak sendromu (daktilitis) olarak adlandırılır. Bu durum, periost inflamasyonu ile ilişkili kemik iliği nekrozuna bağlı oluşmaktadır. Soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, enfeksiyon, stres, menstruasyon veya alkol alımı gibi faktörlerin ağrılı krizi tetiklediği bilinmektedir. Çocukların %25-50'sinin iki yaşına kadar en az bir daktilit epizodu geçirdiği bildirilmektedir. Tipik olarak eller ve ayaklarda ani başlangıçlı, eritemin eşlik etmediği ağrılı şişlikler şeklinde kendini gösterir. Radyolojik olarak yumuşak doku şişliği, kortikal incelleme görülür. Bulguların başlamasından 2-3 hafta sonra metakarpal, metatarsal ve falanksalarda destrüksiyon ortaya çıkar. Kemik nekrozları direkt grafilerde görülmeyebilir, en iyi manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilir^{26,35}

Ağrılı Krizler

Damar içi oraklaşma küçük damarlarda tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz kendisini yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile gösterir. Ağrı vücudun herhangi bir bölgesini etkilemekle birlikte sırt, göğüs bölgesi, karın bölgesi, kol ve bacaklar en sık etkilenen bölgelerdir. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir. Ağrılı krizlere ateş, eklemlerde şişlik, hassasiyet, takipne, hipertansiyon, bulantı ve kusma gibi bulgular eşlik edebilir.

Eritrosit yıkımında artış, C-reaktif protein (CRP), α 1-glikoprotein, transferrin gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artma, LDH, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , Substans-P gibi sitokinlerin düzeylerinde yükseklik ve serum akışkanlığında azalma görülebilir.²⁹⁻³⁰⁻³⁶

Santral Sinir Sistemi olayları (İnme)

İnme, ana serebral veya intraserebral damarların tıkanıklığı veya subaraknoid kanamaya bağlı olarak gelişen, OHA'lı çocuk ve genç erişkinlerin % 6-17'sinde bildirilen ciddi bir yan etkidir. HbF düzeyi % 8'den düşük olgularda riskin arttığı bildirilmektedir. Daha önce geçici iskemik atak geçirenlerde, Hb düşük olanlarda, sık veya yakın zamanda AGS geçirenlerde ve sistolik kan basıncı yüksek olan kişilerde risk fazladır. Ani başlayan hemiparezi, afazi, havale, duyu kaybı ve bilinç değişikliği gibi klinik bulgulara yol açar.³⁷

Genelde yaygın beyaz cevher iskemisi olarak MRG bulgusu veren sessiz iskemilerin yaşa bağlı olmayan sıklığı %10-30 arasındadır. Erişkin OHH hastalarının %24'ü 45 yaş civarında inme geçirmektedir. İlk üç yıl içinde tekrarlama oranı %90'lara çıkmaktadır.³⁸⁻³⁹

Sürekli kan transfüzyonu sayesinde tekrarlama oranı %46-91'den %10'nun altına düşer. Yıllık inme geçirme riski %10 iken uygun tedaviyle bu oran % 90 oranında azaltılabilmektedir.⁴⁰

OHH'da inmenin önceden tahmin edilmesinde ve inme yönünden risk altındaki hastaların belirlenmesinde transkranyal doppler ultrasonografi (TKDU) yardımcı tanı aracıdır.⁴¹

Akut Göğüs Sendromu

Akciğer damarlarında oraklaşmaya bağlı gelişen tıkanıklıklar, pulmoner yağ embolisi, araya giren klamidy, mikoplazma gibi atipik mikroorganizmalar ve kapsüllü bakteriler, hipoventilasyon, antioksidan çevrede bozulma ve aşırı hidrasyon akut göğüs sendromu (AGS) gelişmesine neden olmaktadır. OHH'li hastalarda genetik patofizyolojik zeminine eklenen değişik nedenler bu akciğer hasarına yol açmaktadır. AGS OHH'nin yaklaşık %30'unda görülür ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur.

Solunumla artan göğüs ağrısı, ateş, lökosit yüksekliği, akciğerde yeni ortaya çıkan infiltrasyon, öksürük, nefes darlığı ve takipne AGS'nin başlıca belirtileridir. Bu hastalık tablosunun pnömoni veya akciğer embolisinden ayırımı çok güç olabilir. Ağır olgularda akciğer fonksiyonları hızla bozulur ve ciddi hipoksi ile solunum yetmezliği gelişebilir. AGS tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler sonuçta pulmoner hipertansiyon ve korpulmonaleye yol açabilir.³⁰⁻³⁵⁻³⁶

Priapizm

Priapizm OHH hastalarında görülen damar tıkaçıcı krize bağlı gelişen penisin ağrılı ereksiyonudur. Priapizmde corpus cavernosum oraklaşan hücrelerle tıkanmıştır, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur.³⁰⁻³⁶ Görülme sıklığı %6-42 arasındadır ve 5-13 ile 21-29 yaşlarında pik yapmaktadır. Tekrarlama olasılığı % 50'dir. Priapizm olan hastaların %46'sında seksüel fonsiyon bozukluğu saptanmıştır.⁴²

d) Sekestrasyon Krizi

Akut Splenik Sekestrasyon Krizi; henüz otosplenektomi gelişmemiş OHH hastalarında, dalağın ani ve hızlı olarak ileri derecede büyümesi sonucu, eritrositlerin büyük bir kısmının dalakta tutulmasıdır. Saatler içinde hipovolemik şok ve ölüm gelişebilir.⁴³

Hepatik Sekestrasyon Krizi; bütün yaş gruplarında görülebilir. Hipokondriyal ağrı ile birlikte abdominal gerginlik mevcuttur. Karaciğer hassas ve büyüktür. Bazen sarılık görülebilir.⁴³

Kronik Organ Hasarları

a) Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği boydan çok vücut ağırlığını etkiler. Görülme sıklığı açısından kadın veya erkek arasında belirgin bir fark yoktur.²⁶

b) Kemik ve Eklemler Üzerine Etkileri

Orak hücre krizi sırasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle hassasiyet dışında muayene bulgusu yoktur. Eklemlerde kırmızılık, ısı artışı ve şişlik olması sellülit veya osteomyelit gibi enfeksiyonları düşündürür. Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrının olması femur başı nekrozunun bir belirtisi olabilir. Vertebra grafisinde görülen balık ağzı görüntüsü OHH için spesifiktir.⁴⁴

c) Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri

Böbrekleri tutan damar tıkaçıcı olaylar siktir fakat genellikle belirti vermezler. Böbrek medullasında nekroz, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyeti ile belirti verebilir. Papiller nekroz makroskopik veya mikroskopik hematüri oluşumuna neden olur ve böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasına yol açar. OHH veya taşıyıcılığı olup hematürisi olan hastalara USG veya MRG yardımı ile ileri tetkikler yapılarak yaşamı tehdit edici durumlar dışlanmalıdır.⁴⁴

d) Karaciğer ve Dalak Etkilenimi

Dalak sekestrasyonu çocuklarda daha sık meydana gelir. Belirgin özellikleri aneminin ani olarak artışı, retikülosit yüksekliği, hassas ve büyük dalak görülmesidir. Oraklaşan hücrelerin dalaktaki kan dolaşımını tıkaması; Hb yoğunluğunda azalma, dalakta ani büyüme ile kendini gösterir ve hayatı tehdit edebilir. Taşikardi, hipotansiyon, solukluk, halsizlik ve karında dolgunluk görülür. Dalakta trombositler de yıkılabilir ve bu durum orta derecede trombosit

düşüklüğü ile sonuçlanır. Çocukluk çağı boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar dalak işlevlerinin kaybolmasına neden olarak özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur.²⁶⁻³⁰⁻³⁶

OHH'nin % 30-70'inde uzun süreli hemolize bağlı safra kesesi taşlarının oluşması nedeniyle safra yolu hastalıkları sıktır. Hastalarda karaciğer büyüklüğü ve fonksiyon bozukluğu vardır. Sık yapılan kan naklinin yan etkisi olarak özellikle Hepatit C enfeksiyonu yüksek oranda görülebilir.²⁶

e) Kalp Üzerine Etkileri

OHH'ye özgü bir kardiyomiyopati yoktur. Fakat hastalarda kardiyak durumun mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Çocukluk çağından itibaren devam eden anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında veya boyutlarında büyüme başlar. Bu nedenle sıvı tedavisi yapılırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda kalp damar hastalığı olmaksızın, kalp damarlarını orak hücrelerin tıkanması nedeniyle kalp krizi geliştiği bildirilmiştir.²⁶

f) Nörolojik Sisteme Etkileri

Tüm OHH'nin % 15-25'inde nörolojik yan etki gelişir. Çocukluk çağında serebral nekroz, erişkinlerde serebral kanama daha sık görülür. Diğer yan etkiler arasında, geçici iskemik atak, konvülsiyon, baş ağrısı, menenjit, denge bozukluğu, işitme kaybı ve subaraknoid kanama sayılabilir.²⁹⁻³⁰

g) Göz Etkilenimi

Gözde meydana gelen yan etkileri arasında, retinada nekroz, retinal ayrılma, vitröz kanama, ilerleyici retina hastalığı sayılabilir.²⁷ Ani görme kaybı ile belirti veren santral retinal arter tıkanıklığı acil bir durumdur ve hekim tarafından hızla değerlendirilip acil kan nakli yapılmalıdır.⁴⁴

h) Bacak Ülserleri

Genellikle travmaya bağılı oluşan bacak ülserleri malleolusun iç veya dış tarafında, sıklıkla da iki taraflı oluşur. Bacak ülserleri iyileşmeye dirençlidir ve ayrıca dokuda iltihabın ilerlemesi sonucu osteomyelite yol açabilir.²⁷⁻³⁰⁻³⁵

ı) Enfeksiyonlar

Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar OHH'de temel hasarlanma ve ölüm nedenidir. Çocukluk çağında dalak işlevlerinin kaybolması hastalarda H. influenza ve S. pnömonia gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır. En önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağılı sepsis ve menenjitir. Çocuklarda sepsis ve menenjitin en sık sebebi S. pnömonia'dır. Bu enfeksiyonla beraber aplastik kriz, yaygın damar içi pıhtılaşma gelişebilir ve % 20-50 oranında ölüm görülebilir. H. influenza tip b, bakteriyemi ve sepsisin 2. sık nedeni olup daha ileri yaştaki çocukları etkiler. S. pnömonia'ya göre daha hafif seyreder fakat ağır olgularda ölümcül olabilir. OHH'da pnömonilerin en sık nedeni mycoplasma pnömonia'dır. OHH'li hastalarda 38⁰C veya daha yüksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir.

Tanı

Hastanın öncelikli olarak detaylı sorgulanan öyküsünden etnik köken, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede solukluk, sarılık, dalak büyüklüğü, enfeksiyon bulguları, organ ve iskelet sistemindeki şekil bozuklukları kaydedilmelidir.

Semptomlar ilk olarak bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe ortaya çıkmaya başlar. OHH'deki hemolitik anemi; hematokrit, Hb ve eritrosit düzeylerinde hafif ve orta düzeye kadar düşmeye yol açar. Bazal Hb düzeyi 6-9 gr/dl iken retikülositlerin oranı % 3-15 arasındadır. Haptoglobulin düzeyleri de düşmüştür.³⁶

OHH'nin periferik kan yayma bulguları çeşitlidir; yaymada orak hücrelerin yanı sıra polikromazi, hedef hücreler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly Cisimcikleri ve mikrositoz görülebilir, görülen orak şekilli hücreler tanıyı koymada desteklediği için değerlidir. Eritrositler talasemi ve demir eksikliği eşlik etmedikçe normokromdur.²⁷

Periferik yaymada 3. ayın sonunda geri dönüşümsüz orak hücreleri belirmeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan Hb elektroforezi, çözünürlük testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir. Daha ileri yaşlardaki çocuklar ve yetişkinlerde amaç taşıyıcı veya hasta olanların ayrılmasıdır.

Doğum Öncesi Tanı

Günümüzde OHH için var olan tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle doğum öncesi dönemde tanısının konulması önem kazanmıştır. Bu nedenle hastalığın önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın her ikisi de OHH ise çocuklarda homozigot SS olma olasılığı % 25'tir. Hastalığın doğum öncesi tanısı hamileliğin ilk üç ayında yapılan koryon villuslarından alınan fetal hücrelerde genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun homozigot SS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir.

DNA bazlı testlerin gelişmesiyle beraber hamileliğin ikinci 3. ayında amniyosentez yoluyla fetal DNA testleri yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde hamileliğin 8-10. haftalarında koryon villuslarından alınan örneklerle fetal DNA çalışmaları yapılarak tanı konmaktadır.

Tedavi

OHH'leri düzenli olarak takip edilmelidir. Hastaların durağan olduğu dönemdeki Hb, retikülosit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı gibi temel laboratuvar bulguları ile fizik muayene bulgularının bilinmesi ve kayıt altına alınması klinik semptomların ortaya çıktığı dönemlerde tanının hızla konulup tedaviye erken dönemde başlanmasını sağlamaktadır.

Koruyucu Önlemler

Damar içi oraklaşmayı önleyecek güvenli bir tedavi bulunana kadar yan etkileri önlemeye ve geciktirmeye çalışmak, tedavinin önemli bir yönünü oluşturur. Ateş, sıvı kaybı, asidoz, oksijenlenme azlığı ve soğuk ağrılı krizleri aktive ettiğinden dolayı bu durumların önlenmesi gerekir. Özellikle ateşli hastalık döneminde, idrar miktarı ve hesaplanamayan kayıplar gözönünde bulundurularak sıvı desteği sağlanmalıdır. Folik asite ihtiyaç arttığından düzenli olarak folik asit tedavisi önerilmektedir.⁴⁵

Enfeksiyonların Tedavisi

Orak hücreli anemili hastalarda enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için ateşi olan her hasta aksi ispat edilene kadar sepsis gibi kabul edilip, acil müdahale edilmelidir. Penisilin profilaksisi alan hastalarda antibiyotik dirençli *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının gelişebileceği akılda tutulmalı ve sepsis riskinin önemli derecede yüksek olduğu bilinmelidir. Ateş şikayeti ile gelen OHH'li her hasta, enfeksiyon odağı yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Toksik görünüm, çok yüksek ateş, ağır lokalize enfeksiyon, çok yüksek veya düşük lökosit sayısı, yüksek mutlak nötrofil ve çomak sayısı, yayılcı enfeksiyon geçirme hikayesi ve hastanın ayaktan takip edilmesinde zorluk olması durumlarında, yüksek riskli olarak değerlendirilip yatırılarak tedavi edilmelidir.

Pnömonokok ve *H. influenza* aşılarının yapılması önerilmelidir. Protein konjüge pnömonokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHH'li hastalara 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda önerilmeli, bebek 24 aylık olduğunda ise tek doz 23 valanlı pnömonokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilmelidir.⁴⁵

Kan Nakli Tedavisi

OHH'li hastaların çoğunda Hb düzeyi 6-10 gr/dl arasındadır. Damar tıkaçıcı krizler sırasında Hb düzeyi genellikle 1 gr/dl düşer. Hastanın Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altında veya her zamanki düzeyine göre 2 gr/dl'den fazla düşmüşse

eritrosit transfüzyonu yapılır. Yüksek Hb düzeyi kanın viskozitesini artıracığından Hb 10 gr/dl'nin üzerine çıkartılmamalıdır.⁴⁵

Akut Göğüs Sendromu Tedavisi

AGS, Amerika Birleşik Devleti (ABD)'de OHH'ye bağlı en sık ölüm sebebidir. Hastaların takibi yoğun bakımda yapılmalıdır. Tedavisi; yakın takip ile sıvı verilmesi, oksijen verilmesi ve ağrının kontrol edilmesidir. Pnömoni ile ayırıcı tanı yapılınca kadar S. pnömonia ve M. Pnömonia'yı kapsayan geniş aralıklı antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Şiddetli olgularda kan nakli ile hematokrit düzeyi % 30'un üzerinde olacak şekilde kan verilmeli, parsiyel oksijen basıncı 90'ın altına düştüğünde kan değişimi yapılmalıdır.⁴⁶⁻⁴⁷ 1.

Ağrılı Krizlerin Tedavisi

Ağızdan alınan ağrı kesici ilaçlar ile kontrol altına alınabilen ve ağızdan sıvı alımının yeterli olduğu ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Hastanın ağrıları parenteral tedavi gerektiriyorsa ve/veya ağızdan sıvı alamıyorsa ve birlikte hastalığın yan etkisi mevcutsa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Tüm hastalara yatak istirahati önerilmelidir.⁴⁸

Akut Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi

OHH'li çocuklarda inme geliştiğinde en iyi tedavi yöntemi hemen kan değişimi yaparak HbS oranını azaltmaktır. Kan nakilleri ile arteriyel O₂ basıncı artırılarak oraklaşma azaltılır. Kan nakli ile HbS seviyesi % 30' un altına indirildiğinde inme riski %10-20 arasında azalmaktadır.⁴⁹ Tekrarlayan kan nakli uygulamaları ile büyük damarlarda ortaya çıkabilecek olan daralma ve diğer hemodinamik değişiklikler egellenebilir. Hidroksiüre kullanımının da inme tedavisinde yeri olabileceği belirtilmektedir.⁵⁰

Dalak Sekestrasyon Krizi Tedavisi

Basit kan nakli yapılarak hastanın sıvı açığı düzeltilmeli ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır. Tekrarlayan vakalarda splenektomi düşünülebilir.

Priapizm Tedavisi

Ağrı kesici, ılık pansuman ve sıvı tedavisi uygulanmalı. Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal aspirasyon ve alfa agonistler verilebilir. Devam eden vakalarda basit kan nakli ya da kan değişimi önerilebilir. 12-24 saatten uzun süren ergenlik sonrası vakalarda şant operasyonu düşünölebilir.

Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar

Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç hidroksiüre'dir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. Üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile en yüksek doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması olup yakın kan sayımı ile takip yapılmalıdır. Tedaviden 4-12 hafta sonra HbF düzeyinde %5-15 ve Hb düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir. İki yaş üzerindeki HbSS ve HbSB olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hidroksiüre tedavisi başlama önerileri⁴⁷

Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar	Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar
<ul style="list-style-type: none">-Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı,-AGS varlığı,-Hemoglobin ve HbF düzeyindeki düşöklük,-Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik,-Anormal TKDU varlığı	<ul style="list-style-type: none">-Anormal beyin MRG (sessiz infarkt),-Nörobilişsel fonksiyonlarda bozukluk,-Büyüme ve gelişme geriliği,

Şelasyon Tedavisi

OHH'lı hastalarda kan nakli tedavileri giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Tekrarlayan kan nakilleri sonucunda vücut demir yükü artacak ve karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi olacaktır. Şelasyon tedavisinin amacı organizmayı artan demir yükünün zararlı etkilerinden korumaktır. Şelasyon tedavisine; karaciğer demiri 7 mg/kg kuru karaciğer ağırlığının üzerinde olduğu zaman ya da kan nakli miktarı 120 mL eritrosit/vücut ağırlığı üzerinde ve ferritin düzeyi 1000 ng/mL üzerinde olduğu durumlarda başlanması gerektiği bildirilmektedir. Günümüzde kullanılan üç demir şelatörü bulunmaktadır. Desferoksamin damar içinden veya cilt altı verilirken, defarosiroks ve deferibron ağızdan kullanılabilen ilaçlardır⁵¹.

Kök Hücre Nakli

Belirgin organ hasarı olmayan küçük çocuklarda doku uygunluk antijeni (HLA= Human Lökosit Antijen) uygun kardeşlerden yapılan kök hücre nakli oldukça yüksek oranda başarı sağlamaktadır.⁵²

Cerrahi Tedaviye Hazırlık

Cerrahi operasyon öncesi ve sonrasında oraklaşmayı artıracak etkenlerden uzak durulmalı (hipoksi, hipotermi, sıvı kaybı vs.) Bütün OHH'li hastalara cerrahi öncesinde Hb düzeyini 10 gr/dl üzerine çıkaracak ve HbS düzeyini %30'un altına düşürecek şekilde basit kan nakli ya da kan değişimi önerilmelidir.

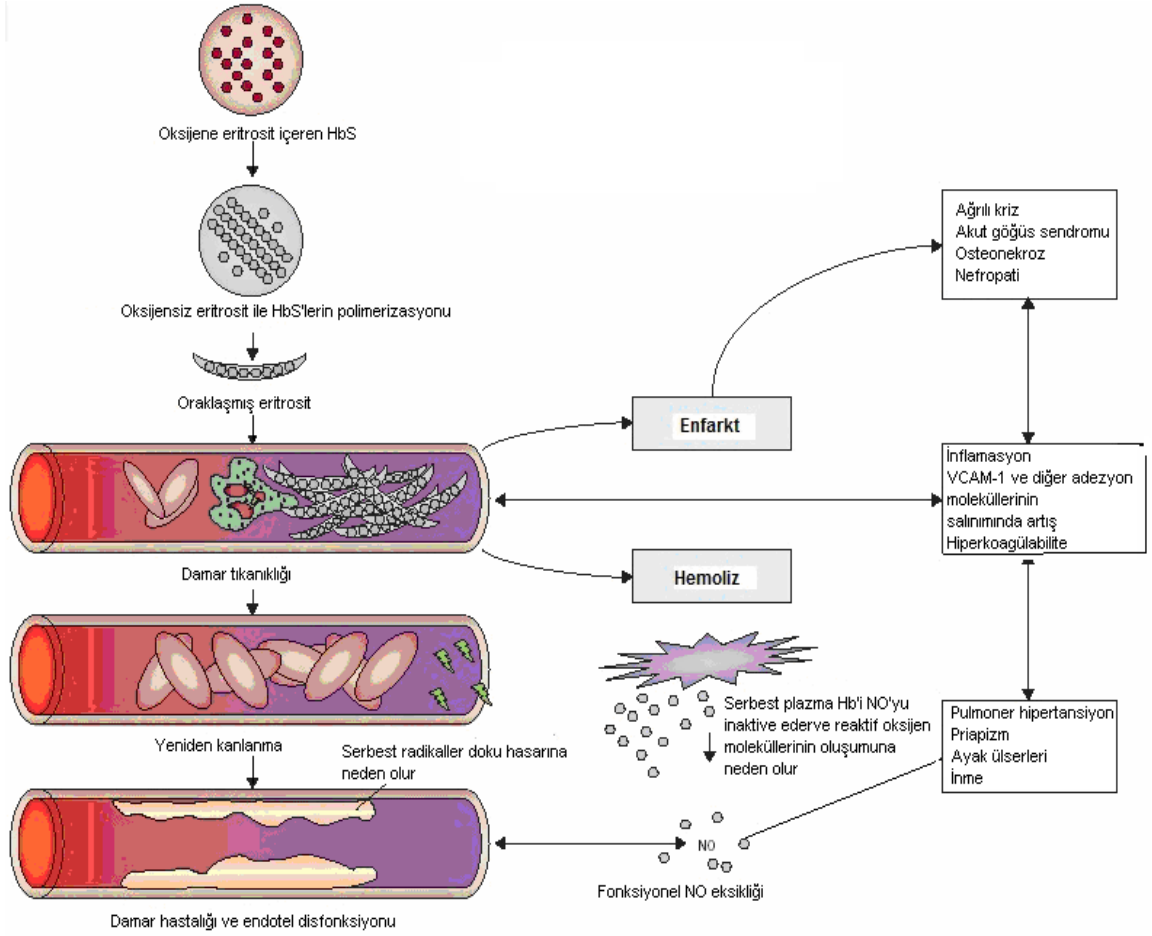
İleri düzey gen tedavileri geliştirilerek klinik kullanımda yerlerini alana kadar OHH'nin yan etkilerine yönelik en önemli tedavi basamağı birincil ve ikincil korumadan ibarettir.

Orak Hücre Hastalığı Ve İnflamasyon

İnflamasyon; patojenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklıkla ilgili reaksiyonların rol oynadığı immün reaksiyondur. İnvazif patojene yanıt olarak nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi, patojenin fagositozu sonrası çeşitli sitokin ve kemokinlerin salgılanması ve bu moleküllerin lenfositleri

aktive ederek kazanılmış bağışıklık yanıtı başlatması ile inflamasyon başlar. Bu inflamasyon enfeksiyona yol açan patojenin ortadan kaldırılmasıyla ya da patojenin ortadan kaldırılamadığı durumlarda, uzun süreli inflamatuvar yanıtın başlatılmasıyla sonlanır.

Yapılan çalışmalarda, OHH'nin patofizyolojisinde inflamasyonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir.^{53,54,55} Şekil 5'de özetlendiği gibi oksijensizlik, HbS polimerizasyonuna neden olur, bu durum da eritrositleri oraklaştırır. Damar tıkanmaları, orak eritrositlerin lökositlerle ve vasküler endotelle olan etkileşimi sonucu meydana gelir. Bu damar tıkanmaları infarktlara, hemoliz ve inflamasyona neden olur, inflamasyon salınan adezyon moleküllerinin sayısını artırır, oraklaşmış eritrositlerin vasküler endotele yapışma eğilimini artırır ve bütün bunlar damar tıkanmalarını arttırarak döngüyü devam ettirir. İskemik dokunun yeniden kanlanması serbest radikalleri oluşturur ve doku hasarına neden olur. Hasarlanmış eritrositler, plazma içerisine serbest Hb salar. Bu serbest Hb NO'ye yüksek oranda bağlanır, fonksiyonel NO eksikliğine neden olur ve damarsal hasar oluşmasına yol açar.²⁶ OHH'de uzun süreli inflamasyon bulguları olmakla beraber, hasta damar tıkaçıcı krize girdiğinde akut inflamasyon bulguları alevlenir.⁵⁴ OHH'de uzun süreli hemoliz sonucu açığa çıkan hücre içeriği plazmanın kimyasal bileşimini değiştirmekte ve inflamatuvar bir ortam hazırlamaktadır.⁵⁵



Şekil 5. OHH'nin patofizyolojisi²⁶

OHH'de HbS polimerizasyonu, hiperviskozite, damar tıkanıklığı, hemoliz ve endotelyal disfonksiyon gösterilmektedir.²⁶

(HbS: Orak hemoglobin, NO: Nitrik oksit, VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü)

İnflamasyonda; proteinlerin oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu ile zararlı oksidan ürünler ortaya çıkar. Bu süreçte; salınan sitokinler tarafından, aktivasyonun gerçekleşmesiyle birlikte tıkanıklık sonrası inflamatuvar süreç başlayabilir. Olaylar dizisi: ATP'nin hipoksantine yıkımı, ksantin dehidrogenaz'ın ksantin oksidaza dönüştürülmesi ve oksijenli kan akımının tekrar gelmesi ile süperoksid radikallerinin üretilmesi şeklindedir.⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸

Orak hücre hastalığında inflamatuvar yanıtlar, endotel hasarı ve oksidatif stres yakın ilişkilidir. Doku düzeyinde, aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden, myeloperoksidaz, NADPH oksidaz ve 12/15-lipoksijenaz gibi yüksek düzeyde oksidan üreten enzimler salınır. Bu enzimler, dokuda oksidatif hasar oluşumuna neden olur ve inflamatuvar yanıtları tetikler.⁵⁹ Uzun süreli inflamasyonda anjiyogenezis artmıştır. OHH'de plazma vasküler endotelyal büyüme faktörü ve plasenta büyüme faktörü artmıştır. Bu iki madde de, proanjiyojenik faktörlerdir. Plasenta büyüme faktörü, artmış eritropoetin seviyeleri ile vasküler endotelyal büyüme faktörü ise hem uzun süreli hipoksi hem de plasenta büyüme faktörü tarafından uyarılabilir. Eritropoetin kendisi de anjiyogenezise neden olmaktadır.⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶² Endotel, normalde pıhtılaşma sisteminin düzenlenmesine yardımcı olan trombojenik olmayan bir yüzey içerir.^{63,64} OHH'li hastalarda özellikle akut damar tıkaçıcı krizler esnasında pıhtılaşma sistemi aktive olmaya meyillidir. Bu durumun gelişmesinde; ciddi trombin üretimi, trombositlerin uyarılması, fibrinolizis ve antitrombotik yapıların tüketimi rol oynamaktadır. Pıhtılaşma sisteminin tetikleyicisi olan doku faktörü; OHH'de monositlerden ve endotel hücrelerinden anormal şekilde salınmaktadır.⁶⁵⁻⁶⁶

Orak Hücre Hastalığı ve Nitrik Oksit

Orak hücre hastalığında hem damar genişletici hem de damar daraltıcı faktörlerin artmasından dolayı damar gerginliğinde dengesizlik mevcuttur. Endotel hücreleri, vazoaktif maddeleri (Nitrik Oksit (NO), prostasiklin, endotelin-1 gibi) salgılayarak OHH patofizyolojisinde rol oynamaktadır.⁶⁷ Endotel tarafından salınan NO'nun damar koruyuculuğu gibi çok önemli biyolojik rolü mevcuttur. Örneğin; NO, trombosit ve lökosit adezyonunu inhibe eder, düz kas proliferasyonunu azaltır ve endotel hücrelerinden VCAM-1, IL-6 ve doku faktörü salınımını azaltmaktadır.⁵⁸⁻⁶⁸

Orak hücre hastalığında, azalmış NO biyoyararlanımını mevcuttur. Bu durum plazma Hb tarafından tüketilme, yeniden kanlanma hasarı nedeniyle ciddi miktarda süperoksid radikali oluşumu ya da damar duvarındaki ksantin oksidaz aktivasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesi ve hatta endotelyal NO sentaz enziminin oksidatif olarak ayrışması gibi birçok farklı nedenle gelişmiş olabilir.

NO eksikliğinde endotelyal yapıda bozulma meydana gelebilir ve endotel hasarı gelişebilir.⁶⁹⁻⁷⁰

Orak eritrositlerin uyarılmamış endotele yapışmasında yüksek molekül ağırlıklı Von Willebrand Faktör, glikoprotein Ib, integrin, trombospondin, CD36, sülfatlanmış glikanlar, fibronektin, laminin ve CD44 gibi çeşitli moleküller aracılık etmektedir. Endotel aktivasyonu veya hasarı olduğunda, orak eritrositlerin adezyon mekanizmasına trombositler ve polimorfonükleer lökositler de katılmaktadır.⁷¹

Dolaşımdaki tıkanıklar, enfeksiyonlar, hemoliz; akut faz reaktanları ve sitokinlerin üretimini önemli oranda uyarmaktadır. Orak eritrositlerin damar endoteline geri dönüşümlü olarak yapışması ile birlikte uzun süreli endotel aktivasyonu ve hasarı oluşur. Bunun sorumlusu da aktive endotel hücrelerinin ürettiği proinflatuvar sitokinlerdir (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α).⁷²⁻⁷³ Enfeksiyonlar ya da diğer herhangi bir inflamatuvar süreçte üretilen proinflatuvar sitokinler akut faz reaktanlarının uyarılmalarına neden oldukları gibi, lökosit ve eritrositlerin aktive olmuş endotele yapışmalarını da uyarabilirler. Bu durum damar tıkaçıcı krizlerin gelişmesine yol açar.⁷⁴⁻⁷⁵

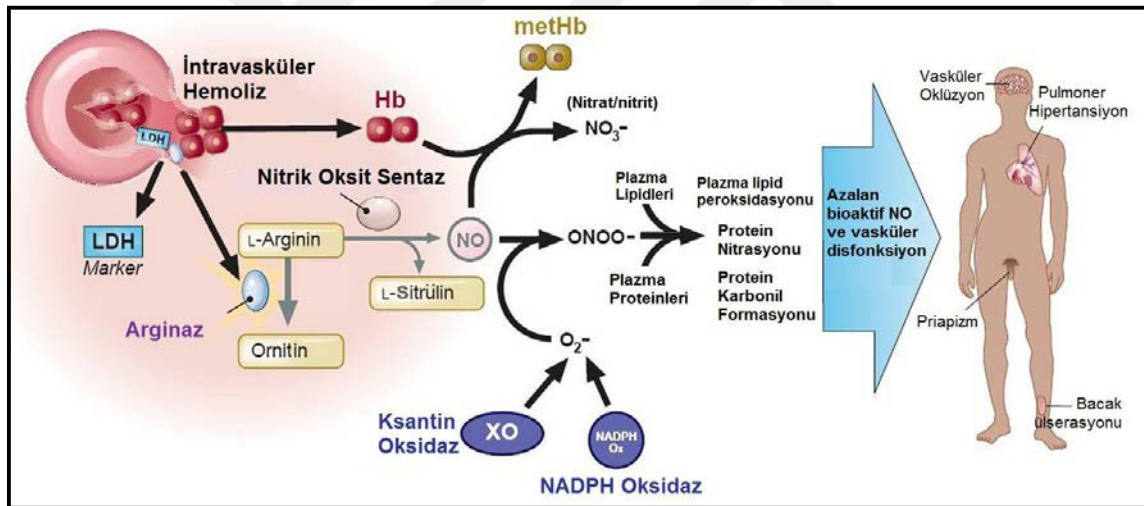
Bunun yanında sitokinlerin hasarlanmış endoteli aktive edebildiği, damar tonus ve geçirgenliğini değiştirebildiği, prokoagülan-antikoagülan dengeyi bozabildiği ve lökosit kaçağı gibi değişikliklere neden olarak OHH damar tıkaçıcı krizler patofizyolojisinde rol alabildiği belirtilmektedir.⁷⁶ Interlökin-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu C-reaktif protein (CRP), kompleman bileşenleri, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. CRP infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir.

Orak hücre hastalığında hemoliz değişmez bir bulgudur. Orak şeklini alan eritrositler hem damar içinde, hem de damar dışında yıkıma uğrar. Damar dışındaki hemoliz HbS'in stabil olmamasına ve hücre duvarındaki oksidatif

hasarlanmaya bağılı olarak monosit ve makrofajların fagositozu ile özellikle de dalakta gerçekleşir.⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹

NO, kanda hemoglobinin hem grubu ile etkileşerek hızlı bir şekilde inaktif ve stabil ürünler olan nitrit ve nitrata metabolize olur. Nitrat, NO'nin kandaki stabil biyoreaksiyon ürünüdür. Hemoglobin içermeyen doku kültüründe esas stabil ürün nitrittir.⁸⁰

Orak hücre anemili hastalarda oluşan intravasküler hemoliz, eritrositlerden hemoglobin, arginaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) salınımına neden olur. Arginaz L- arginini ornitine dönüştürür ve NO prekürsörünün azalmasına, böylece NO yapımının azalmasına neden olur. Plazmaya salınan serbest hemoglobin NO ile reaksiyona girerek nitrit, nitrat ve methemoglobin oluşturur. Bu reaksiyon sonucunda NO fizyolojik etkisini kaybeder (Şekil 6).⁸¹



Şekil 6. Orak hücre hastalığında artmış intravasküler hemoliz ve oksidatif stresin NO metabolizması üzerindeki etkileri.⁸¹

Endotel hücreleri, nitrik oksit ve prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazodilatörlerin yanı sıra, tromboksan A2, endotelin-1 ve anjiotensin II gibi vazokonstriktörlerin salınımına aracılık ederek kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar. Vasküler yatakta tonus kontrolü, vazokonstriktör ve vazodilatatör ajanlar arasındaki denge ile sağlanır. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör NO'tir.⁸²

Membranları kolayca geçebilen ve oldukça lipofilik bir molekül olan NO hücresele düzeyde etkisini intraselüler cGMP düzeylerini arttırarak gösterir. NO'in en önemlisi vazodilatasyon olmak üzere pek çok fizyolojik etkisi vardır.

Endotel hücresi tarafından sentezlenen NO, difüzyonla vasküler düz kas hücrelerine geçerek guanilat siklazı aktive edip cGMP (cyclic guanosine monophosphate) seviyesini arttırır. cGMP etkisini, cGMP bağımlı kinazlar olan protein kinaz G I ve II (PKG I ve II) aracılığı ile göstermektedir. PKG I, NO aracılıklı etkilerden asıl sorumlu olan izoenzimdir. Bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca^{+2} kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır, kalsiyum-kalmodulin-miyozin hafif zincir kinaz kompleksinin oluşumu azalır, bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar. NO, cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur. Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olabilirken tersi durumda NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır.⁸⁰⁻⁸³⁻⁸⁴ NO'in ayrıca parakrin ve otokrin yollarla yeniden yapılanmayı (remodelling), endotel hücre apoptozisini, anjiogenezini, hücre büyümesi ve migrasyonunu ve hücre geçirgenliğini regüle edici etkileri, sinir sisteminde nörotransmitter fonksiyonu, yüksek konsantrasyonlarında sitotoksik etkisiyle immün sistemin bir parçası olarak organizmayı koruyucu görevleri bulunmaktadır.⁸⁰ OHH'de görülen vasküler fonksiyon kaybında bir çok kompleks mekanizma birlikte rol almaktadır. NO biyoyararlanımındaki azalma sonucu eritrosit ve lökositlerin vasküler endotele artmış adezyonu, artmış koagülasyon aktivasyonu ve reperfüzyon hasarı sonucu artmış oksidatif stres sonucu gelişen vasküler inflamasyon doku hasarına ve orak hücre anemisinin değişken klinik tablosunun oluşmasına neden olur.⁸⁰⁻⁸⁴

ASTIM

Astım, hava yollarındaki pek çok hücre ve hücresel elementlerin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon özellikle gece ve sabaha karşı gelişen tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi, nefes darlığı ve hırıltılı solunum ile karakterize havayollarının aşırı-duyarlılığına neden olur. Bu ataklar yaygın olmakla beraber kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelen, çoğu kez geri dönüşümlü değişken hava yolu obstrüksiyonu ile seyrederek.⁸⁵

Astımın şiddeti ne olursa olsun havayolunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve bu karakteristik özelliği teşhis, korunma ve tedavide çok önemlidir. Havayolu inflamasyonu bronş hiperaktivitesi, hava akımının kısıtlanması, solunum sistemi semptomları ve hastalığın süregenliği ile ilişkili olarak değişiklik gösterebilmektedir. Havayolu inflamasyonu akut olarak oluşabilir ve mukus sekresyonu, havayolu ödemi, bronkokonstrüksiyon ve de bazı hastalarda havayolunun yeniden yapılanması (remodeling) gibi hava akımı ile ilişkili kronik inflamasyon tablosu da sergileyebilir. Havayolu inflamasyonunun erişkin astımlı hastalarda bulunan histopatolojik özellikleri, erken çocukluk çağındaki yüksek riskli çocuklarda da başlayabilir. Atopi sık karşılaşılan aeroallerjenlere karşı antijen-spesifik IgE cevabının gelişmesinde genetik bir predispozisyon sağlayan ve astım gelişiminde en kuvvetle tanımlanmış bir faktördür.⁸⁶

Epidemiyoloji

Astım, prevalans farklılıkları göstermekle birlikte genel olarak batı toplumlarında daha yüksek, doğu toplumlarında daha düşük oranda görülür. Ülkemizde prevalansın erişkinlerde yaklaşık %3-5, çocukluk çağına ise %5-10 olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yaklaşık 2,5-4 milyon astımlı olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde astım ve allerjik hastalıkların prevalansında artış olduğu rapor edilmektedir.⁸⁷

Astımın İmmünopatolojisi:

Astımda erken tip hipersensitivite reaksiyonunun başlatıcı rol oynadığı bir kronik hava yolu inflamasyonu vardır. Bu reaksiyonun erken fazında mast hücre ve bazofilden mediatörlerin (LTC₄, PGD₂, Histamin) salgılanması, geç fazda ise T-lenfosit ve eozinofillerin ortama gelmesi ile gelişen bir süreç söz konusudur. Allerjik hastalıkların gelişiminde etkin olan immün yanıtın gelişmesinde anahtar rolü oynayan hücre grubu Th2 tipi lenfositler; yanıtı yönlendiren temel mediatörler IgE, histamin ve lipid metabolizması ara ürünleri; efektör hücre grubu ise bazofil, mast hücreleri ve eozinofillerdir.⁸⁸⁻⁸⁹

Allerjik inflamasyonun temel taşı herhangi bir allerjene karşı spesifik IgE'nin oluşmasıdır. Allerjik inflamasyonun başlaması allerjenlerin deri, üst ve alt hava yollarınca alınması ile başlar. Genel olarak protein yapıdaki allerjenlerin immün sistemi uyararak bir cevap oluşturabilmeleri için aracı bir hücreye gereksinim duyarlar. 'Antijen sunan hücre' olarak adlandırılan bu hücreler antijenleri T lenfositlerine sunarlar. Antijen sunan hücreler; deride Langerhans hücresi, dokularda makrofajlar, solunum sisteminde 'Dendritik hücreler' ve lenf nodlarında ise B hücreleridir. Allerjenler solunum yolu ile alındıktan sonra epitelyum hücreleri arasında bol miktarda bulunan dendritik hücreler tarafından fagosite edilip lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürülür. Bu dönüşüm sonrasında küçük peptid yapılara dönüşen allerjen, dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan "Major Histocompatibility (MHC) Class II" molekülü ile bölgesel lenf nodunda bulunan naive (tho) CD4+ lenfositlere sunulur. Antijen sunan hücre ile antijen hakkında bilgi alan T lenfosit arasındaki ilişki sitokin, interlökin ve adezyon molekülleri yardımıyla sağlanır. Antijen sunan hücreler antijeni T lenfositlere sunduktan sonra T lenfosit bellek hücreleri yardımıyla bu bilgiyi nesillerine taşır.⁹⁰

Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th1 ve Th2 lenfositleridir. Antijen sunan hücreler ayrıca T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasına neden olacak IL-1, IL-10, IL-12 ve IL-15 gibi sitokinler salgılar.

Eğer ortamda IL4 yoğun olarak bulunuyorsa Th0 hücreler Th2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN- γ nın yoğun olarak bulunması Th1 yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır. Ortamda bulunan IL4 Th2 tipi T lenfosit farklılaşmasının yanı sıra, B lenfositlerden IgE sentezi, VCAM-1 ekspresyonunun artışı, IgE'nin FCE reseptör ve çeşitli sitokin, kemokin reseptörlerinin düzeyini de kontrol eder. Bunun dışında allerjen miktarı az ise Th2 tipi yanıt, allerjen miktarı fazla ise Th1 tipi yanıt geliştiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlerdeki mevcut 'cytidine phosphate guanosine' dizilimi Th1 cevabına neden olurken, paraziter etkenler Th2 cevabına neden olurlar.

Th2 lenfositler tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin ve anahtar rol oynarlar. Bu hücreler IL-3, GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 sentezlerler. IL-4 ve IL-13 uygun kostimulan sinyallerinin varlığında, B lenfositlerin IgE üretiminden sorumlu temel sitokindir.⁹¹ Ayrıca IL-3, IL-4, IL-9 ve IL-10 mast hücre; IL-13 bazofil; IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofil aktivasyon ve farklılaşmasında rol oynar. IL-6 ise CD4+ Th2 lenfositlerin allerjik yanıtta devamlılığını sağlar.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴ Eğer karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise ve bu farklılaşma Th1 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt hücrel immünite ve geç tip hipersensivite yönünde olur. Eğer sunulan antijen bir allerjen ise ve farklılaşma Th2 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt IgE sentezi ve eozinofilik inflamasyon şeklinde olmaktadır.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴

Allerjik inflamasyon dual yanıt göstererek erken ve geç faz cevap oluşturur. IgE'nin kendisi için yüksek afiniteli reseptör taşıyan mast hücrelerine bağlanması allerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan erken faz reaksiyonun oluşması için gereklidir. Daha önceden duyarlanmış yani IgE oluşmuş bir kişide, deri veya solunum yolu ile tekrar aynı allerjen veya çapraz reaksiyon gösterebileceği bir allerjen ile karşılaştığında, allerjen mast hücresi üzerinde kendisi için hazır bekleyen IgE molekülüne bağlanarak mast hücresinin aktive olmasına neden olur. Bu köprüleşme sonucunda mast hücresinden hem mediatör salınımı olur hem de yeni mediatör sentezi başlar. Mast hücreleri erken faz semptomların oluşmasında majör hücreler olarak kabul edilmektedir. Bu hücrelerin oluşturduğu degranülasyon sonucu histamin,

prostaglandin, lökotrienler ve çeşitli enzimler açığa çıkar. Erken faz yanıtta salgılanan mediatörler bronş düz kas kasılması, damar yatağı geçirgenlik artışı ile birlikte ödem, vazodilatasyon, sekresyon artışı bronş-bronşiyol lümeninde daralmaya neden olur ve duyuşal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle ederler. Bu degranülasyon klinik olarak deri allerjisi olan bir kişide ödem, eritem; nazal allerjisi olan bir kişide burun akıntısı, hapşırma, kaşıntı; astımlı bir kişide ise wheezing, nefes darlığı şeklinde görülür. Erken faz cevabın ağırlığı hastalığa göre değişmektedir. Astımda erken faz yanıtı klinik olarak çok önemli bir semptom oluşturmazken, atopik dermatitte ve özellikle allerjik rinitte en şiddetli semptomlar mediatör bağımlı erken faz yanıtı sırasında gözlenir. Bu farklılık hastalıkların antihistaminik tedaviye verdikleri cevapta da

89-92-95
anlaşılmaktadır.

Havayolu inflamasyonunun karakteristik özelliği havayolu mukozasında ve lümeninde artmış miktarda aktive olmuş eozinofil, mast hücresi, makrofaj ve T-lenfosit içermesidir. Astım asemptomatik olsa bile bu değişiklikler bulunabilir ve hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bu temel inflamatuvar hücreler dışında havayolunun yerli hücreleri olan epitel, endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar da ürettikleri mediatör, sitokin ve kemokinler yolu ile önemli ölçüde efektör rol oynarlar ve inflamasyonun devamından sorumludurlar. Mast hücresi sadece erken faz cevabında değil geç faz yanıtında da önemlidir. IL-4 ve IL-13, B hücrelerinde IgE oluşumunu uyarır, IL-5, GM-CSF ve kemokinler dolaşımdan dokuya eozinofil göçüne ve IL-4, IL-13, histamin ve triptaz gibi sitokin ve mediatörler ise epitel değişimi ve 'remodeling' de rol almaktadır.

122-123-

128-129
İnflamatuvar yanıtı bağlı olarak dokuda gelişen vasküler kaçak, aşırı mukus salgılanması, epitel hasarı sonucu havayolunda daralma meydana gelirken inflamasyonun kronikleşmesi ile havayolu duvarında kalıcı değişiklikler başgösterir.⁹⁶ Ancak astım gelişimi için inflamasyon tek başına yeterli değildir. Son gelişmelere göre astım fizyopatolojisinde iki temel unsur, kronik inflamasyon ve havayolunun yeniden yapılanması (remodeling)'dir. Kronik inflamatuvar olaya paralel olarak gelişen bronş epitelindeki yeniden yapılanma

(remodeling) yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olur.⁹⁷ İnflamasyon ve yeniden yapılanma birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerler.⁹⁰⁻⁹⁶

Astımın Patofizyolojisi

Genetik

Astımın genetiği son yıllarda geniş olarak araştırılmıştır.⁹⁸ Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne ve babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'iken, anne ve babanın her ikisinde astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır.

Özellikle son iki yıl içinde yapılan çalışmalarda astım ve atopi fenotipleri ile ilişkili olabilecek 100 den fazla gen belirlenmiştir. En önemlileri 2q, 5q, 6q, 11q, 12q, 13q ve 16p dir. 5q 31 geni ile total IgE ve eozinofil düzeyleri, sitokinlerden IL-4, IL-5, IL-13, immün cevabın başlamasında önemli endotoksin reseptörü CD14; 6q ile MHC, TNF kompleksi; 11q13 ile yüksek affiniteli IgE reseptörünün B zinciri ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda metalloproteaz olarak bilinen bir enzimi kodlayan ADAM33 geni ile astım ve bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişki tanımlanmıştır. Bu gen ürünlerinin fibroblastların ve bronş düz kas hücrelerinin yüzeyinde gösterilmesinden sonra, ADAM33 proteinlerinin astımda "remodelling" sürecinde ve bronş aşırı duyarlılık gelişiminde rol oynayabileceği ve polimorfizme bağlı olarak ADAM33 aktivitesindeki değişikliklerin hava yolu fonksiyonlarında bozukluğa yol açacağı öne sürülmüştür.⁹⁸⁻⁹⁹

ASTIMDA HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONU VE MEKANİZMALARI

Hava yollarında inflamasyon ve bronkokonstrüksiyon

Astım hava yollarının obstrüktif bir hastalığıdır. Havayolu düz kas tonusuna katkıda bulunan ve onu regüle eden pek çok faktör vardır. Havayoluna göç eden inflamatuvar hücreler (eozinofiller, lenfositler, nötrofiller, bazofiller ve muhtemelen plateletler) sabit hücreler (mast hücreleri, alveoler makrofajlar, havayolu epiteli ve endoteli) bronş düz kaslarını direkt olarak kontrakte edebilen histamin, sistenil lökotrienler, prostoglandin D2 ve platelet aktive eden faktör gibi pek çok mediyatörü sekrete ederler. Salınan mediyatörler vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik artışı ve mukus sekresyonunda artış yaparak duvar kalınlığında artma ve obstrüksiyon yaparlar.

Havayolu düz kası nöroregülatuar kontrol altındadır ve vagus siniri ile innerve edilir. Bu sinirin hem direkt aktivasyonu hemde refleks mekanizma ile asetil kolin sekresyonu etkilemesi bronş kaslarında kontraksiyona sebep olur. Bundan başka havayolu düz kas tonüsünü belirleyen nörokininler ve substans-P gibi nöroregülatuar mediyatörler (nöro peptitler) de obstrüksiyon gelişiminde rol oynarlar.

Şiddetli astımın karakteristik özelliklerinden biri mukus yapımının artmasıdır. Mukus mekanik olarak havayolu lümenini daraltır ve şiddetli astımda yapışkan tıkaçlar havayolunu oblitere eder. Havayolunda mukus tıkaçlarının oluşumu hem şiddetli ve uzamış astım atağında hem de hastalığın kronik formunda oluşmaktadır.

Astım inflamasyonun şekillenmesinde astımlı kişinin genetiği ve kişinin yaşadığı çevre belirleyici faktörlerdir. Çevremizde var olan allerjenler, kimyasal duyarlaştırıcılar, sigara dumanı, hava kirliliği, solunum yolu enfeksiyonları, diğer enfeksiyonlar, sosyo ekonomik yapı, diyetler, kullanılan ilaçlar astım için birer risk faktörüdür.⁸⁹

Remodeling (Yeniden yapılanma)

Son zamanlarda çok sayıda kanıt, astımlı hastalarda hava yolu mukozasında yeniden yapılanma ve obstrüksiyon reversibilitesinde azalma olduğunu göstermektedir.¹⁰⁰ Allerjik astımda erken ve geç faz yanıt sırasında inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan ve havayolu remodelingi olarak tanımlanan bu durum ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasını göstermektedir. Havayolundaki yeniden yapılanmanın astımda; bazal membranda kalınlaşma, havayolu düz kas hipertrofisi, mukus bezlerinde goblet hücre hiperplazisi, angiogenezis (vasküler hiperplazi) ve kollojen birikimi gibi pek çok komponenti tanımlanmıştır. Bu histolojik özellikler kalıcı gibi görünmektedir ve tedavi ile geri dönmez.¹⁰¹

Havayolu Hiperreaktivitesi (Bronş aşırı cevaplılığı)

Bronş hiperreaktivitesi (BHR) solunum yollarının çeşitli uyarıcılara karşı yanıtında bir artışı ifade eder ve hava yolunda obstrüksiyon ve kronik inflamasyon ile birlikte astımın temel özelliklerinden biridir. Astımın karakteristik özelliklerinden birisi olan havayolu hiperreaktivitesi metakolin gibi inhale maddelerle veya soğuk hava, egzersiz, iritanlara maruz kalma ile veya hiperventilasyon sonucu ortaya çıkar.¹⁰²⁻¹⁰³ Havayolu hiperreaktivitesinin astıma özgü olmadığına bilinmesi de önemle vurgulanmalıdır. Havayolu hiperreaktivitesi atopiklerde, kistik fibroziste, diğer kronik akciğer hastalıklarında ve viral bir enfeksiyon sonrası birkaç hafta içinde normal kişilerde de görülebilir. Pozitif bir metakolin testi diagnostiktir.¹⁰⁴

Astımda Prognozu Belirleyen Faktörler

Çocukluk çağı astımında hastaların çoğunluğunda (% 75) hastalık hafif şiddettedir. Bu çocuklar pubertede büyük oranda spontan remisyona girmektedir. Hastaların yaklaşık % 15 inde orta şiddetde astım olup bunlarında bir kısmı pubertede remisyona girmektedir. Geriye kalan % 10 hasta ise ağır

astım şeklidir. Bunların remisyona girme oranı çok düşüktür ve erişkin yaşlarda astımlı olarak kalırlar.¹⁰⁵

Çalışmalar persistan astımlı çocukların büyük çoğunluğunda yaşamlarının ilk yıllarında astım benzeri yakınmalarının olduğunu göstermektedir.¹⁰⁶ Uzun dönem takipli olarak yapılan başka bir çalışmada persistan astımlı çocukların % 25 inde yaşamlarının ilk 6 ayından önce vizinglerinin başladığı, üçte birinde ise vizingin 3 yaş civarında başladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak semptomları erken yıllarda başlayan persistan astımlı çocuklar kronik havayolu obstrüksiyonu ve semptomlarının devamlılığı açısından büyük bir risk grubunu oluştururlar.¹⁰⁷

Atopinin varlığı astımın şiddeti ve devamlılığı ile yakından ilişkilidir. Hayatın ilk yıllarında aeroallerjenlere, süt, yumurta, yer fıstığına karşı allerjik duyarlılığın varlığı astım için belirleyicidir.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Pek çok çalışmada erken besin allerjisi, aeroallerjen duyarlılığı, egzeması olan çocuklar astım gelişimi ve devamlılığı açısından yüksek oranda risk altında oldukları gösterilmiştir.

Sigara iyi bilinen bir solunum yolu irritanıdır. Sigara dumanı total IgE düzeyini artırır. Ayrıca sigara dumanı allerjenlerin solunum yollarındaki etkisi üzerine adjuvan rol oynar. Sigara dumanı yüksek miktarda reaktif oksijen radikalleri içerir ve sonuç olarak oksidatif stresi artırır. Solunum yolu epitelinin geçirgenliğini ve dolayısıyla allerjen geçirgenliğini artırır. Ayrıca sigara dumanı bronş hiperreaktivitesini artırır. Sigaranın astım gelişmesinde ve semptomların sıklığının artmasında etkili olduğu bilinmektedir.¹¹⁰

Çalışmalar astımın erkeklerde kızlardan daha sık ve şiddetli olduğunu göstermektedir.¹¹¹ Astım prevalansı 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre iki kat yüksektir. Fakat puberteden sonra hastalık kızlarda daha sık ve şiddetli olarak izlenmektedir.

Ev içi allerjenler astımın kontrolünde önemli bir role sahiptir. Pek çok çalışmada okul çağı çocukluk astımında ev tozu allerjen duyarlılığı gösterilmiştir. Bu allerjenden korunma ile astımın gelişimi önlenmektedir.¹¹²

Aynı zamanda iç ortam mantarları olan Penicillium ve Aspergillus da astımlı hastaların karşılaştığı allerjenlerdendir.¹¹³⁻¹¹⁴

Egzema, allerjik rinit gibi hastalıkların astım ile beraber bulunmasının prognoza etkisi bilinmemekle beraber, bazı çalışmalar egzemanın varlığı ile özellikle okul çağı çocuklarda vizingin persistan olduğunu göstermektedir.

Hava kirliliği hem iç ortamda hem de dış ortamda astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Dış ortamda en önemli hava kirleticileri; sülfür dioksit (SO₂), nitrojen oksitler, karbon monoksit, volatil organik bileşikler, atmosferik hidrokarbonlar, ozondur. Hava kirleticilerine solunum yollarının yanıtı; epitelyal hasar, mukosilier klirensin bozulması ve allerjenlerin kolay penetrasyonu, doğal antioksidan üretimini baskılanması, dizel yakıt partikülleri çayır polenindeki antijenleri absorbe ederek antijen için taşıyıcı rol üstlenebilir.¹¹⁵

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltı ortaya çıktığını göstermiştir.

Tetikleyici Faktörler

Allerjenler

Allerjene maruz kalma konakçının allerjik duyarlanmasında çok önemlidir ve hem çocuklarda hem de erişkinlerde astım gelişimi ve semptomların en sık tetikleyicisidir. Aeroallerjenlere karşı (ev akarları, ağaçlar, otlar ve hayvan tüyleri gibi) antijen-spesifik IgE antikor yapımı 2-3 yaşına kadar genellikle oluşmaz. Bundan dolayı aeroallerjenlerin tetiklediği astım hayatın ilk yıllarında sık değildir. Fakat adolosan ve geç çocukluk çağı sırasında prevalans artar ve ikinci dekatda pik yapar. Kronik düşük düzeylerdeki akar, hamamböceği gibi ev içi allerjenlere maruz kalmak, özellikle astım patogenezinde ve semptomların daha sonra provake olmasına neden olur.¹¹⁶ Pek çok inhale allerjen astım semptomlarını provake etmesine rağmen ev tozu akarları, hamamböceği,

mantarlar ve muhtemelen kedi allerjisi gibi ev içi allerjenleri astım patogeneğinde önemli rol oynar¹¹⁷⁻¹¹⁸. Ev dışı allerjenler olarak ise Polenler (çayır, ağaç, yabancı ot) ve Mantarlar (Alternaria, Cladosporium) astım gelişimi ve tetikleğinde önemlidir.

Enfeksiyonlar

Virüsler,¹¹⁹ klamidyalar¹²⁰ ve mikoplazma¹²¹ ile oluşan solunum sistemi enfeksiyonları astım patogeneğinde önemli rol oynar. Astımı saptanan hastalarda özellikle çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, sıkça poliklinik ziyaretleri veya hospitalizasyonu¹¹⁹ gerektiren havayolu obstrüksiyonun akut oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Soğuk algınlığı virüsü olarak bilinen rinovirüs alevlenmelerin en sık sebebidir. Bunlarla birlikte parainfluenza, RSV, influenza ve korona virüsler de olayda rol oynamaktadır.¹²²

Egzersiz

Egzersiz ile oluşan semptomlar vizing, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Bu şikayetler en yoğun olarak egzersizden 5-10 dakika sonra oluşmakta ve egzersizi bitirdikten 15-30 dakika sonra da düzelebilmektedir. Egzersiz sırasında dakikadaki solunum hacmi artığı için hava alımının çoğu ağız yolu ile olur. Ağız yolu ile alınan hava direkt olarak periferik hava yollarına ulaşır. Havanın ısıtılması ve suyla doyurulması için santral hava yolları ve solunum epitelinin katkısı bulunmaktadır. Bunun sonucunda bronşiyal mukozadaki su kaybı, ozmolariteyi ve pH'ı değiştirerek hava yolunu kurutur. Hiperozmolaritenin mediatör salınımına ve bronkokonstrüksiyona yol açtığı düşünülmektedir.

Gastroözofajial reflü (GÖR)

Astımlı erişkin ve çocuklarda % 45-% 65 oranında GÖR saptanmaktadır. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte mikroaspirasyonlar veya özefagusun irritasyonu ile refleks olarak bronkokonstrüksiyon oluştuğu düşünülmektedir. GÖR erken dönemde bronkospazma neden olurken bronş aşırı duyarlılığını da artırmaktadır.¹²³

Astım ve rinit birlikteliği

Allerjik rinit nazal mukozanın IgE aracılığıyla gelişen inflamatuvar bir hastalığıdır. Burunda sulu akıntı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşırma ile karakterizedir. Semptomların özelliği 1 saatten fazla sürmesidir. Ayrıca damak, boğaz veya kulaklarda kaşıntı, baş ağrısı, yorgunluk, gözlerde sulanma, kaşıntı, yüzde rahatsızlık hissi, kısmi koku ve tat alma bozukluğu, kulakta tıkanma hissi, postnazal akıntı, kuru öksürük gibi semptomlar da eşlik edebilir.

Allerjik rinitli hastaların % 50'sinde beraberinde astım ve astımlı hastaların % 60-78'inde de beraberinde allerjik rinit görölmektedir. Bu hastalıklardan birinin varlığı diğer açısından risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen kanıtlara göre, astım ve rinitin genellikle aynı hastada birlikte göröldüğu bildirilmektedir. Genellikle hastalar allerjik rinit veya astım semptomları ile doktora başvururlar. Ancak bu iki hastalıktan birinin semptomları ön plandadır ve diğer hastalık semptomları belirgin olmadığı için çoğu zaman tanı konmaz.¹²⁴

Astım'da Klinik Özellikler

Çocuklarda astım tanısı büyük oranda öyküden konulur. Kronik inflamasyon, tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığına neden olur. Bu epizodlar sırasında akciğerlerde bronşlarda farklı şiddette daralmalar olur. Allerjenle karşılaşma sonrası nefes darlığı bulgularının ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, ailede astım veya atopik hastalık bulunması tanı rehberlerinde başlıca yararlanılan bulgulardır.

Öksürükle seyreden astım (Öksürük variant astım)

Bu hastalarda başlıca yakınma nefes darlığı veya wheezingden ziyade öksürüktür. Sıklıkla çocuklarda rastlanılır ve tipik özelliklerinden biri de öksürüğün özellikle geceleri artıyor olmasıdır. Gündüz yapılan tetkiklerde bronş obstrüksiyonu gösterilemeyebilir.

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon

Fiziksel aktivite astımlıların bir çoğunda var olan yakınmaları artıran bir etken iken bazılarında ise semptomları başlatan tek nedendir. Egzersize bağlı bronkospazm tipik olarak egzersiz tamamlandıktan 5 ile 10 dakika sonra başlar. Nadiren egzersiz sırasında da ortaya çıkabilir. Her türlü hava koşulunda egzersiz bronkospazma neden olabilirken en sık ve en şiddetli bulgular kuru ve soğuk hava solurken yapılan koşular sırasında görülür.

Fizik muayene

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden hastalar akut atak dışında başvurduğunda fizik muayeneleri tamamen normal olabilir. Akut atak sırasında ise obstrüksiyonun derecesi ile değişen bulguları vardır. Atağın şiddetine göre ortopne, dispne, takipne, yardımcı solunum kaslarının kasılması, siyanoz, bilinç bulanıklığı gibi fizik muayene bulguları saptanır. Dinlemekle sibilan ronküs duyulur. Obstrüksiyon şiddetli ise vizing kulakla duyulabilir ve hastada "sessiz akciğer" denilen hava giriş ve çıkışının tamamen durması ile ilişkili ağır tablo ortaya çıkabilir. Kronik astımlı çocuklarda fıçı göğüs (göğüs ön- arka çapının artması) deformitesi saptanabilir.¹²⁵

Astımın Sınıflandırılması

Astım ağırlık derecesi değerlendirmesi, tedavi öncesi astım şiddeti sınıflandırması intermittan ve hafif, orta, şiddetli persistant şeklindedir.¹²⁵

Bu sınıflandırma şeması kronik olarak hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, sadece intermittan semptomları olan (küçük çocuklarda viral enfeksiyon ile tetiklenen astım gibi) hastaların sadece akut alevlenmeler sırasında akciğer fonksiyonları bozulmaktadır.¹²⁵⁻¹²⁶

Astımın şiddetine göre sınıflandırılması

Gündüz ve gece semptomların sıklığı, solunum fonksiyonları ve semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatatör ilaç miktarlarına ve atak sıklığına bakılarak hastalığın şiddeti tayin edilir.

intermittan astım: En az son bir aydır semptomlar haftada birden az oluyor, kısa sürede geçiyor, noktürnal semptomlar ayda ikiden az oluyorsa ve alevlenmeler dışında hasta asemptomatik ve solunum fonksiyonları tamamen normal (PEF değerleri beklenenin, ya da hastanın en iyi değerinin % 80'inden daha fazla, günlük PEF değişkenliği % 20'den az) ise hasta intermittan astım olarak sınıflanır.

Hafif persistan astım: En az son bir aydır semptomlar haftada birden fazla, ancak her gün oluyorsa günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiliyorsa, kronik semptomlar nedeniyle hastanın çoğu gün bronkodilatör ilaç gereksinimi oluyorsa, noktürnal semptomlar ayda ikiden fazla oluyorsa ve PEF değerleri % 80'nin üzerinde, ancak günlük PEF değişkenliği % 20-30 arasında ise hasta hafif persistan astım olarak sınıflanır.

Orta persistan astım: Her gün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla noktürnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatör ilaç kullanan, PEF değerleri % 60-80 arasında ve günlük PEF değişkenliği % 30'dan fazla olan hastalardır.

Ağır persistan astım: Bu grup hasta sürekli semptomatiktir. Tedaviye rağmen sık alevlenmeler olur, çok sık gece semptomları ile uyanır, hastalık nedeniyle günlük aktiviteleri sınırlanmıştır. PEF değerleri % 60'ın altında, günlük PEF değişkenliği % 30'dan fazladır.

Astımın şiddetini standardize etmek için GİNA 2009 rehberinde belirli yaş aralıklarına göre sınıflamalar yapılmıştır.(Tablo 3-4-5)

Tablo 3 . Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması(0-4 yaş)¹²⁵

Şiddetin göstergeleri		İntermitan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Bozulma	Semptomlar	≤ 2 gün/haf ta	>2 gün/hafta, ancak her gün değil	Her gün	Gün boyu
	Gece uyanması	0	1-2x/ayda	3-4x/ayda	>1/haftada
	Semptom kontrolü için kısa etkili beta-agonist kullanımı	≤ 2 gün/haf ta	> 2 gün/hafta, her gün değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Normal aktivite ile etkileşme	yok	Az kısıtlı	Kısıtlı	İleri derecede kısıtlı
Risk	Oral sistemik KS gerektiren ataklar	0-1/yılda	6 ayda ≥2 oral steroid gerektiren atak veya 1 yılda 1 günden fazla süren ≥4 wheezing atağı <u>ve</u> persistan astım için risk faktörleri		
		Son ataktan sonraki süre ve şiddeti değerlendir Sıklık ve şiddet zaman içinde fluktuasyon gösterebilir			
		Herhangi bir şiddetteki atak, herhangi bir şiddet kategorisinde ortaya çıkabilir			

Tablo 4. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması(5-11 yaş)¹²⁵

Şiddetin göstergeleri		İntermitan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Bozulma	Semptomlar	2 gün/hafta	>2 gün/hafta, ancak her gün değil	Hergün	Günboyu
	Gece uyanması	2x/ayda	3-4x/ayda	>1/haftada, hergün değil	Sıklıkla her gün
	Semptom kontrolü için kısa etkili beta-agonist kullanımı	2 gün/hafta	> 2 gün/hafta, hergün değil	Hergün	Günde birkaç kez
	Normal aktivite ile etkileşme	yok	Az kısıtlı	Kısıtlı	İleri derecede kısıtlı
	SFT	-Ataklar arasında normal FEV1 -FEV1> %80 - FEV1/FVC>%85	-FEV1=%80 -FEV1/FVC>%80	-FEV1=%60-80 -FEV1/FVC= %75- 80	-FEV1<%60 -FEV1/FVC <%75
Risk	Oral sistemik KS gerektiren ataklar	0-1/yılda	□2 / 1 yıla		
		Son ataktan sonraki süre ve şiddeti değerlendir			
		Sıklık ve şiddet zaman içinde fluktuasyon gösterebilir			
		Yıllık rölatif atak riski, FEV1 ile ilişkili olabilir			

Tablo 5. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması(12 yaş ve üzeri)¹²⁵

Şiddetin göstergeleri		İntermitan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Bozulma	Semptomlar	2 gün/hafta	>2 gün/hafta, ancak her gün değil	Her gün	Gün boyu
	Gece uyanması	2x/ayda	3-4x/ayda	>1/haftada, Her gün değil	Sıklıkla 7x/haftada
	Semptom kontrolü için kısa etkili beta-agonist kullanımı	2 gün/hafta	> 2 gün/hafta, her gün değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Normal aktivite ile etkileşme	yok	Az kısıtlı	Kısıtlı	İleri derecede kısıtlı
	SFT	-Ataklar arasında normal FEV1 -FEV1> %80 - FEV1/FVC Normal	-FEV1 <input type="checkbox"/> -FEV1/FVC Normal	- FEV1>%60, ancak <%80 -FEV1/FVC % 5 azalmış	-FEV1<%60 -FEV1/FVC >%5 azalmış
Risk	Oral sistemik KS gerektiren ataklar	0-1/yılda	<input type="checkbox"/> 2 / 1 yılda		
		Son ataktan sonraki süre ve şiddeti değerlendir Sıklık ve şiddet zaman içinde fluktuasyon gösterebilir			
		Yıllık rölatif atak riski, FEV1 ile ilişkili olabilir			

ASTIMDA LABORATUVAR TETKİKLERİ

1) Solunum Fonksiyon Testleri

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren astımın tanısı, izlemi ve kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle havayollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hastalarda, astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular.

Akciğer fonksiyonlarının ölçümü astımın şiddetini değerlendirmede, astımın takibinde ve hastanın tedaviye olan cevabını izlemede çok önemlidir. Astımda obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında değişik parametreler kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık tercih edilenler; zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve ekspiratuar tepe akım hızı (PEF)'dir. FVC: Sağlıklı kişilerde vital kapasiteye (VC) eşittir, fakat obstrüktif hastalıklarda daha düşüktür. FEV1'deki azalma, büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. MEF 25- 75: beklenen değer in altında bulunması, orta ve küçük hava yolları obstrüksiyonunu gösterir. Astım, FEV1/FVC oranında (Tiffeneau indeksi) düşme ile tanımlanan obstrüktif bir akciğer hastalığıdır.¹²⁷ Astımdan şüphe edilen hastaların başlangıçtaki değerlendirilmelerinde mutlaka spirometri önerilmektedir. Daha sonra evde ekspiratuar tepe akım hızı ölçümleri (PEF) havayolu obstrüksiyonunun derecesi, terapötik cevabın monitorizasyonu, semptomların değerlendirilmesi açısından faydalı olabilmektedir.¹²⁷ Semptomların alevlenme döneminde tipik spirometrik anormallikler; FEV1, PEF, FEV1/FVC oranında düşüş ve FEV1 düzeyinde bronkodilatatör sonrası % 12-% 15 arası değişen artıştır. Akciğer volümündeki diğer anormallikler; VC azalma ve FRC, TLC ve RV de artıştır.¹²⁷

Solunum fonksiyon testleri çocuk ve erişkinlerde hastalıklarının tanısında sık kullanılan testlerdir. Bu nedenle cihazların ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu, laboratuvar ortamının uygunluğu, laboratuvar elemanlarının eğitimi ve cihazların bakımı son derece önemlidir. Ölçümlerin doğru olabilmesi için Amerikan Toraks Derneği (ATS)

ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından hazırlanmış solunum fonksiyon testlerinin standardizasyonuna yönelik rehberleri uygulamak gerekmektedir.

Tablo 6. Çocuklarda AC Fonksiyon Testlerinin Klinik endikasyonları

Çocuklarda AC Fonksiyon Testlerinin Klinik endikasyonları
1. AC fonksiyonlarındaki bozukluğun dercesini belirlemek
2. AC hastalığını obstrüktif, restriktif ya da miks tipte tanımlamak
3. Solunum yolu obstrüksiyonunun yerini belirlemek(küçük yada büyük havayolu)
4. Obstrüksiyonun sabit ya da değişken olduğunu belirlemek
5. Büyümenin AC üzerine etkisini değerlendirmek
6. AC hastalığının seyrini değerlendirmek
7. AC e yapılacak işlemlerin riskini belirlemek
8. Hastalıkların prognozunu belirlemek(göğüs duvarı defekti, kas hastalıkları)
9. Tedaviye cevabı belirlemek (bronkodilatör)
10. Bronkoprovakasyon testleri ile hiperreaktiviteyi değerlendirmek

Solunum fonksiyon testi için rölatif kontrendikasyonlar: Hemoptizi, pnömotoraks, bulantı ve kusma, unstabil kardiyovasküler durum, yeni geçirilmiş MI veya pulmoner emboli, torasik-abdominal veya serebral anevrizma, yeni geçirilmiş toraks-batın veya göz cerrahisi.

Solunum fonksiyon testi komplikasyonları: Pnömotoraks, intrakraniyal basınç artışı, baş dönmesi- bayılma, göğüs ağrısı, paroksizmal öksürük, enfeksiyon bulaşı (özellikle nazokomiyal), bronkospazm, desatürasyon.

Çocuklarda sıklıkla kullanılan solunum fonksiyon testleri şunlardır;

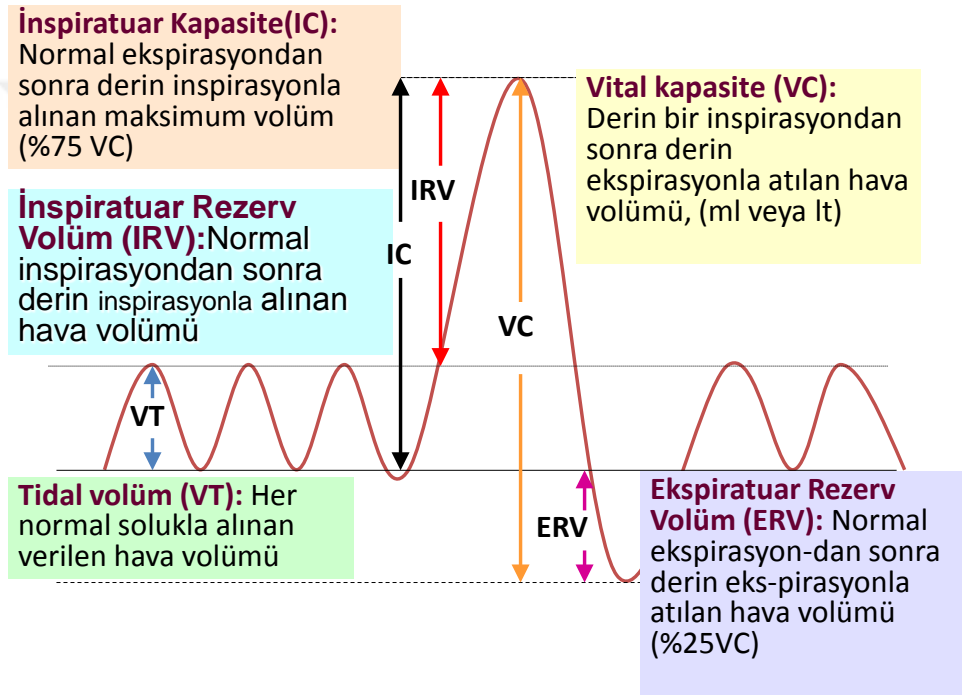
- a) Spirometri
- b) Pletismografi
- c) Difüzyon testi (DLCO)
- d) PEF

- e) Reversibilite
- f) Bronko provakasyon testleri
- g) İmpulse osilometri (İOS)

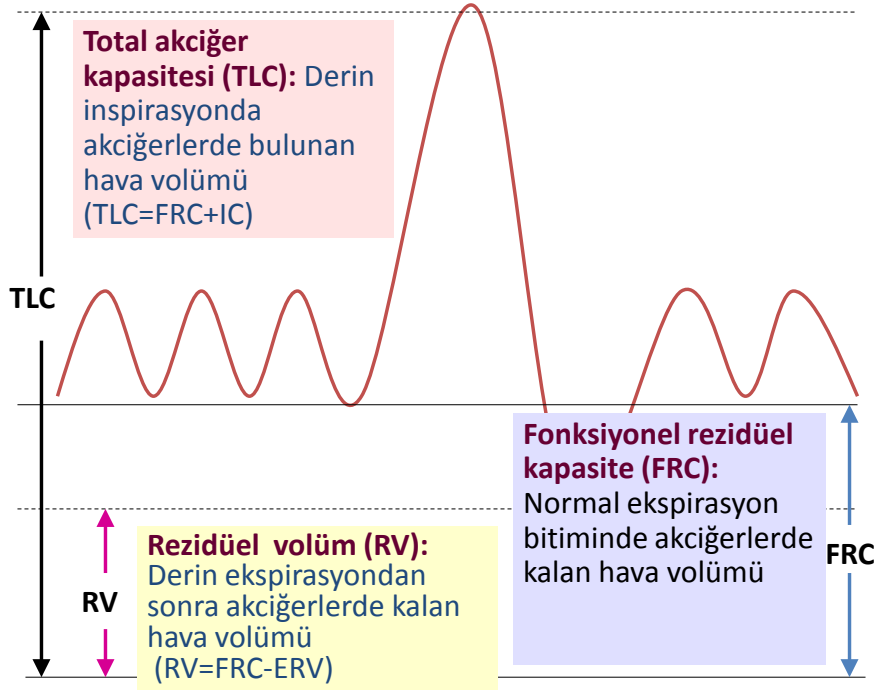
Statik Ventilasyon Testleri

Statik Akciğer Volümleri Ve Kapasiteleri

Dört akciğer volümü ve dört akciğer kapasitesinden oluşur (Şekil 7). Akciğer kapasitesi iki veya daha fazla akciğer volümü içerir.¹³¹



Şekil 7. Akciğer volüm ve kapasiteleri 1



Şekil 8. Akciğer volüm ve kapasiteleri 2

Tablo 7. Akciğer volüm ve kapasiteleri

Akciğer volümleri

Tidal volüm (TV): Sakin solunum sırasında akciğere giren ve çıkan hava hacmidir (yaklaşık 500 ml'dir).

Rezidüel volüm (RV): Zorlu ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava hacmidir. Basit spirometreyle ölçülemez. 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. Yaklaşık 1 litredir.

Total akciğer kapasitesi (TLC): Derin inspirasyonda akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyon bitiminde akciğerlerde kalan hava volümüdür.

Rezidüel volüm (RV): Derin ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.

a) Spirometrik Ölçüm

Burun bir mandalla sıkıştırıldıktan sonra kişi spirometreden normal soluk alıp verir. Birkaç normal inspirasyon ve ekspirasyondan sonra istirahat seviyesinde yani ekspirasyon 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 volüm ve kapasiteler hesaplanır.¹²⁸

Akciğer volüm 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 değerlerin ≥ 80 olması normal kabul edilir.

b) Vücut Pletismografisi

Vücut pletismografisi sabit ısıda basınç ve volüm arasındaki ilişkiye (Boyle kanunu) dayanır. Kapalı bir kabin içerisinde soluyan kişide akciğer volümlerindeki değişimler kabin basıncındaki değişimlerle hesaplanıyor. 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 volüm sabit kalır, basınç ise değişkendir). Hava geçirmeyen bir kabin, akım ölçmek için pnömotakograf, bir volüm transdüceri (V), ve biri ağızda (Pm), diğeri kabin içinde (Pbx) bulunan iki adet basınç transduceri bulunur. Pnömotakograf ile ağızlık arasında özel bir kapama mekanizması (shutter) vardır. Üç transducer (V, Pm, Pbx) ölçüm ve monitorizasyon 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 volümü artar. Body pletismograf kapalı bir sistem olduğu için akciğer hacmindeki artış kabin içi basınç artışına neden olur. Her soluk verme çabası ise akciğer volümünde, dolayısı ile kabin basıncında azalmaya neden olur. Bu soluma ile akciğerde hapsolmuş havanın kompresyonu ve dekompresyonu sağlanır. Daha sonra valve açılır ve derin inspiryum yapılarak TLC ölçülür. Hava akımı olmadığından Boyle kanununa dayanarak volüm ve basınç değişikliklerinden hapsolmuş hava volumü hesaplanır. Genellikle normal ekspiryum bitiminde ölçüldüğü için doğrudan FRC hesaplanır.¹³³

Gaz dilüsyon yöntemi ve azot arınma yöntemiyle sadece ventilasyona katılan akciğer volümleri hesaplanırken bu yöntemle atmosferle ilişkili veya ilişkisiz tüm toraks hacmi hesaplanır. FRC beklenen değer %120'sinden fazla ise akciğerlerde hava hapsinin olduğunu gösterir. İnert gazla yapılan ölçümlerde sorun solunum yolu obstruksiyonu olanlarda inert gaz iyi ventile olmayan akciğer alanlarına yeterince dağılamaz. Amfizem alanları, bül ve kistler ölçüm dışı kalabilir.

Tablo 8. Obstruktif ve restriktif hastalıklarda solunum fonksiyon testlerindeki bozukluklar

	Obstruktif	Restriktif
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
FEF50 (L/sn)	azalır	normal veya azalır

Klinik Uygulamada statik akciğer volümleri ve kapasiteleri

Her bir akciğer volümü için beklenen değer %80-120 arası normal kabul edilmektedir. Akciğer volüm ve kapasiteleri beklenen değer %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/TL oranı da artar. TLC ve RV akromegalide de artar ancak bu olgularda RV/TLC oranı normaldir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Yaygın obstruktif akciğer hastalıklarında (astım) artar, saf difüz interstisyel akciğer hastalıklarında, akciğer ödeminde ve yaygın pnömonilerde azalır. Sarkoidoz, Histiositozis X, lenfanjiomyomatosis gibi havayollarının da etkilendiği interstisyel 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, amfizem) artar. Lokal hava hapsi varlığında FVC azalırken, RV ve FRC artar ancak TLC normale

yakın olabilir. Aşırı havalanmanın olduğu amfizem 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. Obezite, akciğer fibrozisi ve solunum kas güçsüzlüğünde artar. Sağlıklı erişkinde RV/TLC oranı %20-35 arasındadır. Tüm akciğer volümleri ve kapasiteleri yatar pozisyonda azalır ancak en fazla azalan FRC'dir.¹³³

Dinamik Ventilasyon Testleri

Zorlu vital kapasite ölçümü, volüm-zaman eğrisi, akım-volüm halkası, maksimal istemli ventilasyon ve hava yolu direnci olmak üzere dört bölümde incelenir. Bu ölçümler için en sık kullanılan spirometridir.

Zorlu Vital Kapasite (Fvc) Manevrası Ve Volüm Zaman Eğrisi

FVC ölçümü hem inspirasyon hem de ekspirasyonda yapılabilmeyle birlikte aksi belirtilmedikçe genellikle ekspiratuar kapasiteyi tanımlamak için kullanılır. Manevra için kişi oturtulur, burun mandalla kapatılır ve spirometre ağızlığına yavaşça soluması söylenir. Birkaç solumadan sonra istirahat düzeyinden (FRC) derin bir nefes alması ve takiben zorlu-derin ve hızlı bir ekspirasyon yapması istenir. Ekspirasyonla atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edilir. FVC manevrası en az üç kere tekrarlanmalı ve en iyi değer kabul edilmelidir. Bu manevra ile elde edilen ölçümler FVC, FEV1, FEV1/FVC%, FEF25-75%.

FVC (L): Derin bir inspirasyondan sonra zorlu ve hızlı bir ekspirasyonla dışarı atılan hava hacmidir. Sağlıklı kişilerde $FVC=VC$ 'dir. Obstruktif hastalıklarda $FVC<VC$.

FEV1 (L): Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volümdür. Normalde ekspirasyonun birinci saniyesinde akciğer volümünün %75-80'i dışarı atılmıştır. FEV1'deki azalma büyük hava yolu obstruksiyonunu düşündürür.

FEV1/FVC % (Tiffeneau indeksi): Solunumsal bozukluğun tipini (obstruktif veya restriktif) belirlemede önemlidir. FVC ve FEV1 değerleri düşükken bu oranın beklenen değere göre normal veya yüksek oluşu restriktif bozukluğu, beklenen değerden düşük oluşu ise obstruktif bozukluğu gösterir.

FEF 25-75% (L/sn): Zorlu ekspirasyon ortası akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun ilk ve son ¼'lük kısımları arasında kalan akım hızıdır (yani havanın ilk %25'i atıldıktan sonraki %50'lik volüm atılırken saptanan akım hızı). Zorlu ekspirasyonun efora bağımlı olmayan kısmıdır. Hava yollarındaki obstruksiyonu erken dönemde gösterir. FEV1 normal iken FEF25-75'in beklenen değerin altında olması küçük hava yollarında obstruksiyonu gösterir.

İnspiratuar volüm zaman eğrisinde ise yukarıda anlatılan ölçümlerin inspiratuar fazdaki eşdeğerleri saptanır (FIVC, FIV1, FIV1/FIVC % gibi). Bunlardan FEF25-75% (maksimum inspirasyon ortası akım hızı) SFT kooperasyon hatasını ve solunum kas disfonksiyonunu saptamada önemlidir.¹³³

Zorlu Vital Kapasite Ve Akım-Volüm Halkası

FVC manevrası esnasında spirometreden elde edilir. Akım L/sn ile, volümler L ile gösterilir. Sakin solunum esnasında tidal volüm çizdirildikten sonra derin bir inspirasyonla TLC seviyesine ulaşılır ve takiben hızlı, sürekli ve zorlu bir ekspirasyon yapılır. Böylece halkanın ekspirasyon fazı çizilmiş olur. RV seviyesinden kişi derin ve zorlu bir inspirasyon yaparak tekrar TLC seviyesine erişir ve halkanın inspirasyon fazını da yaparak halkayı tamamlar. TLC düzeyinden RV düzeyine kadar yaptırılan ekspirasyon sırasında hava akımıyla ekspire edilen volüm arasındaki ilişkinin grafikte gösterilmesidir. Halka en az üç kez tekrarlanarak en iyi olanı değerlendirmeye alınır. Halkanın ekspirasyon fazı genelde asimetriktir ve intratorasik solunum yollarını yansıtırken maksimum inspirasyon eğrisi ekstratorasik solunum yolları hakkında bilgi verir.

Bu test ile elde edilen ölçümler PEF, FEF %75, FEF %50, FEF %25 dir. Ayrıca FVC, TV, ERV ve IRV değerleri de saptanabilir. Eğrinin şekline bakarak hastanın eforu ve uyumu değerlendirilebilir

PEFR: Zirve ekspiratuar akım hızı (peak expiratory flow rate). Ekspirasyonda hava akımının en hızlı olduğu noktadır ve kişinin eforunu gösterir. Normalde 8-10L/sn dir. Düşük değerler büyük hava yollarındaki obstruksiyonu gösterir.

FEF %75 (Vmax %75): zorlu ekspirasyonla dışarı atılan havanın %75'indeki akım hızıdır. FEF %50 (Vmax %50): Zorlu ekspirasyonla dışarı atılan havanın

%50'sindeki akım hızıdır. FEF %25 (V_{max} %25): Zorlu ekspirasyonla dışarı atılan havanın %25'indeki akım hızıdır. FEF %75 ve FEF %50 ise efora bağımsız bölümleridir. FEF %75 ve FEF %50 periferik hava yolları hakkında bilgi verir.

Maksimal inspirasyon akım-volüm eğrisi: RV düzeyinden TLC düzeyine kadar yapılam maksimum inspirasyon sırasında hava akımıyla inspire edilen volüm arasındaki ilişkinin grafikte gösterilmesidir. Bu yöntemle elde edilen ölçümler PIFR, FIVC, zorlu inspirasyonun %25'indeki, %50'sindeki ve %75'indeki akım hızları (FEF %25, FEF %50 ve FEF %75) ancak bu ölçümler için normal cetvelleri yoktur. Rezidüel volüm noktasından itibaren artması beklenen inspiratuar akımlar bazı hastalarda artmaz. Bu patolojik olabileceği gibi (büyük dil, farenks bölgesinde kitle) hastanın yeterince inspiratuar efor yapmamasından da kaynaklanabilir. Hava yolu rezistansında artış varsa maksimum ekspiratuar akım (MEF) azalır.

Akım-volüm halkasının tanıdaki yeri:

Akım-volüm halkasının paterni intratorasik solunum yolu darlıklarında, ekstratorasik solunum yolu darlıklarında ve restriktif hastalıklarda (restriktif parankim hastalıkları, solunum kas hastalıkları, toraks duvarı hastalıkları) tipik görünümü nedeniyle tanı koydurucudur. Akım-volüm halkası ayrıca bronkodilatör ve bronkokonstriktör cevapları değerlendirmede, egzersizin neden olduğu akım kısıtlanmasını göstermede de kullanılır.¹³³

c) Diffüzyon Testi (DLCO)

DLCO düşük ise parankimal restriksiyon yapan hastalıkları düşünmek gerekir. Ayrıca amfizemde, kronik kalp yetersizliğinde ve pulmoner vasküler hastalıklarda da azalır. İzole olarak sadece DLCO düşük ise pulmoner vasküler hastalıklar (primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, vaskülitler gibi) düşünülmelidir. DLCO artmış ise astım, obezite, alveoler hemoraji, polisitemi, sol-sağ intrakardiyak şant düşünülmelidir.¹³³

Restriksiyonun nedeni olarak pulmoner fibrozis düşünülüyorsa TLC ve DLCO istenmelidir. Restriksiyonun nedeni olarak kas güçsüzlüğü düşünülüyorsa maksimum respiratuar basınçlar (P_{imax} ve P_{emax}) istenmelidir. Amfizemin şiddetini belirlemek için TLC ve DLCO istenmelidir. Astımdan şüpheleniliyorsa FEV_1 bronkodilatör tedavi sonrasında tekrarlanmalıdır.

d) Pef Değişkenliği Ölçümü

PEF ölçümü sabah bronkodilatör ilacı kullanmadan önce ve akşam bronkodilatör ilacı kullandıktan sonra olmak üzere günde iki kez ölçülür. Sabah yapılan üç ölçümün en iyi olanıyla akşam yapılan üç ölçümün en iyi olanı alınır. Bu uygulamaya 15 gün boyunca devam edilir. PEF değişkenliğini saptamak için en son klavuzlarda önerilen formül aşağıdaki gibidir.

$$\frac{\text{Bir haftalık izlemdeki en düşük sabah PEF ölçümü}}{\text{Yakın dönemdeki en yüksek PEF}} \times 100$$

Diğer formüller ise:

$$\% \text{ amplitüd ortalama} = \frac{(\text{en yüksek PEF} - \text{en düşük PEF})}{(\text{en yüksek PEF} + \text{en düşük PEF})} \times 100$$

$$(\text{en yüksek PEF} - \text{en düşük})$$

$$\% \text{ amplitüd maksimum} = \frac{\text{En yüksek PEF}}{\text{En yüksek PEF}} \times 100$$

e) Reversibilite Testi

Reversibilite testi ile hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda veya çocuklarda önerildiği şekilde obstrüksiyon bulgusu saptanmasa da bronkodilatör bir ajanla (kısa etkili B2 mimetik) 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. Reversibilite için değişik parametreler kullanılmakla birlikte en sık kullanılan FEV1 değeridir. Bunun dışında kullanılan diğer parametreler FVC, FEF25-75, PEF ve SGaw ölçümleridir.

Reversibilite 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 PEFmetre 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 verilir.

a) Mutlak değişkenlik= Bronkodilatör sonrası FEV1ml-ilk FEV1ml

$$\text{b) Başlangıç değeri üzerinden değişkenlik.} = \frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV1} - \text{ilk FEV1}}{\text{İlk FEV1}} \times 100$$

Bu hesaplamada altta yer alan beklenen değer yöntemine oranla daha kolay reversibilite sağlanır. Başlangıç değerinden etkilenir.

$$\text{c) Beklenen (predikte) değer değişkenliği} = \frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV1} - \text{ilk FEV1}}{\text{Beklenen FEV1}} \times 100$$

Bu değişkenlik başlangıç değerinden etkilenmez ve daha zor reversibilite sağlanır. Daha hassas bir testtir.

GOLD 2004 rehberine göre erişkinlerde pozitif reversibilite için ilaç sonrası FEV1'de bazal değere göre en az %12'lik, mutlak değerde ise en az 200 ml artış olması gerekir. Toraks Derneği Astım Çalışma Grubunun hazırladığı "Astımda tanıya yönelik pratik uygulama klavuzu" FEV1 bazal değere göre %15 ve mutlak değere göre 200 ml artış göstermiş veya PEF değişimi %15 ve üzerinde artmış ise erken reversibilite testini pozitif kabul eder.

Çocuklarda ilaç sonra FEV1 de bazal değer göre %12'nin üzerinde veya mutlak değer olarak >200ml veya beklenen değere göre >%10 artış halinde reversibilite testi pozitif kabul edilir. Erken reversibilite tespit edilemeyen ancak astımdan şüphe edilen olgularda geç reversibilite bakılır. İnhaler steroid 6-12 hafta veya oral steroid 2 hafta sonrası FEV1'de %15 ve üzeri artış, mutlak değerde ise 200 ml'lik artış olması geç reversibilite olarak kabul edilir.¹⁶⁹

f) Bronkoprovokasyon Testleri

Bronş aşırı duyarlılığı (BAD) uyararla karşılaşma sonrasında sağlıklı bireylerdekine göre hava akımı kısıtlanmasında anormal artıştır. Bronkoprovokasyon testinde kullanılan uyarılar etki mekanizmalarına göre direkt uyarılar (asetilkolin, metakolin, histamin, karbakol gibi) ve indirekt uyarılar (adenozin, egzersiz, hiper/hipotonik aerosoller, izokapnik hiperventilasyon gibi) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu yöntemler değişik endikasyonlarda farklı derecelerde kullanılmakla birlikte en sık olarak kullanılan metakolin BPT'dir.¹³⁰ BPT klinik pratikte astım tanısını dışlamada önemlidir (yüksek duyarlılık ve yüksek negatif prediktif değerler nedeniyle) uygun BPT'nin negatif olması astım tanısını büyük ölçüde dışlar. Ancak astım tanısı koydurucu değeri çok yüksek değildir. Bu nedenle BPT'nin astımda tanı amaçlı kullanımı tipik semptomu olan ancak değişken hava yolu obstruksiyonunun 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.¹³⁰

Adenozin ve egzersiz provokasyon testlerinin astım için spesifitesi daha yüksek ancak sensitiveleri daha düşüktür.

Tablo 9. Bronkoprovokasyon testi için kontrendikasyonlar

<i>Mutlak kontraendikasyonlar</i>	<i>Relatif kontraendikasyonlar</i>
<ul style="list-style-type: none">-Ciddi hava yolu obstruksiyonu (FEV1< beklenenin %50)-Son üç ay içinde geçirilmiş MI veya serebrovasküler olay-Kontrol edilemeyen HT (sistolik >200mmHg, diastolik >100mmHg)-Bilinen arteriyel anevrizmalar-Test ve manevralara uyumsuzluk	<ul style="list-style-type: none">-Orta dereceli hava yolu obstruksiyonu (FEV1< beklenenin %60)-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 obstruksiyonu varlığında

Testten önce bazı ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Kısa etkili inhaler bronkodilatörler, kromolin sodyum 8 saat önce; uzun etkili inhale bronkodilatörler, uzun etkili teofilin, nedokromil 48 saat önce; lökotrien antagonistleri 24 saat önce, çay-kahve-kolalı içecekler ve çikolata test günü kesilmelidir. Anti histaminikler 3-4 gün önce kesilmelidir. Oral veya inhaler kortikosteroidlerin rutinde kesilmesi önerilmemektedir fakat anti-enflamatuar etkileri BAD'yi azaltabilir. Influenza aşısı BAD yanıtını artırabileceğinden test aşından bir hafta sonra yapılmalıdır. BAD'yi artıran faktörlerin varlığı da test öncesinde araştırılmalıdır (çevresel antijenlere maruziyet, mesleksi duyarlaştırıcılar, solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara içimi, kimyasal irritanlar gibi).

Histamin veya metakolinle yapılan BPT standart protokollere uyulduğu sürece oldukça güvenlidir. BPT için en sık kullanılan ajan metakolindir çünkü yan etkileri histamine göre daha azdır. Metakolin kuru toz şeklindedir ve kullanım öncesinde %0,9'luk NaCl ile sulandırılır. Bu solüsyon 4⁰C'de saklanmalıdır ve test öncesinde oda ısısında olmalıdır.¹⁶⁹

PT için kullanılan yöntemler:

a- 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 tidal hacimle inhale edilir. FEV1 nebulizasyon bittikten sonraki 30-90 saniye içinde ölçülmelidir. FEV1'deki düşüş %20'ye ulaşmadığı takdirde bir sonraki konsantrasyondaki solüsyona geçilir. Bu yöntemde derin inhalasyon yapılmadığı için derin inspiyuma sekonder bronkodilatasyon ve sonuçlarda olabilecek yanlış negatiflik önlenir.

b- Dozimetre ile 5 nefes yöntemi:

Katlanan konsantrasyonlarda 5 adet doz hazırlanır. Bazal FEV1 değeri saptandıktan sonra en düşük konsantrasyondaki solüsyon 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 (en yüksek konsantrasyonu) "16mg/ml" olarak rapor edilir.¹⁶⁹

Tablo 10. Bronş aşırı duyarlılığının kategorize edilmesi

PC20 (mg/ml)	Yorum
>16	Normal
4.0-16	Sınırdaki BAD
1.0-4.0	Hafif BAD (pozitif test)
<1	Orta-ağır BAD
*Yorumdan önce şu noktalara dikkat edilmelidir: başlangıçta hava yolu obstruksiyonu olmamalı, spirometre ölçüm kalitesi iyi olmalı ve bronkodilatör sonrası FEV1 de düzelme olmalı.	

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

1. Hafif astım söz konusu ve hasta semptomlarını tanımlayamıyor.
2. Hasta bronkospazma yol açan çevresel tetikleyicilerle hiç karşılaşmamıştır.
3. Hafif BAD astım dışı viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya sigaraya bağlı olabilir.
4. Astım subklinik ve zaman içerisinde klinik astıma dönüşecektir.
5. Egzersiz veya test sırasında göğüste sıkışma hissi olur ancak hasta bunu normal olarak değerlendirir.¹³⁰

g) İmpulse Osilometri

Astımlı hastalarda akciğer fonksiyon testleri tanıya, uygun tedaviye ve takibe katkı sağlamaktadır. Solunum parametrelerinin kesitsel izlemi, erken müdahaleye izin vererek prognozu iyileştirmektedir. Birçok farklı test mevcut olsa da, akciğer fonksiyonlarını ölçmede en sık kullanılan yöntem spirometridir ve bu yöntem aynı zamanda altın standart kabul edilmektedir. Ne yazık ki bazı hastalarda, örneğin mental retarde ya da küçük çocuklarda, zorlu ekspiratuar manevraları yaptırmak imkansız olabilmektedir. Dahası, bebeklik döneminde diğer akciğer fonksiyon testleri yapılabilsede, bu teknikler hayatın ilk 2 yılı için geçerlidir ve bazı yüksek teknik gereklilikler mevcuttur.

Zorlu osilasyon tekniği; solunumsal fonksiyonları ölçmek için kullanılan birkaç teknikten biridir. Geliştirilen bu yöntem, bir ağızlık ile hava yolu açıklığına basınç dalgalarının uygulanmasını gerektirir ve direnç ile reaktansın elde edilebileceği solunum sistemi empedansı ölçülmesini sağlar.

İmpuls osilometri sistemi (IOS) yalancı rastgele gürültü sinyalleri yerine dikdörtgen dalga impulsları uygulanarak, ölçümler sırasında daha büyük bir numune oluşturma ve frekansların sürekli bir spektrumunu yayma sayesinde, solunum fonksiyonlarını daha detaylı şekilde karakterizasyonu sağlanabilmeye amaçlanmaktadır. Bu yolla, sadece pasif işbirliği gerektiren osilometrik tekniklerin, tidal solunum sırasında hava akımı sınırlamasını değerlendirme potansiyeline mevcuttur. Bu yüzden, küçük çocuklar ile zorlu respiratuar manevraları yapamayan hastalar için kolaylıkla uygulanabilmektedir.

İmpuls osilometri, astım tanısı ve takibinde kullanılabileceği gibi, akut astım atakları sırasında solunumsal fonksiyonların değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Bu teknik, küçük astımlı hastalarda, metakolin ve histamin provokasyonlarına yanıtını ölçmek için de kullanılabilir.¹⁸⁵

Küçük Hava Yolu Hastalıklarında Akciğer Fonksiyon Testleri

Küçük hava yolu obstrüksiyonu internal çapları 2mm'den küçük olan hava yollarının obstrüksiyonudur. Günümüzde havayolu hastalıkları içinde küçük hava yolu obstrüksiyonu tanıda yeri ve önemi giderek artmaktadır, çoğunlukla ilk çıkan bulgu olmaktadır. Sağlıklı kişide total hava yolu rezistansının %80'i trakea ve büyük hava yollarından kaynaklanırken %20'den azı küçük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Küçük hava yolları total rezistansın çok az bir bölümünü oluşturduğu için küçük hava yolu obstrüksiyonunda akım hızlarında belirgin bir azalma olmaz ve bu nedenle mevcut obstrüksiyon rutin spirometrik testlerle saptanamaz. Epidemiyolojik çalışmalar nitrojen yıkanma testi, kapanma volümü, frekansa bağlı kompliyans gibi bazı testlerin küçük hava yolu obstrüksiyonunu saptamada yardımcı olduğunu göstermiştir. Ancak bu testlerin günlük pratikte kullanımı oldukça zordur. Ayrıca bu testler pahalıdır ve tekrarlanabilirlikleri güçtür.¹³² Spirometride bakılan FEF25-75 küçük havayolu hastalığını saptamada oldukça hassastır. Bunun yanı sıra IOS ile bakılan R5hz direnci ve R5hz-R20hz direnç farkının artması küçük hava yolu obstrüksiyonunu göstermede iyi bir indeks olarak kabul görmeye başlamıştır.

2) Akciğer filmi

Yeni tanı alan hastalarda göğüs filmi astımla beraber olabilecek hastalıkları ekarte etmek için çekilmelidir. Akut alevlenme esnasında sıklıkla havalanmada artış ve mukus tıkaçlarının oluşturduğu atelektazi görülür. Şiddetli astımda pnömotoraks ve pnömomediastinum da görülebilir.

3) Total IgE düzeyi

Total IgE ölçümünün astım tanısının konulmasında bir değeri yoktur. Yüksek düzeyler allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi düşük düzeyler de tanıyı ekarte ettirmez.

4) Deri testleri ve Radioallergosorbent test (RAST)

Radioallergosorbent test ile kanda spesifik IgE düzeyleri saptanabilir. Atopiyi araştırmak için yapılan testlerdir. Astımın tanısından ziyade hastalığın etiyolojisini saptamada faydalıdır. Bunun için epidermal deri testleri (skin prick test)

kullanılmaktadır. Üç milimetreden daha büyük ödem reaksiyonu testin pozitif olduğunu gösterir.

Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %50-70'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen allerjik/atopik astımdır. Toplumda allerjik astım sıklığı o toplumun sosyoekonomik düzeyi ve enfeksiyon oranlarına göre değişkenlik göstermektedir.¹³²

ASTIM VE NİTRİK OKSİT

Akciğerler nitrik oksit sentataz yönünden zengindir ve NO normalde ekspirasyon havasında bulunmaktadır. Ekshalasyon havasında nitrik oksit (FENO) konsantrasyonu astım ve bronşiektazi gibi havayolunun inflamatuvar hastalıklarında artmıştır.¹³⁴ Bu da solunum sistemindeki inflamasyonun monitorizasyonu için ekshale NO'nin noninvaziv bir yöntem olarak kullanılacabileceğine işaret etmektedir. Bronşial biyopsi örneklerinin immünositokimyasal boyanması ile astımlı kişiler astımı olmayan kişilerle karşılaştırıldığında epitelyal hücrelerinde iNOS ekspresyonunda artış saptanmıştır. Bu da astmatik hastaların havayollarında bulunan proinflamatuvar sitokinlerin, iNOS ekspresyonunu indükleyerek alt solunum yollarında NO üretiminde artış ile sonuçlandığını bize göstermektedir.¹³⁵

Astımlı hastalarda inhalan allerjen provakasyonundan sonra erken bronkokonstrüktör cevap sırasında ekshale NO'de bir değişim olmaz iken, geç cevap sırasında ise ilerleyici bir artış tespit edilmiştir. Allerjene geç yanıtı olmayan hastalarda NO'de herhangi bir değişiklik olmaz. Bu da bize artmış NO'in inflamatuvar geç cevap ile ilişkili olduğunu ve inflamatuvar sitokinlere cevap olarak iNOS ekspresyonunu yansıtabileceğini göstermektedir. Astımın alevlenme dönemlerinde ve inhale steroidlerin idame dozlarının azaltıldığı dönemlerde de ekshale NO'de artış saptanmaktadır.¹³⁶⁻¹³⁷ Akut astım alevlenmeleri sırasında artmış olan ekshale NO, metilprednizolon tedavisine başlandıktan 48 saat sonra azalma göstermektedir. Tüm bu bulgular NO'in astımda havayolu inflamasyonunu yansıttığı ve alt solunum yollarının inflamatuvar olaylarında monitorizasyon amacı ile kullanılabileceğini göstermektedir.

ORAK HÜCRE HASTALIĞI VE ASTIM

Orak hücre hastalığı, kronik hemolitik anemiye neden olan genetik bir hemoglobinopatidir. Hemoglobinin beta-globulin zincirinde tek aminoasit değişikliği olup, valin yerine glutamik asit geçmiştir. Böylece HbA yerine HbS meydana gelir. HbS, oksijenasyonun bozulduğu durumlarda çözünürlüğünü kaybeder, eritrositler rijit bir hal alır ve akciğerlerin de içinde olduğu birçok organın kapiller yatağında mikrovasküler oklüzyon gerçekleşir. Vazo-okluzif kriz hastalığın en sık görülen komplikasyonu iken, akut göğüs sendromu ikinci sırada yer alır. Orak hücre akciğer hastalığı, orak hücre hastalığının kronik pulmoner bir komplikasyonudur ve akut göğüs sendromu belirgin bir prediktör olsa da, akut göğüs sendromu olmadan da gelişebilir. Orak hücre hastalığının tedavisinde hematolojik açıdan birçok gelişmeler olsa da, geri dönüşümsüz akciğer hastalığına gidişin ve pulmoner hipertansiyonun altta yatan mekanizması hala tam net değildir.¹³⁸

Astım, orak hücre hastalarında sık görülen bir komorbidite olup prevalansı %30-70 olarak bildirilmiştir. Bu popülasyonda görülen yüksek astım frekansının sadece genetik predispozisyon ve çevresel faktörlere mi yoksa altta yatan hemolitik ve inflamatuvar bir duruma mı bağlı olduğu son zamanlarda ilgi konusu olmuştur.¹³⁹⁻¹⁴⁰⁻¹⁴¹ Ortak bir patomekanizmanın birbirinden çok farklı olan bu hastalıklara katkısı daha olası gibi görünmektedir.²²⁴ Gittikçe artan oranda kanıt göstermektedir ki; arginin metabolizmasının disregülasyonu ve artmış arginaz aktivitesi, orak hücre hastalığı gibi kronik hemolitik hastalıklarda pulmoner komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır.¹⁴²⁻¹⁴³ Orak hücre hastalığından bağımsız olarak, pulmoner hipertansiyon ve astımda da arginaz metabolizmasının disregülasyonu son zamanlarda tanımlanan mekanizmadır.¹⁴⁴ Orak hücre hastalarında klasik astımdan farklı olarak, hemolizle eritrosit arginaz salınımında artış NO biyoyararlanımında azalma sonucu ortaya çıkan astım benzeri bir hastalık tablosu için potansiyel risk mevcuttur.¹⁴⁵

Erişkinlerde restriktif akciğer hastalığı, orak hücre hastalığı ile ilişkili pulmoner patoloji olarak saptanmıştır. Orak hücre hastalığı olan çocuklarda obstruktif paternin önemi son yıllarda incelenmeye başlanmıştır. Çocuklarda alt hava yolu obstrüksiyonunun restriktif akciğer hastalığından çok daha önce geliştiği anlaşılmıştır, hatta infant pulmoner fonksiyon testlerinde alt hava yolu obstrüksiyonunun vazo-okluzif epizottan dahi önce olduğu görülmüştür. Daha büyük

çocuklarda obstruktif paternin restriktif paternden daha sık görüldüğü tespit edilmiştir¹³⁸. Koumbourlis ve ark'nın çalışmasında, normal akciğer fonksiyon testi olan orak hastalarının %30'unda bronkodilatör cevaplılığı saptanmıştır. Pozitif bronkodilatör cevaplılığı olan hatta obstruktif paterni olan hiçbir hasta daha önce astım tanısı almamıştır¹³⁹. Bu sonuçlar ışığında, orak hücre akciğer hastalığının, asemptomatik obstruktif akciğer hastalık olarak başlayıp zamanla restriktif akciğer hastalığı olarak geliştiği düşünülebilir. Erken dönemdeki hava yolu aşırı cevaplılığının saptanması, orak hücre akciğer hastalığının kronik döneme gidişatını engelleyebilir. Bir çalışmada, orak hücreli çocuk kohortunda takipte FEV1 ve FEF25-75'de anlamlı düşüş saptanmıştır. FEV1'de yıllık %2-3 kaybın kistik fibrozisli hastalarda görülen kayıptan bile daha fazla olduğu, dolayısıyla hava yolu aşırı cevaplılığının erken tanınmasının orak hücre akciğer hastalığının progresini durdurmada önemli olacağını göstermektedir^{146,147}.

Orak hücre hastalığındaki hava yolu aşırı cevaplılığını taramada en iyi metodun hangisi olduğu net değildir.¹⁴⁸ Egzersizle ve soğuk hava ile yapılan provokasyonlarda, bazı çocuklarda bir metot pozitif saptanırken diğer metotla negatif olarak bulunmuştur. Bu provokasyon metodlarının orak hücre hastalarındaki sensitivitesi tam bilinmemektedir¹⁴⁹. Fakat metakolin provokasyon testini kullanarak yapılan çalışmaların sonuçları daha uyumludur¹⁵⁰. Bu konuda ortak bir konsensus bulunmadığı için birçok merkezde hastalar yıllık pulmoner fonksiyon testi ile takip edilmektedir¹⁵¹. Birçok retrospektif çalışmada, astım tanısının daha çok klinik öykü ile konduğu görülmüştür. Orak hücre hastalarında daha fazla sayıda pozitif bronşial provokasyon cevabı görüldüğü için sadece klinik öykü ile tarama, hava yolu aşırı cevaplılığı olanların bir kısmını atlayacaktır. Rutin olarak bronşial provokasyon test yapılması ise hava yolu cevaplılığı olan hastaların tanımlanmasında sensitiviteyi arttıracaktır. Fakat çoğu orak hücre hastası herhangi bir bronş provokasyon testi ile tanınmamaktadır. Birçoğuna rutin pulmoner fonksiyon testi bile yapılmamaktadır¹⁴¹⁻

148-150-151

Çalışmalarda orak hücre hastalığı olan çocukların %78'inde metakolin provokasyon testi pozitifliği ve hava yolu aşırı cevaplılığı dokümente edilmiştir^{152,153}. 99 orak hücreli çocukta yapılan bir çalışmada, metakolin provokasyon pozitifliği saptananlarda tipik astım özellikleri sık saptanmamıştır. Metakolin cevaplılığı yüksek serum IgE ile korele bulunsa da, FEV1%, FEV1/FVC, bronkodilatör

reaktivitesi, FENO, alerji deri testi veya eozinofil sayısı arasında ilişki bulunamamıştır. Artmış metakolin cevaplılığı ise yüksek plazma LDH düzeyi (hemoliz belirteci olup eritrositten salınan plazma arginaz konsantrasyonu ile güçlü düzeyde ilişkili) ile güçlü korele olarak saptanmıştır.¹⁵⁴

Orak hücre hastalığında vaskülopatiyeye katkıda bulunan inflamasyon, oksidatif stres ve hipokseminin astımla olan ilişkisi ve bu faktörlerin orak eritrositler üzerindeki sonuçları düşünülürse, komorbid astımın kısır oraklaşma döngüsüne ve hastalığın diğer komplikasyonları üzerine etkisi tahmin edilebilir.¹⁴¹ Gerçekten de astımın, orak hücre hastalığının komplikasyonları ile olan ilişkisinin kanıtları gittikçe artmaktadır. Akut göğüs sendromu, inme, pulmoner hipertansiyon ve erken mortalite ile astım ilişkisi bilinmektedir. Geleneksel tanımlama olarak bu gerçek bir astım mıdır yoksa orak hücre hastalığına spesifik astım benzeri komorbidite midir, hala net değildir ve gittikçe artan oranda ilgi konusu olmaktadır. Arginin metabolizmasının disregülasyonu ve aşırı prolin ve poliamin yapımı orak hücre hastalığı ve diğer hemoglobinopatilerde anormal pulmoner fonksiyona neden olmakta gibi görünmektedir.¹⁴¹

Akut göğüs sendromu öyküsü olması kötü prognostik faktör olup orak hücre akciğer hastalığının önemli bir prediktörüdür.¹⁵⁵ Sylvester ve ark'nın çalışmasında, en az bir akut göğüs sendromu epizodu olan hastaların %18'inde komorbid astım tanısının olduğu, bu öykü olmayanların sadece %5'inde astım olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar astım ve akut göğüs sendromu arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Aynı çalışmada akut göğüs sendromunun hava yolu cevaplılığına neden olup olmadığı araştırılmış ve orak hücreli hastalarda soğuk hava ile bronşial provokasyon yapılmıştır. Bronşial provokasyon testi pozitif olan hastaların hiçbirinde akut göğüs sendromu öyküsü saptanmamıştır.¹⁵⁶ Hava yolu cevaplılığının akut göğüs sendromuna neden olduğu fakat akut göğüs sendromunun hava yolu cevaplılığına neden olmadığı düşünülmüştür.^{141,156}

Orak hücreli hastalarda, astımlılarda olduğu gibi artmış bir inflamatuvar yanıt vardır.¹⁵⁷ Astım ataklarında artmış inflamatuvar mediatörler ve oksidatif ürünler, adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa ve eritrositlerin vasküler endotelyuma adezyonuna neden olabilir. Orak hücreli bir hastada astım atağı ise hipoksik süreçle vazo-okluzif krizi tetikleyebilir.¹⁵⁶ Hiperkoagülatif durum, epitel hasarı ve eritrosit-endotel adezyonu sonucu orak hücre hastalarında intravasküler

tromboz olur¹⁵⁵. Akut göğüs sendromu olmasa bile orak hücre hastalarının akciğeri, tekrarlayan hipoksi uyarıları, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve iskemi-yeniden kanlanma hasarına maruz kalır. Böylece pulmoner hipertansiyona giden progresif bir vaskülopati oluşur¹⁵⁷. Bu hastalarda proinflamatuvar sitokinler (IL-1B, IL-6, IFN- γ , TNF- α) akut faz proteinleri (CRP, trombositoz, lökositoz) ve endotel hücre adeziv molekülleri (VCAM-1, E-selektin, ICAM-1) kronik olarak artmış düzeydedir¹⁵⁸. Vazo-okluzif kriz veya akut göğüs sendromu sırasında, inflamatuvar kaskatın olayı kötüleştirici etkisi olur. Lökotrienlerin de vazo-okluzif kriz patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁵⁹ Akut göğüs sendromu gelişiminden hemen önce sekretuar fosfolipaz A2'nin arttığı bilinmektedir.¹⁶⁰ Fosfolipaz A2, akciğer dokusunda araşidonik asitin salınımına neden olur, sonuçta lökotrien ve prostoglandinler üretilir.¹⁶¹ Serbest yağ asitleri, alveolar-kapiller membranda hasara yol açar ve sürfaktanın inaktivasyonuna neden olur.¹⁵⁵ Hastalığın şiddeti direkt olarak fosfolipaz A2 konsantrasyonu ile koreledir.¹⁶¹

Astımın bronkokonstruktif ve inflamatuvar karakteristiği, orak hücre akciğer hastalığının alevlenmesi için potansiyel tetikleyicidir. Hem hipoksi hem de inflamatuvar mediatörler vasküler endotelyum boyunca selüler adezyonu arttırarak vazo-okluzif epizota ve organ iskemisine neden olur. İskemi hasarı ve yeniden kanlanma siklusu, endotalyal hasara ve progresif vaskülopatiyeye neden olarak sonuçta pulmoner hipertansiyona yol açar¹⁵⁷. Gladwin ve Vichinsky, orak hücre hastalığının pulmoner komplikasyonlarının altında yatan patofizyolojisinde spektrumun bir ucunda hemoliz, endotelyal disfonksiyon ve azalmış NO biyoyararlanımını spektrumun diğer ucunda da kapiller vazo-oklüzyonun olduğunu belirtmişlerdir. Azalmış NO biyoyararlanımı orak hücre hastalığında oldukça önemli bir sorundur, çünkü NO birçok patolojik mekanizmada kilit noktasıdır. Endotelyal hücre ekspresyonu ve aktivasyonu, hiperkoagülasyon, platelet aktivasyonu, vazokonstriksiyon ve hipoksi ile NO mücadele eder. Potent pulmoner vazodilatör olan NO olmadan hipoksi, eritrosit oraklaşması, hemoliz, endotelyal hasar ve vazo-oklüzyon kısır döngüsü devam eder.^{141,157}

GEREÇ YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Hematoloji bölümünde orak hücreli anemi tanısı ile izlenen 67 kişi (hasta grubu) ve sağlıklı 49 kişi (kontrol grubu) olmak üzere toplam 116 birey çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

Orak hücreli anemi hastaları

1- Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Hematoloji polikliniğinde orak hücreli anemi hastalığı tanısı almış olmak

2- 24 yaş altında olmak (Sosyal Güvenlik Kurumu bu grup hastalarda bu yaşa kadar takip ve desteğe izin vermektedir).

Kontrol grubu

1- Çeşitli sebeplerle çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran veya gönüllü personel yakını olan ve orak hücreli anemisi olmayan çocuklar

2- Onam formunu kabul etmek

3- Hasta grubuyla aynı yaş grubundan olmak

Araştırmadan dışlanma kriterleri;

Orak hücre anemi hastaları

1- Akciğer sorunları yaratabilecek başka bir kronik hastalık varlığı

2- Son 1 ay içerisinde içerisinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmek

3- Son 1 ay içerisinde orak hücreli ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirmek

Kontrol Grubu

- 1- Orak hücreli anemi hastalığı veya taşıyıcılığı olmak
- 2- Son 1 ay içerisinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmek

Hasta ve kontrol grubunda ayrıntılı anket, solunum fonksiyon testleri (spirometri, impulse osilometri, pletismografi) ve ekshalasyon havasında nitrik oksit (FENO) düzeyleri bakıldı. Bunların içinde astım veya bronş aşırı cevaplılığı düşündüren semptomları olanlarda bronş provokasyon testi olarak metakolin provokasyon testi ve deri prick testi rutin işlem olarak yapıldı. Serum total IgE, eozinofil yüzdesi ve mutlak değeri ölçüldü. Kontrol grubunda bronşprovokasyon testi etik kurul onayı olmadığı için yapılmadı.

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (20.08.2015-2015/270) çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kendilerine ve/veya ailelerine hastalıkla ilgili bilgi verilerek ailelerden yapılacak işlemler için onay alındı.

ANKET

Hasta ve Kontrol grubuna ebeveynleri ile birlikte 55 soruluk anket formu dolduruldu. Anket formunda yaş, cinsiyet, anne baba eğitim durumları, alt solunum yolu belirtileri, allerjik nezle, ekzema, diğer allerjik durumlar, risk faktörleri ile ilgili sorular yer almaktaydı. Anket sorularına verilen cevaplar kullanılarak SKAR (Güncel obstrüktif hastalık fenotipi), SATOP (Atopik hastalık fenotipi) grupları oluşturuldu. Orak hücreli anemili hastalara ayrıca tanı bilgileri, hastalık ile ilgili komplikasyonları (ağrılı kriz ve akut göğüs sendromu gibi) ve tedavi süreci ile ilgili sorular soruldu. (Bakınız Ek-1=Anket soruları)

SPIROMETRİ TESTLERİ

Çalışmaya alınan tüm olgulara Spirometri uygulandı. Hasta grubuna ek olarak reverzibilite testi yapıldı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan her bireyin Spirometrileri yapılmadan önce vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri yapıldı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığı(kg)/ boy(m²) formülünden hesaplandı. Spirometri öncesi bireylere testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Bireyin uyumunu gözlemek için deneme testleri yapıldı. Spirometri Jager marka Master Screen Pneumo cihazı ile yapıldı. Test öncesi kişi rahat bir sandalyeye oturtulduktan sonra, burnu mandal ile kapatıldı, kaçak olamayacak şekilde ağızlık yerleştirildi, spirometrenin içine doğru normal nefes alıp vermesi söylendi. Daha sonra hızlı ve derin inspirasyon yapması, inspirasyon sonunda total akciğer kapasitesi seviyesinde 1 saniyeden fazla durmaksızın hızlı, zorlu ve patlar tarzda ekspirasyon yapması söylendi. Ekspirasyon en az 6 saniye sürdürüldü. Bu şekilde en az 3 en fazla 8 test yaptırıldı. İçlerinde en kabul edilebilir olanı seçildi. Zorlu vital kapasite (Forced Vital Capacity, FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (Forced Expiratory Volume, FEV1), FEV1/FVC ve ekspiratuvar tepe akımı (Peak Expiratory Flow, PEF, MMEF) değerleri kaydedildi.

Reverzibilitenin değerlendirilmesi için hasta ve kontrol grubuna solunum fonksiyon testi yapıldıktan sonra 200mcg salbutamol verildi. 15 dakika sonra ikinci test yapıldı. FEV1 de bazal değere göre >%12 veya belirlenen değere göre >%10 veya mutlak değer olarak >200 ml artış reverzibilite pozitif olarak kabul edildi.

METAKOLİN PROVOKASYON TESTİ

Çalışmaya alınan astım hastalarına tidal volüm yöntemi ile metakolin bronş provakasyon testi uygulandı

Test öncesi hastalara Tablo 11'de belirtilen ilaçları veya maddeleri kullanıyorsa belirtilen süre öncesi kesilmesi söylendi.

Tablo 11. İlaç veya maddelerin kesilme süreleri

İlaçlar veya maddeler	Kesilmesi gereken en az süre
Kısa etkili beta-2 agonistler (salbutamol, albuterol, terbutalin)	8 saat
Uzun etkili beta-2 agonistler (salmeterol, formetarol)	48 saat
Uzun etkili oral beta-2 agonistler	24 saat
Orta etkili antikolinergikler (ipratropium)	24 saat
Uzun etkili antikolinergikler (tiotropium)	1 hafta
Uzun etkili teofilin	48 saat
Kromolin	8 saat
Nedokromil	48 saat
Setrizin, hidroksizin	72 saat
Lökotrien antagonisti	24 saat
Çay, kahve, kola, çikolata	Test günü

Testin yapılması:

Hastaya Spirometri yapıldı. Hastanın burnuna klip takıldı. Test öncesi bazal FEV1 değeri saptanarak %20'lik düşme için hedeflenen FEV1 hesaplandı. Katlanan konsantrasyonlarda hazırlanan 10 doz en düşük konsantrasyondan başlanarak nebulizatörle tidal hacimle inhale edildi. FEV1 nebulizasyon bittikten sonraki 30-90 saniye içinde ölçüldü. FEV1'deki düşüş %20'ye ulaşmadığı takdirde bir sonraki konsantrasyondaki solüsyona geçildi. FEV1'deki düşüş %20'ye ulaştığı durumlarda teste son verildi ve salbutamol inhalasyonu yapıldı.

PLETİSMOGRAFİ

Hasta testten önce sekiz saat boyunca aerobik egzersiz yapmaktan kaçındı. Ayrıca ağır yemekler derin nefes alma yeteneğinizi etkileyebileceğinden hafif yemek yedi. Rahat giysiler giydi. Jager marka Master Scope Body cihazı ile yapıldı.

Hasta spirometredeki ağızlığın benzeri bir ağızlık yardımıyla ölçümleri yapacak alete bağlandı. Sonra kabin kapısı kapandı, kabin kapısı kapanınca bağlı buldukları ağızlık yardımıyla hava alabildi. İhtiyaç duyulursa ilave oksijen verilebildi. Kabin kapandığında kabin dışındaki hekim ya da teknisyenin söyledikleri hasta tarafından duyulduğu gibi hastanın söyledikleri de hekimlerimiz ve

teknisyenlerimiz tarafından duyuldu. Hastalar istediklerinde testi sonlandırıp, kabin içindeki düğme yardımıyla kabin kapısını açabildi.

Hasta kabin içerisinde rahat soluk alıp verirken istirahat seviyesinde (FRC de) shutter kapatıldı ve hastadan bu mekanizmaya karşı kısa kesik solumalar yapması istendi. Bu hareket ağız ve kabin basınçlarında değişikliğe neden oldu. Her soluk alma çabasında ağız içi basınç düşerken akciğer volümü arttı. Body pletismograf kapalı bir sistem olduğu için akciğer hacmindeki artış kabin içi basınç artışına neden oldu. Her soluk verme çabası ise akciğer volümünde, dolayısı ile kabin basıncında azalmaya neden oldu. Bu soluma ile akciğerde hapsolmuş havanın kompresyonu ve dekompresyonu sağlandı. Daha sonra valve açıldı ve derin inspiryum yapılarak TLC ölçüldü. Hava akımı olmadığından Boyle kanununa dayanarak volüm ve basınç değişikliklerinden hapsolmuş hava volümü hesaplandı. Genellikle normal ekspiryum bitiminde ölçüldüğü için doğrudan FRC hesaplandı.

FRAKSİYONE EKSHALE NİTRİK OKSİT (FENO) ÖLÇÜMÜ

Spirometrik incelemelerden önce, FeNO(ppb) portabl nitrik oksit analizör (NIOX MINO Airway Inflammation Monitor) cihazı ile tek soluk verme esnasında 0,05 L/sn ekshalasyon akım hızında ölçüldü. Ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per billion: ppb) olarak ifade edildi. Ölçümler sigara içmeyi son bir saat içinde sürdürenlerde, 5 kere denenmesine rağmen koopere olamayan, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olanlarda yapılmadı.

Hastalara rahat oturur pozisyonda ağız parçasından 2-3 saniye boyunca TLC (total akciğer kapasitesi)'ye kadar, ağızlık aracılığıyla "NO-free hava" inhalasyonu yaptırıldı. Sonra nefesini tutmadan 0,05 L/sn'lik akım hızı ile ağız parçacığı tarafından oluşturulan 5 cmH₂O'luk basınca karşı nefesini vermesi istendi. Serbest havanın inspirasyonunu takiben, hemen sonra aparat içine ağızlık aracılığıyla tam bir ekshalasyon yaptırıldı. Ekshalasyon sırasında burun kapatılmayarak nazal hava ile kontaminasyon önlenerek, paranazal sinüsten kaynaklanan nazal havadaki NO nun yüksek içeriğinin katkısı engellendi. Plato konsantrasyonuna ulaşmak için ekshalasyon süresi 6 sn üzerinde tutuldu.

ATS/ERS rehberlerine uygun olarak ölçümlerde çocuklar için 0-20 ppb normal değerler olarak alındı. FeNO >20 ppb değerleri yüksek olarak alındı.

İMPULSE OSİLOMETRİ

IOS yapılırken, Avrupa Solunum Cemiyeti / Amerikan Torasik Cemiyeti [European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS)] kılavuzlarına uygun davranıldı ve işlem için *MasterScreen Impulse Oscillometry system* (JaegerCO, Wurzburg, Germany) kullanıldı. Sistem, farklı akım hızlarında tek hava volümü (3 L) verilmek üzere kalibre edildi ve ayrıca üretici tarafından sağlanan bir referans direnç cihazı (0,2 kPa L1 s1) ile birlikte kullanıldı. Kısa etkili beta agonist kullanan hastalarda IOS uygulamasından 12 saat önce ilaç kesildi. Akut astımlı olup hastaneye başvurmadan önce herhangi bir ilaç verilmeyen hastalarda akciğer fonksiyon testleri gerçekleştirildi. IOS işlemi, spontan soluma esnasında gerçekleştirildi. Çıkış basıncı ve akış sinyalleri, amplitüdüleri ve empedans (Zrs) bileşenleri olan direnç (R) ve reaktans (X) tespitinde faz farkları için 5-20 Hz frekans aralığında 30 saniye boyunca analiz edildi. IOS parametreleri; uygulama bitiminde farklı direnç (R5, 10, 15, 20), ve reaktans (X5, 10, 15, 20) değerleri için 5-20 Hz, R5R20 (20 Hz'de 5 Hz dk rezistanında), rezonans frekansı (Fres, X değerinin sıfır olduğu noktadaki frekans) ve reaktans eğrisinin altında kalan alan (AX, X'in 5 Hz'den Fres'e kadar olan değerlerinin integrali) şeklinde elde edildi.

DERİ PRİCK TESTİ

Deri prick testi için Stallegenes S.A. Fransa marka standart allerjen ekstraları kullanıldı. DPT'ni etkileyebilecek ilaçlar test öncesinde kesildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara aşağıdaki allerjen grupları ile beraber, pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak temoin kullanılarak prick test uygulandı.

1. Ev tozu akarları: *D. Farinae*, *D. Pteronysius*
2. Hububat polenleri: Arpa, Buğday, Yulaf, Mısır
3. Ağaç polenleri: *Sallcaceae* (Kavak, Söğüt), *Betullaceae* (Kızılçam, Fındık, Huş ağacı), *Olea Eupea* (Zeytin ağacı), *Juqlans* (Ceviz)
4. Otlar: *Compositae* (Papatya, Altın başak, Pıtrak) , *Mixture of Grasses* (Yulaf, Y.Yulaf, Çavdar yum.)

5. Yabani ot polenleri: *Parietaria Officinlis* (Yapışkan otu), *Plantago* (Sinir otu), *Artemisia Vulgaris*(Pelin)

6. Mantarlar: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* (Küf mantarları), *Penicillium*

7. Epitel ve tüyler: *Fearher Mixture*, *Cat Fur* (Kedi tüyü), *Dog Hair* (Köpek tüyü), *Cockroach* (Hamamböceği), *Latex*

8. Gıdalar: *Egg* (Yumurta), *Tomoto* (Domates), *Hazel Nut* (Fındık), *Wal Nut* (Ceviz),

Orange (Portakal), *Peach* (Şeftali), *Strawbery* (Çilek), *Cocoa* (Çikolata)

Deri testlerini etkilediği bilinen kısa etkili antihistaminikler test yapılmadan en az beş gün önce, uzun etkili antihistaminikler 10 gün önce kesildi. İnhal steroid, kısa ve uzun etkili beta 2 agonist kullanımının test sonuçlarını etkilemediği düşünülerek kullanımlarına ara verilmedi. Deri testleri bölüm hemşiresi tarafından uygulandı ve uygulandıktan 20 dakika sonra hekim tarafından değerlendirildi. Oluşan ödemin çapı değerlendirilerek negatif kontrole göre üç milimetre ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

SPESİFİK IGE VE TOTAL IGE ÇALIŞMASI

Tüm OHH'li hastalar ve kontrol grubunda tam kan sayımı Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Serum Total IgE ve Spesifik ıgE ölçümü için hastalardan 5-10 mL venöz kan alınıp santrifüj tüpüne konulmuş, 2 saat oda ısısında (20-24 °C) tutulduktan sonra 10.000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Oda ısısında 24 saat, buzdolabında 5 gün veya -20 °C'de daha uzun süre bekletilebilen örnekler, Pharmacia Unicap 100 cihazında Enzyme-linked flureskent assay (ELFA) yöntemiyle çalışılarak ölçülmüştür.

EOZİNOFİL DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Tüm OHH'li hastalar ve kontrol grubunda tam kan sayımı Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımından eozinofili düzeyi tespit edildi, Sysmex XN 1000 cihazında çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler $ort \pm sd$ cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan[25P.-75P.] (P.=Persentil) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmıştır. Grup karşılaştırmalarında normal dağılım şartı sağlanmadığında iki grup için Mann Whitney U testi, varsayım sağlandığı durumda ise Independent Sample t testinden yararlanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Hematoloji bölümünde orak hücreli anemi tanısı ile izlenen 67 kişi (hasta grubu) ve sağlıklı 49 kişi (kontrol grubu) olmak üzere toplam 116 birey çalışmaya dahil edildi.

Tablo 12. Orak Hücreli Anemili Hastaların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	n/N	(%)
Toplam ağırlı kriz sayısı		
≤4 (4 kez ve daha az ağırlı kriz geçirenler)	15/67	(22,4)
>4 (4'den fazla ağırlı kriz geçirenler)	52/67	(77,6)
Son bir yılda ağırlı kriz sayısı		
≤4 (4 kez ve daha az ağırlı kriz geçirenler)	61/67	(91,0)
>4 (4'den fazla ağırlı kriz geçirenler)	6/67	(9,0)
Hidroksiüre ne zamandır alıyor?		
≤4 (4 yıl ve daha az süre hidroksiüre alanlar)	11/67	(16,4)
>4 (4'den daha uzun süre hidroksiüre alanlar)	56/67	(83,6)
Akut göğüs sendromu (AGS) (Başlangıçtan beri)		
Geçiren	36/67	(53,7)
Geçirmeyen	31/67	(46,3)
Son bir yılda AGS sayısı		
Geçiren	17/67	(25,4)
Geçirmeyen	50/67	(74,6)

Orak Hücre hastalarında toplam ağırlı kriz sayısı 4 ve daha az geçirenlerin oranı %22,4 olarak ve 4'den fazla ağırlı kriz geçirenlerin oranı %77,6 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında son bir yılda ağırlı kriz 4 ve daha az geçirenlerin oranı %91 olarak ve 4'den fazla ağırlı kriz geçirenlerin oranı %9 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında hidroksiüre tedavisini 4 yıl ve daha az sürede kullananlar %16,4 olarak ve 4 yıldan daha fazla kullananları oranı %83,6 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar akut göğüs sendromu geçirenlerin oranı %53,7 olarak ve geçirmeyenlerin oranı %46,3 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında son bir yılda akut göğüs sendromu geçirenlerin oranı %25,4 olarak ve geçirmeyenlerin oranı %74,6 olarak saptandı.

Tablo 13. Orak Hücreli Anemili Hastaların Klinik Özellikleri 2

Pulmoner hipertansiyon tanısı aldı mı? (Başlangıçtan beri)	n/N	%
Evet	1/67	(1,5)
Hayır	66/67	(98,5)
Diğer OHA komplikasyonu var mı?*		
Evet	14/67	(20,9)
Hayır	53/67	(79,1)
Kronik transfüzyon programında hiç oldu mu ?		
Evet	10/67	(14,9)
Hayır	57/67	(85,1)
Adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu geçirdi mi?		

Evet	4/67	(6)
Hayır	63/67	(94)
Splenektomi operasyonu geçirdi mi?		
Evet	29/67	(43,3)
Hayır	38/67	(56,7)

(* ile belirtilen kriterde diğer OHA komplikasyonları Safra kesesi operasyonu, Avasküler nekroz ve sekestrasyon krizi)

Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar pulmoner hipertansiyon tanısı alanların oranı %1,5 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında farklı bir komplikasyon gelişenleri oranı %20,9 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar kronik kan transfüzyonu programına girenlerin oranı %14,9 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu geçirenlerin oranı %6 olarak saptandı.

Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar splenektomi operasyonu geçirenlerin oranı %43,3 olarak saptandı.

Tablo 14. Orak Hücreli Anemili Hastaların Klinik Özellikleri 3

Etnik Köken	n/N	%
Arap	67/67	100
İlk OHA tanısı alma yaşı?		
≤2	46/67	68,6
>2	21/67	32,4

Orak Hücre hastalarında yapılan etnik köken araştırmasında 67 (%100) hastanında arap kökenli olduğu saptandı.

Orak Hücre hastalarında ilk tanı alma yaşı araştırmasında 2 yaş ve altında %68,6 ve 2 yaş üzerinde tanı alanların oranı %32,4 olarak saptandı.

Anket sorularına göre;

Orak hücreli hastaların bu güne kadar ağırlı kriz sayısı ve son bir yılda ağırlı kriz sayısı " ≤ 4 " (4 kez ve altı) ve " >4 " (4'den fazla), hidroksiüre kullanım süreleri " ≤ 4 " (4 yıl ve altı) ve " >4 " (4 yıldan fazla) şeklinde istatistiksel olarak sınıflandırıldı.

Toplam akut göğüs sendromu ve son bir yılda akut göğüs sendromu " ≤ 4 " (4 kez ve altı) ve " >4 " (4'den fazla), pulmoner hipertansiyon hastalığı "geçiren" ve "geçirmeyen" şeklinde istatistiksel olarak sınıflandırıldı.

Başka bir OHA komplikasyonu, kronik transfüzyon programı, adenoidektomi, tonsillektomi operasyonları ve splenektomi operasyonları "evet" ve "hayır" şeklinde geçirip geçirmediikleri istatistiksel olarak sınıflandırıldı.

OHA hastalarının etnik kökenleri istatistiksel olarak sınıflandırıldı.

İlk OHA tanısı alma yaşı " ≤ 2 " (2 yaş ve altı) ve " >2 " (2 yaşdan fazla) şeklinde istatistiksel olarak sınıflandırıldı.

Tablo 15. Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

		grup		p
		Orak	Kontrol	
Anne Eğitim Durumu	İlkokul N	29	3	<0,001
		43,3%	6,5%	
	Ortaokul N	16	8	0,407
		23,9%	17,4%	
	Lise N	22	23	0,067
		32,8%	50,0%	
	Üniversite N	0	12	<0,001
		0%	26,1%	
Baba Eğitim Durumu	İlkokul N	23	5	0,004
		34,3%	10,9%	
	Ortaokul N	18	7	0,128
		26,9%	15,2%	
	Lise N	21	20	0,220
		31,3%	43,5%	
	Üniversite N	5	14	<0,001
		7,5%	30,4%	
	Erkek N	45	21	

Cinsiyet	%	67,2%	45,7%	0,023
	Kadın N	22	25	
	%	32,8%	54,3%	
YAŞ	N	67	46	0,008
	±	14,67±3,90	12,58±4,26	

Orak hücreli anemi (OHA) ile kontrol grubu hastaların demografik özellikleri anne eğitim durumu ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,001$), OHA grubundaki hastaların annelerin de ilköğretim eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubundan fazlaydı ($p<0,001$) ve Lise ve Üniversite eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubunda daha fazlaydı ($p=0,067$, $p<0,001$).

Babanın eğitim durumu ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($p<0,001$) OHA grubundaki hastaların babalarında ilköğretim eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubundan fazlaydı ($p=0,004$), Üniversite eğitim durumunda olanların oranı kontrol grubunda daha fazlaydı ($p<0,001$) ve Ortaokul ve Lise Eğitim durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,128$, $p=0,220$).

Cinsiyet ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,023$). Orak hücrelilerde cinsiyeti kadın olanların oranı kontrole göre daha yüksektir. Erkek olanlar için ise tam tersi geçerlidir.

Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,008$). Orak hücrelilerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Tablo 16. Orak Hücreli Anemili Hastalar Ve Kontrol Grubu İmpulse Ossilometri (IOS) Verilerinin Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p değeri
	Orak Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	Kontrol Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	
R5HzPreMYüzde	129,82[109,09;159,76] 142,56±48,60	108,38[95,41;132,17] 115,08±28,74	<0,001*
R20HzPreMYüzde	122,65[99,49;146,12] 128,15±37,92	116,52[92,66;132,45] 116,20±29,59	0,143
R5ChgPreYüzde	-15,05±11,83	-17,08±11,93	0,342
R5premyüzde - R20premyüzde	14,98[-7,8; 34,64]	-3,66[-12,68; 10,84]	0,002
R20HzChgPreYüzde	-8,00[-17,00;0,01] -7,200±16,83	-12,90[-22,00;-3,75] -9,78±18,65	0,128
AXPremYüzde	0,99 [0,11;5,68]	0,92[0,06;6,93]	0,629
AXChgPreYüzde	-40,00[-58,60;-16,00] -35,08±32,14	-33,00[-56,75;-12,50] -32,99±29,43	0,561

R5HzPreMYüzde: 5 Hz direncini belirlemek amacı ile yüzde değeri

R20HzPreMYüzde : 20 Hz direncini belirlemek amacı ile yüzde değeri

R5ChgPreYüzde: 5 Hz reversibilitesini belirlemek amacı ile yüzde değeri

R5premyüzde - R20premyüzde: R5-R20 direncini belirlemek amacı ile yüzde değeri

R20HzChgPreYüzde: 20 Hz reversibilitesini belirlemek amacı ile yüzde değeri

AXChgPreYüzde: Ax reversibilitesini belirlemek amacı ile yüzde değeri

AXPremYüzde: Ax direncini belirlemek amacı ile yüzde değeri

R5HzPreMYüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p < 0,001$). Orak hastalarında R5Hz pre yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

R5premyüzde ve R20prem yüzde farkları bakımından orak ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p = 0,002$)

Tablo 17. Orak Hücreli Anemili Hastalar Ve Kontrol Grubu Spirometri Verilerinin Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p değeri
	Orak Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	Kontrol Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	
fev1/fvc	86,62[73,92;95,97]	87,41[66,96;98,42]	0,539
FVCchgpreyüzde	1,13[-1,16;3,10] 0,93±4,43	2,04[-1,65;4,63] 2,27±6,50	0,222
FEV1chgpreyüzde	4,03[1,33;6,15] 3,80±4,17	5,01[2,27;7,91] 5,70±6,94	0,108
FEV1chgpredyüzde	3,78[1,18;5,89] 3,68±3,87	5,14[2,60;8,36] 5,44±5,67	0,031*
PEFchgpreyüzde	3,29[-1,19;9,08] 3,96±7,24	5,01[-2,47;9,20] 4,21±8,10	0,667
MMEFchgpreyüzde	12,78[5,49;22,17] 14,01±13,96	13,90[7,41;24,35] 18,79±22,28	0,437
PEFchgpredyüzde	3,29±6,22	4,21±8,10	0,474
MMEFchgpredyüzde	11,56±11,22	14,32±10,58	0,162

FEV1chgpredyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p=0,031). Orak hastalarında FEV1chgpred yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 18. Orak hücreli anemili hastalar ve kontrol grubu Pletismografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup		p değeri
	Orak Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	Kontrol Medyan[25P.-75P.] Ortalama±st.sapma	
RV/TLCpre	21,98[4,3;49,9]	21,6[10,23;43,84]	0,970
SRpostyüzde	143,90[123,30;178,30] 155,62±76,05	158,95[128,68;197,60] 159,51±52,17	0,209
ITGVpreyüzde	93,80[86,10;101,00] 96,02±18,82	103,70[90,13;114,75] 103,59±18,89	0,004*
ITGVpostyüzde	90,20[83,90;99,40] 92,93±15,51	100,85[84,75;107,75] 100,18±18,25	0,013*
SRpreyüzde	175,60[151,30;211,20] 177,80±49,37	192,65[144,68;232,25] 189,62±66,32	0,255
RVpreyüzde	84,90[62,50;94,20] 84,15±37,58	86,65[67,47;107,95] 91,19±37,02	0,269
TLCpreyüzde	93,99±14,56	101,86±12,30	0,002*
TLCpostyüzde	94,42±13,72	102,18±11,75	0,001*
ICpreyüzde	92,41±22,98	100,41±18,89	0,037*
ICpostyüzde	96,22±22,08	104,24±18,63	0,032*
RVpreyüzde	84,90[62,50;94,20] 84,15±37,58	86,65[67,47;107,95] 91,19±37,02	0,269
RVpostyüzde	88,00[70,10;100,58] 86,18±24,78	83,60[64,45;103,80] 87,49±32,29	0,757
RVyüzdechg	1,32[-61,7;489,1]	-1,67[-65,70;158,9]	0,173

ITGVpreyüzde,postyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p=0,004 ve p=0,013). Orak hastalarında ITGV pre yüzde ve post yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

TLCpreyüzde,postyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p=0,002 ve p<0.001). Orak hastalarında TLC pre yüzde ve post yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

ICpreyüzde,postyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p=0,037 ve p=0,032). Orak hastalarında IC pre yüzde ve post yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 19. Orak hücreli anemili hastalar ve kontrol grubu Allerjik inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup		p değeri
	Orak Medyan[25P.-75P.]	Kontrol Medyan[25P.-75P.]	
Total IGE	19[8;41]	56[24;119]	0,004
FENO	12,00[10,00;17,00]	11,00[8,00;16,25]	0,301
Total Eozinofil	1,3[0,9;2,5]	1,8[1,4;3,3]	0,5

Total Ige değerleri bakımından OHA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p=0,004$). Total Ige değerleri kontrol grubuna göre OHA'lı hastalarda belirgin düşüktür.

FENO değerleri bakımından OHA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p=0,301$).

Total Eozinofil değerleri bakımından OHA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p=0,5$).

Solunum Fonksiyon Testi Bozukluklarının OHH ve Kontrol Grubunda Dağılımı

Değişkenlere ilişkin kontrol ve orak gruplarına ait yüzdelik ve frekans değerleri ile birlikte OHA'lı hastalar ve kontrol grubunda yapılan solunum fonksiyon testleri sonucunda bulunan değerler standart cut-off değerlere göre analiz edilerek patolojik sonuç saptanan hastaların sıklığı her iki grupta karşılaştırılmıştır. (Tablo 20)

Tablo 20. OHH ve Kontrol Grubunda Patolojik IOS Sonuçları

Patolojik IOS sonucu		Kontrol	Orak	p
		n(%)	n(%)	
R20PreMgrup	Direnç artışı var	17 29,3%	25 37,3%	0,345
Axgrup	Periferik direnç artışı var	25 43,1%	35 52,2%	0,308
R5chgpregrup	Dirençte reversibilite var	15 25,9%	12 17,9%	0,281
R5preMgrup	Direnç artışı var	16 27,6%	33 49,3%	0,013

R5PreM (Hava yolu direnç yüksekliği) ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. (p=0,013) Orak hücreli anemi hastalarında belirgin yüksek bulunmuştur diğer parametreler açısından fark yoktur.

Tablo 21. OHA ve Kontrol Grubunda Patolojik Spirometri Sonuçları

Patolojik spirometri sonuçları		Kontrol	Orak	p
		n(%)	n(%)	
FEV1	<%80	2 3,4%	6 9,0%	0,284
FVCgrup	<%80	1 1,7%	8 11,9%	0,037
MMEFpregrup	<%60	5 8,6%	3 4,5%	0,470
PEFpregrup	<%60	0 0,0%	1 1,5%	1,00

FVC ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. ($p=0,037$) Orak hücrelilerde FVC'nin düşük olanların oranı daha fazla bulunmuştur.

Anket soruları içinden belirli kombinasyonlar kullanılarak hastaların sınıflandırılması ve soru açıklamaları

S6- Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen hışıltı veya ısığa benzer ses duydunuz mu?

S10- Son 1 yıl içinde çocuğunuzda nefes darlığı oldu mu veya hışıltısına nefes darlığı eşlik etti mi?

S12- Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından astım ,alerjik bronşit ,bronşit tanıları kondu mu?

S14- Son 1 yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında yada sonrasında çocuğunuzun göğsünden gelen hışıltı veya ısığa benzer ses duydunuz mu?

S16- Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya grip geçirmediği dönemlerde çocuğunuzun göğsünden hırıltı, hışıltı veya ısığa benzer ses duydunuz mu?

S21- Doğduğundan şimdiye kadar çocuğunuzun astım alerjik bronşit veya göğsünden gelen ısıklık sesi veya hışıltı sesi için herhangi bir ilaç hap ,şurup veya püskürtme (sprey) şeklinde nefes çekilen bir tedavi kullandı mı?

S23- Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya grip geçirmediği dönemleri dışında sık sık hapşurma burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemleri oldu mu?

S25- Çocuğunuza hiç saman nezlesi , alerjik nezle veya bahar nezlesi teşhisi kondu mu?

S28- Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda çocuğunuzda kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu?

S29- Bu kaşıntılı cilt döküntüsü dirsek kıvrım yerleri ,dizlerin arkası , kalça alt kısmı ,ayak bileklerinin önü, boyun, kulak, göz çevresinde oldu mu?

S31- Çocuğunuza hiç atopik dermatit veya egzema tanısı kondu mu?

S32- Çocuğunuzun herhangi bir besin, ilaç veya madde alerjisi var mı?

Hastalarda obstrüktif semptom ve tanıların kümülatif sıklığının belirlenmesi amacı ile anket soruları kombinasyonu oluşturularak değerlendirildi.

(S6 veya S10 veya S12 veya S14 veya S16 veya S21 en az biri + olanlar) SKAR grubu olarak adlandırıldı.

Herhangi bir alerjik hastalığın kümülatif sıklığının belirlenmesi amacı ile soru kombinasyonları kullanıldı.

(S6 veya S12 veya S23 veya S25 veya S28 veya S29 veya S31 veya S32 en az biri + olanlar) SATOP grubu olarak adlandırıldı.

Atopi: inhalan deri testi ve /veya inhalan ve besin spesifik ıgE pozitif olması olarak tanımlandı.

SKAR: Güncel obstrüktif hastalık fenotipi olarak tanımlandı.

SATOP: Allerjik hastalık fenotipi olarak tanımlandı.

İlişki Analizleri

Saptanan hastalık fenotiplerinin gruplar ve test sonuçları ilişkisi yukarıda belirtildiği şekilde sınıflanan hastaların dağılımı incelendi.

Tablo 22. Hastalık Fenotiplerinin OHA ve Kontrol Grubunda Dağılımı

		grup		TOPLAM	P
		orak	kontrol		
Skar	N	32	4	36	<0,001
	%	47,8%	8,7%	40,3%	
Satop	N	29	16	45	0,364
	%	43,3%	34,8%	39,8%	

Güncel obstrüktif hastalık fenotipi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Orak hücre anemili hastalarda güncel obstrüktif hastalık fenotipi görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir.

Atopik hastalık fenotipinin görülme sıklığı açısından OHA ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,364$).

Çoklu ilişki analizleri

Orak hücreli anemili hastalarda ve kontrollerde testlerle belirlenen atopi sıklığı gruplara ve hastalık bulgularına göre karşılaştırıldı.

Tablo 23. Orak Hücre Anemili Hastalar ve Kontrol Grubunda Solunum ve Alerjik Hastalık Bulguları Olanlarda Atopi Sıklığının Dağılımı

SKAR			
	Orak n(%)	Kontrol n(%)	p
Atopi var	2 6,2%	1 25%	0,305
DOKTOR TANILI ASTIMI OLAN GRUP			
	Orak n(%)	Kontrol n(%)	
Atopi var	1 6,7%	1 25%	0,386
DOKTOR TANILI ALLERJİK RİNİTİ OLAN GRUP			
	Orak n(%)	Kontrol n(%)	
Atopi var	1 9,1%	0 0%	1,000
ALLERJİK RİNİT SEMPTOMU OLAN			
	Orak n(%)	Kontrol n(%)	
Atopi var	1 50%	0 0%	1,000

Obstrüktif hastalık veya alerjik hasta olan bireylerde atopi sıklığı açısından OHA ve kontrol grubu arasında fark yoktur.

Güncel obstrüktif fenotipi olan ve olmayan hastalar ve kontroller solunum fonksiyon parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Tablo 24. OhaxSkarx(R5 Premyüzde-R20 Premyüzde)

	Skar +		P	Skar -		P
	OHA	Kontrol		OHA	Kontrol	
	Medyan [25P.;75P.]	Medyan [25P.;75P.]		Medyan [25P.;75P.]	Medyan [25P.;75P.]	
R5-R20	5.35 [-11.3;33.7]	-5.2 [-8.2;-2.1]	0,421	15 [2.8;35.5]	-3,77 [-12.45;11.53]	0,005
Fev1/FVC	88,1 [82.7;90.6]	91.3 [86.8;95,8]	0,464	85,7 [81;99,9]	86,6 [81.8;90,3]	0,638
fev1/chgpreyüzde	5.1 [1.4;8.3]	7 [-0.5;14]	0,884	4,2 [1.9;7.6]	4.9 [2.3;8.5]	0,705

Solunum semptomları olmayan OHA'lı hastalarda kontrol grubuna göre periferik hava yolu direnci (R5-R20) belirgin yüksek bulunmuştur (p=0,005). Solunum semptomları mevcut olan ve olmayan OHA'lı ve kontrol hastaları arasında Fev1/FVC ve reversibilite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

OHA'lı hasta grubunda en sık görülen komplikasyonlar olan akut göğüs sendromu ve ağırlı krizler ile solunum semptomları ve atopi arasındaki ilişkiler analiz edildi.

Tablo 25. SKAR(Güncel Obstrüktif Hastalık Fenotipi)xAkut Göğüs Sendromu

	AGS		p	
	Yok	Var		
Skar değil	N	29	6	0,105
	%	58,0%	35,3%	
Skar	N	21	11	0,166
	%	42,0%	64,7%	
Atopi Yok	N	47	14	0,166
	%	94%	82,4%	
Atopi Var	N	3	3	0,166
	%	6%	17,6%	

Akut göğüs sendromu geçiren ve geçirmeyenlerde skar (Güncel obstrüktif hastalık fenotipi) sıklığı açısından farklılık yoktur. ($p=0,105$)

Deri testi veya spesifik ıgE testi pozitif olan ve olmayan orak hücre anemili hastalarda; akut göğüs sendromu geçirme sıklığı açısından bir fark saptanmadı ($p=0,166$).

Tablo 26. Ağırlı KrizxSkar(Güncel Obstrüktif Hastalık Fenotipi)

		Toplam ağırlı kriz sayısı		p	
		≤4	>4		
Skar	Yok	N	8	27	0,923
		%	53,3%	51,9%	
	Var	N	7	25	
		%	46,7%	48,1%	
Atopi	yok	N	13	48	0,609
		%	86,7%	92,3%	
	var	Count	2	4	
		%	13,3%	7,7%	

Solunum semptomları olan ve olmayan OHA'lı hastalarda ağırlı kriz sıklığı açısından bir fark saptanmadı (p=0,923).

Deri testi veya spesifik ıgE testi pozitif olan ve olmayan orak hücre anemili hastalarda; ağırlı kriz sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,609)

Tablo 27. Fark Analizleri

OHA	Güncel obstrüktif hastalık fenotipi olan	Güncel obstrüktif hastalık fenotipi olmayan	p
	Medyan [25P-75P]	Medyan [25P-75P]	
FENO	12 [9,5-18,5]	12 [10-17]	0,72
EOZİNOFİL	1,7 [0,9-3,4]	1,6 [0,9-2,7]	0,590
TOTAL IGE	15 [0-45,5]	5 [0-19,2]	0,199

Güncel obstrüktif hastalık fenotipine sahip olan ve olmayan grup arasında Total ige ve Eozinofili açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,199 - 0,590$).

Feno ile güncel obstrüktif hastalık fenotipine sahip olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,72$).

BRONŞ AŞIRI CEVAPLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bronş aşırı cevaplılığını değiştirmek üzere metakolin provakasyon testi yapıldı. Bu test sadece OHA'lı hastalarda yapıldı, etik kurul onayı olmadığı için kontrollerde yapılmadı.

Toplam 55 OHA'lı hastaya metakolin provakasyon testi yapılabildi. Bronş aşırı cevaplılığı değerlendirilmesi iki yöntem ile yapıldı;

1- FEV1 değerinde %20 düşme oluşturan metakolin konsantrasyonu (PC20) belirlendi

2- Sürekli değişkenler analizi için doz-yanıt eğimi (Dose-response slope) oluşturuldu.

Metakolin testi yapılan OHA'lı hastaların 7'sinde test pozitif olarak bulundu, yani bronş aşırı cevaplılığı (%12,7) olarak tespit edildi

OHA'lı hasta grubunda bronş aşırı cevaplılığı parametreleri olan PC20 değeri ve doz-yanıt eğimi ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Tablo 28. OHH'li Hastalarda Bronş Aşırı Cevaplılığı ve Klinik İlişkisi

	PC20 mg/dl Medyan [25P-75P]	P	Doz-yanıt eğimi Medyan [25P-75P]	P
Skar pozitif (+)	1 [0,1-15,8]	0,064	0,2 [-0,37-385]	0,536
Skar negatif (-)	14,1 [1,9-16]		0,2 [-0,3-13,2]	
Bu zamana kadar AGS pozitif (+)	1 [0,1-15,5]	0,008	0,2 [-0,3-385]	0,425
Bu zamana kadar AGS negatif (-)	14 [1-16]		0,3 [-0,3-15]	
Son bir yılda ağırlı kriz pozitif (+)	11,7 [1,9-16]	0,123	0,2 [-0,3-13,2]	0,726
Son bir yılda ağırlı kriz negatif (-)	1 [0,1-15,8]		0,2 [-0,3-385]	

Bu zamana kadar akut göğüs sendromu geçirenlerde, geçirmeyenlere göre metakolin duyarlılığının artması ile ilişkili istatistiksel fark saptandı. (P=0,008)

Skar ve Son bir yılda ağırlı kriz geçirenler, geçirmeyenlere göre hem metakolin duyarlılığının hemde doz-yanıt eğimi açısından istatistiksel fark saptanmadı. (P=0,064-0,536) (P=0,123-0,72)

Tablo 29. Metakolin doz-yanıt eğiminin klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Metakolin doz-yanıt eğimi	FENO	FEV1FVC	IGE	EOZİNOFİL
Korelasyon katsayısı	0,040	-0,094	-0,095	0,076
P	0,773	0,55	0,61	0,58

Metakolin doz yanıt eğimi ile Feno, Fev1/fvc, IgE ve Eozinofil arasında korelasyon tespit edilemedi. (P=0,773-0,55-0,61-0,58)

TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı, birçok organ sistemi üzerine akut ve kronik etkileri olan bir hastalıdır. OHH'nin ilk defa tanımlanmasının üzerinden 100 yıldan fazla zaman geçmiştir, ancak akciğer üzerine olan etkileri, 1960-1970'li yıllara kadar pek dikkat çekmemiştir. OHH'nin akciğere etkileri, akciğer komplikasyonları ve akciğer üzerinden mortaliteye katkısı ancak son 10-15 yıldır araştırmaya başlanmıştır.¹⁷⁰⁻¹⁷¹

Orak hücre hastalığı (OHH)'nin bazı komplikasyonları (akut göğüs sendromu ve inme gibi) akut ve ağır olsa da, kronik komplikasyonlar da en az akut komplikasyonlar kadar yıkıcı ve zarar verici olabilmektedir. OHH'nin en önemli etkilerinden biri, akciğer gelişimi ve fonksiyonları üzerinedir. Uzun yıllar boyunca OHH'nin, restriktif akciğer defektlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu geleneksel olarak söylene de son zamanlarda artan kanıtlara göre; çocuk ve adolesan orak hücre hastalarında sadece restriktif değil, obstrüktif fonksiyon bozuklukları gözlenebildiği de artık anlaşılmıştır.

Yapılan bütün çocuk ve erişkin çalışmalarında gösterildiği üzere, OHH'li hastalarda akciğer volümlerinin, kontrol gruplarına göre azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, genellikle restriktif akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır, ancak son dönemlerde yapılan derinlemesine incelemelerde, özellikle FVC ve total akciğer kapasitesi olan TLC'nin normal sınırlarda olduğu belirlenmiş; dolayısıyla önceki çalışmalarda restriktif olarak tanımlanan paternlerin gerçekte restriktif hastalık göstergesi olmayabileceği düşünülmüştür. İlginç bir şekilde, son yıllarda yapılan çocuk ve erişkin çalışmalarının hiçbirinde, OHH'li hastalarda akciğer kapasitesindeki azalmanın, 1980 ve öncesi dönemde bildirildiği kadar fazla yüksek olmadığı saptanmıştır.¹⁷²⁻¹⁷³ Bütün bu verilere göre, geçmişte restriktif akciğer hastalığı olarak tanımlanmış olan bazı paternlerin, OHH'nin kendi bulguları olabileceği, fakat uygun şekilde tedavi edilmemiş akciğer enfeksiyonları, kötü beslenme ve sigara içimi ile bu bulguların tetiklenebileceği düşünülmüştür.¹⁶²

Çalışmalarda, FEV1 ve FEF25-75/FVC düzeylerine göre obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirilmesi yapıldığında, obstrüktif akciğer hastalığı prevalansının, sadece FEV1/FVC oranı ile yapılan değerlendirmelerde elde edilen prevalans oranlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgular orak hücreli hastalarda, özellikle çocuklarda obstrüktif hastalığın değerlendirilmesi için sadece total

FEV1/FVC değerlendirmesi yanında başka parametrelerinde incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.¹⁶²⁻¹⁷⁸⁻¹⁸⁶

OHH'nin doğal gidişatı ve spesifik olarak akciğerde sebep olduğu değişiklikler; zaman içerisinde en az çalışılan konular olmuştur. OHH'li hastalar üzerinde yapılan çalışmaların çok az bir kısmında akciğer fonksiyonlarının seri ölçümlerle değerlendirmesi yapılmıştır. Bu nedenle, zaman içerisinde akciğer fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikleri inceleyen prospektif çalışmaların sayısı oldukça azdır, bu konudaki bilgiler de buna bağlı olarak kısıtlıdır.¹⁶²

Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmadan elde edilen bilgiler de çelişkilidir. Koumbourlis ve arkadaşları zaman içerisinde normal fonksiyona sahip hastaların bir bölümünde akciğer fonksiyonlarının azaldığını ancak azalmanın anlamlı olmadığını ve akciğer fonksiyonlarının kısmi azalmayla birlikte normal sınırlar içerisinde kaldığını raporlamışlardır.¹⁷⁴⁻¹⁶² Buna karşılık Fields ve arkadaşları ise akciğer fonksiyonlarının zaman içerisinde arttığını ifade etmişlerdir.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ Bu iki çalışmanın aksine; MacLean ve ark. ise restriktif defekt gelişimi ile uyumlu olarak orak hücre hastalarında TLC, FVC, FEV1, ve FEF25-75 parametrelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶²⁻¹⁷⁷

Bizim alışmamızda orak hücreli anemili hastalarda FEV1 ve FEV1/FVC ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Buna karşılık zorlu vital kapasite (FVC) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. OHH'li hastalarda kontrollere göre FVC düşük olanların oranı daha fazla bulunmuştur, Bu sonuçlarla uyumlu olarak total akciğer kapasitesi (TLC) değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Orak hücre hastalarında bronkodilatör öncesi ve sonrası TLC yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktür.

Orak hücre hastalığı ve astım ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur ancak ocuk hastalarda çalışma sayısı kısıtlıdır. Pediatrik orak hücre hastalarında astım prevelansı, genel toplumdaki astım prevelansı ile benzerdir. Astım patogeneziine dayanarak; ventilasyon-perfüzyon bozukluğunun yol açtığı lokal doku hipoksisi ve armış eritrosit oraklaşması, patofizyolojinin temelini oluşturduğu düşünölmektedir.¹⁶³ Astım; OHH'li çocuklarda artmış AGS atakları ile de ilişkilidir. Astımlı hastalarda, hastanede yatış süresince AGS gelişim riskinin 2-4 kat arttığı bildirilmektedir.¹⁶³ Buna karşılık OHH'li ocuk hastalarda, ilk AGS atağından sonra

astım gelişim riski, küçük yaşta geçirenlere göre daha yüksektir. Ortalama 2.4 yaş ile 4.6 yaş grubu çocuklar karşılaştırıldığında; 2.4 yaş ortalamasına sahip grupta, ilk AGS atağından sonra astım gelişim riskinin daha yüksek olduğu; ayrıca bu hastalarda daha fazla transfüzyon da gerektiği belirlenmiştir.¹⁶³ Bizim çalışmamızda orak hücreli anemili hastalarda AGS geçirenlerde metakolin duyarlılığı artmıştır fakat astım gelişme riski geçirmeyenlere göre yüksek bulunmamıştır.

Orak hücre hastalığı (OHH) olan çocuklarda havayolu aşırı cevaplılığı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Prospektif, tek merkezli bir çalışmada, eşlik eden pulmoner vasküler hastalığı olmayan 50 OHA hastası ile 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 çocuk incelenmiş. Ekshale nitrik oksit (FENO) ve total serum IgE düzeyleri, spirometri ve metakolin challenge testleri yapılmış.¹⁶⁴ Bu çalışma bulgularına göre; OHH'li çocukların 7 tanesinde (%14) doktor tanılı astım mevcutken, kontrol grubundaki 12 çocukta (%24) astım tanısı varmış. FENO düzeyleri her iki grup için (OHH ve kontrol grubunda) benzer bulunmuş. Ancak atopi ve astım tanısı olan hastalarda FENO daha yüksek saptanmış FEV1/FVC oranı OHA'lı hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük saptanırken, FVC oranı iki grup için benzer bulunmuş. Metakolin aşırı cevaplılığı ile FENO ve kandaki eozinofil sayısı ile kontrol grubunda korele iken, orak hücre hastalarında korelasyon saptanmamış. En az bir defa akut göğüs sendromu geçirenler (n: 12) ile geçirmeyenler arasında yapılan kıyaslamada, bronş aşırı cevaplılığı düzeyi arasında bir fark bulunmamış.¹⁶⁴ Bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde; orak hücre hastalarında pulmoner vasküler hastalık olduğuna dair kanıt yokken bile, havayolu obstrüksiyonu görülebildiği bu obstrüksiyonun artmış metakolin duyarlılığı ya da eozinofilik inflamasyonla ilişkili olmadığı ortaya çıkmaktadır FENO değerleri de bunu göstermektedir. OHH'li hastalardaki havayolu obstrüksiyonu, çocukluk çağındaki eozinofilik astımla ilişkili gibi görünmemektedir, ancak bu havayolu obstrüksiyonunun patofizyolojisi halen anlaşılabilmiş değildir.¹⁶⁴

Bizim çalışmamızda orak hücreli anemili hastalarda eozinofilik havayolu inflamasyonu belirteci olan ekshalasyon havasında NO (FENO) değerleri bakımından OHH grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Buna karşılık Total IGE değerleri bakımından orak hücre ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı fakat kontrol grubunda yüksekti. Eozinofil değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Metakolin doz yanıt eğimi ile FENO, Fev1/fvc, IgE ve Eozinofil arasında korelasyon tespit edilemedi.

Başka bir çalışmada, toplam 146 hastada kriterlere uygun şekilde spirometri ve pletismografi analizi yapılmış.

Pulmoner fonksiyonların her bir parametresi için ortalama değerler normal limitler arasında bulunmuştur.

Bu çalışmada pulmoner fonksiyonlar sadece hem spirometri hem de pletismografi yapılan hastalar için kategorize edilmiş çünkü restriktif akciğer fonksiyonlarını doğru bir şekilde tespit edebilmek için her iki solunum fonksiyon testinin birlikte yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Örneğin, bu çalışma kohortundaki 14 hastanın 6'sında spirometri değerlerine göre restriktif bulgular (düşük FVC ve FEV1, normal FEV1/FVC) mevcut iken TLC değerleri normal saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre incelenen 97 hastanın 38'inde (%39) anormal patern saptanmıştır. Bunların da %19'unda obstrüktif akciğer fonksiyonları saptanırken, %9 hastada restriktif fonksiyon, %11 hastada ise obstrüktif ya da restriktif olarak sınıflandırılmayan anormal akciğer fonksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Obstrüktif akciğer fonksiyonuna sahip olan 18 hastanın 8'inde (%44) astım ya da vizing öyküsü olduğu tespit edilmiştir.¹⁶⁵ Bizim çalışmamızda ise FEV1, Fev1/fvc değerleri bakımından kontrol ve orak grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Orak hücrelilerde FVC'nin düşük olanların oranı daha fazla bulunmuş, TLCpreyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Orak hücre hastalarında TLC pre/postyüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

ABD'de gerçekleştirilmiş olan "Sleep and Asthma kohort" çalışmasında yaş ortalaması 9.6 yıl, %48'i erkek olan 187 OHH hastası; doktor tanısı ve kullandığı astım ilaçlarına göre "astımı var" (n: 53) ya da "astımı yok" (n: 134) olarak sınıflandırılmış. Ağrı ve akut göğüs sendromu ile ilgili veriler, prospektif olarak elde edilmiş. Çalışmada analiz edilen 187 hastadan 53'ünde (%28.3) astım tanısı olduğu saptanmıştır.¹⁶⁶ Genel toplamda, hastaların %88.7sinde şu bulguların en az biri mevcutmuş: nefes darlığına yol açan hırıltı, soğuk algınlığından bağımsız hırıltı, soğuk algınlığı ile birlikte hırıltı, egzersiz sonrası hırıltı. Her ne kadar, astım tanısı

olmayan çocuklarda genel semptomların daha az olduğu ifade edilse de, bu gruptaki çocukların da %47.8'inde en az bir vizing semptomu saptanmış.

Astımı olan ve olmayan hastalar arasında; FVC, FEV1, FEV1/FVC gibi temel değerler benzer bulunmuş.

Yapılan sonuç analizinde OHH'li hastalarda astımla ilişkili 3 temel özellik belirlenmiştir: ailede astım öyküsü, nefes darlığına yol açan vizing varlığı, ve egzersiz sonrası vizing varlığı. Bu 3 bulgudan en az 2'sinin varlığı; astım ile anlamlı şekilde ilişki gösterirken, 2'den az bulgunun varlığı herhangi bir anlamlı ilişki göstermemiş. Bahsedilen 3 bulguya ek olarak, deri testinde aeroallerjen sensitivitesi gibi diğer bulgular anlamlı ilişki göstermemiştir.¹⁶⁶ Bizim çalışmamızda semptom kombinasyonları kullanılarak oluşturulan obstrüktif fenotipine (SKAR+) sahip OHH'li hastalarda belirgin yüksek olduğu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda; SFT'de tamamen normal değerlere sahip olan hastaların %30 kadarında, bronkodilatör yanıtının pozitif olduğu belirlenmiştir.¹⁶⁷⁻¹⁷⁸ Bütün bu bulgular; aslında orak hücreli akciğer hastalığında tablonun asemptomatik obstrüktif akciğer hastalığı olarak başladığı ve zamanla restriktif hastalığa doğru ilerlediği fikrini desteklemektedir.¹⁶⁷

Burada; klinik astım tanısı ile, SFT'de obstrüktif patern varlığı arasında farklılık mevcuttur. SFT'de alt solunum yollarında obstrüksiyonu olan hastaların sadece %59'unda astım tanısı mevcutken astım tanısı konulan hastalarda SFT normal bulunabilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, havayolu hiperreaktivitesinin akut göğüs sendromuna (AGS) yatkınlık oluşturduğu, ancak AGS'nin havayolu hiperreaktivitesine zemin oluşturmadığı bildirilmiştir.¹⁶⁷

OHH'li hastalarda AGS ile astım atağını ayırt etmek zordur. OHH'li hastalar, astım hastalarına benzerler ve her iki hasta grubunda da artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu gözlenebilir. AGS'nin dışında; OHH'li bir hastanın akciğerlerinde geçici hipoksi atakları sıklıkla tekrarladığı için, ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur ve iskemik reperfüzyon hasarı meydana gelir. Böylece progresif bir inflamatuvar yanıtla zemin hazırlanmış olur. OHH'li hastalarda vazo-oklüziv kriz ya da AGS atağı esnasında; inflamatuvar kaskadın etkisi ile, bu

hastalarda pro-inflamatuar sitokinlerin düzeyi artmaktadır (IL-1B, IL-6, IFN-gama, TNF-alfa).

OHH'li hastaların akciğerlerinde başlangıçta zaten mevcut olan pro-inflamatuar tabloya artmış inflamatuvar yanıt da eklenince; kümülatif etki ile kronik hasar meydana gelmektedir. Çocuklarda AGS genellikle bir ÜSYE tablosu ile tetiklenir ve hastaların üçte birinde tablo, vazo-okluziv kriz şeklindedir. Diğer yandan kemik iliği yağ embolisi, lökotrien-ilişkili inflamasyon gibi durumlar da AGS'de önemli rol oynayabilmektedir. Lökotrienlerin vazo-okluzyon patogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir. Vücuttaki katekolamin stres yanıtı, karaciğerde lipoprotein üretimine neden olur. Bunun sonucunda bronkoalveolar lavaj sıvısı, yağ yüklü makrofajlardan zengin hale gelir ve dolaşımda lipaz ile fosfolipaz A2 düzeyleri artar. Fosfolipaz A2 düzeylerinin artması; akciğerlerden araşidonik asit salınımına neden olarak lökotrien ve prostoglandin salınımını engeller. OHH'li hastalarda vücut; hemoliz nedeniyle meydana gelen değişiklikleri kompanse etmek amacıyla, NO sentaz üretimini arttırmaya çalışır. Ama buna rağmen, arjinin metabolizmasında zaten ornitin üretimi lehine bir kayma meydana gelmiştir. Ekshale NO (FENO) düzeylerinin arttığı astımın aksine, OHH'li çocuklarda FENO düzeylerinde düşüş izlenmektedir. NO'nun güçlü bir pulmonervazodilatör olmasının etkisi olmazsa; hipoksi döngüsü, eritrosit oraklaşması, hemoliz, endotelyal hasar, ve vazo-okluzyon aynı şiddette devam edecektir.¹⁶⁷ Bizim çalışmamızda orak hücre hastalarında FENO ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Astım ve OHH'nin Farklı, Ko-Morbid Hastalıklar Olduğunu Destekleyen Bulgular;

Astım ve OHH'nin farklı hastalıklar olduğuna dair iki temel hipotez mevcuttur. Bu görüşlerin ilki, OHH'li hastalarda astım prevalansının, kırsalda yaşayan Afrika-Amerikan çocuklardaki prevalans ile benzer olduğunu iddia etmektedir.¹⁶⁸⁻¹⁷⁹ Astım, Amerika'da yaşayan Afrika-Amerikan çocukları %20 gibi bir oranda etkilemektedir. HbSS'li bir vaka kontrol çalışmasında astım ve AGS arasındaki ilişki incelenmiş ve bu amaçla 139 çocuk değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmada, AGS bulgusu olmayan HbSS'li hastalardaki astım prevalansının %12 olduğu kaydedilmiştir.¹⁸⁰ Yapılan diğer birçok çalışmada da, OHA'lı hastalarda astım prevalansının, genel toplumdaki astım

prevelansı ile benzer olduğu bildirilmiştir.¹⁸¹ Bir diğer hipotez ise şudur: astımda, OHH'de kalıtsal hastalıklardır ve paralel kalıtım olabilir.¹⁸²

Astım Benzeri Semptomların OHH'nin Bir Belirtisi Olduğunu Destekleyen Bulgular

OHH'li hem çocuk hem de erişkinlerde; havayolu aşırı cevaplılığı ve pulmoner fonksiyon bozukluklarının görülme oranı; genel topluma göre artmıştır.¹⁶⁸ Bu sonuç; astımın klinik özelliklerinin, OHH patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹⁸³⁻¹⁸⁴ OHH'li hem çocuk hem de erişkinlerde; havayolu aşırı yanıtının görülme oranı, %78 gibi çok yüksek oranlara varabilmektedir.¹⁶⁸ OHH'li olup havayolu aşırı yanıtı olan, ancak nonspesifik havayolu inflamasyonu olan hastalarda bu tablo OHH'nin kendisi ile ilişkili olabilir. OHH'de mevcut olan akciğerlerdeki düşük dereceli inflamasyon, buna yol açıyor olabilir.¹⁶⁸

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar; OHH'li hastalardaki obstrüktif akciğer bozukluklarında, astımın önemli bir rol oynadığına dair verilerin kısıtlı olduğunu ortaya koymuştur.¹⁶⁸

Astım tanısını doğru bir şekilde ayırt etmek; oral ya da inhale kortikosteroid tedavileri açısından önemlidir. Ancak OHH'nin şiddetine de bağlı olmak kaydıyla, AGS, pnömoni, akciğer fonksiyon bozuklukları gibi tabloları olan hastalarda, öncelikle OHH'nin semptomları tedavi edilmelidir.

OHH'li hastalarda vizing görüldüğü için sıklıkla astım tanısı alıyor olabilirler, ancak bu hastalar detaylı incelendiğinde, astımın diğer spesifik özelliklerini yüksek oranda taşımadıkları anlaşılmaktadır.

Afrikan-Amerikan popülasyonunda astım yüksek oranda görüldüğü için bu hastalardan bazılarının OHH'li olması aslında kaçınılmazdır.

OHH'li çocuklarda ve erişkinlerde, astım belirti ve bulguları da varsa, agresif astım tedavisi şeklinde tedavi vermek en doğru yaklaşım olacaktır.¹⁶⁸

SONUÇLAR

1- 67 Orak hücreli hasta ve 49 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır.

2- Orak hücre hastalığı (OHH) ile kontrol grubu hastaların demografik özellikleri anne eğitim durumu ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, OHH grubundaki hastaların annelerin de ilkökul eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubundan fazlaydı ve Lise ve Üniversite eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubunda daha fazlaydı. Babanın eğitim durumu ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. OHH grubundaki hastaların babalarında ilkökul eğitim durumuna sahip olanların oranı kontrol grubundan fazlaydı, Üniversite eğitim durumunda olanların oranı kontrol grubunda daha fazlaydı. Cinsiyet ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Orak hücrelilerde cinsiyeti kadın olanların oranı kontrole göre daha yüksektir. Erkek olanlar için ise tam tersi geçerlidir. Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Orak hücrelilerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti.

3- Klinik özellikleri incelendiğinde; orak hücre hastalarında toplam ağırlı kriz sayısı 4 ve daha az geçirenlerin oranı %22,4 ve 4'den fazla ağırlı kriz geçirenlerin oranı %77,6 olarak son bir yılda ağırlı kriz 4 ve daha az geçirenlerin oranı %91 ve 4'den fazla ağırlı kriz geçirenlerin oranı %9 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında hidroksiüre tedavisini 4 yıl ve daha az sürede kullananlar %16,4 olarak ve 4 yıldan daha fazla kullananları oranı %83,6 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar akut göğüs sendromu geçirenlerin oranı %53,7 olarak ve geçirmeyenlerin oranı %46,3 olarak saptandı, son bir yılda akut göğüs sendromu geçirenlerin oranı %25,4 ve geçirmeyenlerin oranı %74,6 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar pulmoner hipertansiyon tanısı alanların oranı %1,5 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında farklı bir komplikasyon gelişenlerin oranı %20,9 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar kronik kan transfüzyonu programına girenlerin oranı %14,9 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında bu zamana kadar adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu geçirenlerin oranı %6 bu zamana kadar splenektomi operasyonu geçirenlerin oranı %43,3 olarak saptandı. Orak Hücre hastalarında yapılan etnik köken araştırmasında 67 (%100) hastanında arap kökenli olduğu saptandı. Orak Hücre hastalarında ilk

tanı alma yaşı araştırmasında 2 yaş ve altında %68,6 ve 2 yaş üzerinde tanı alanların oranı %32,4 olarak saptandı.

4- Orak hücreli anemili hastalarda obstrüktif solunum sıklığı (Skar fenotipi) kontrol grubuna göre belirgin yüksektir.

5- FEV1chgpredyüzde (reversibilite) değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Orak hastalarında FEV1chgpred yüzde değerleri anlamlı derecede daha düşüktü.

6- IOS'ta periferik hava yolu direnci çok belirgin ve anlamlı olarak yüksekti. R5HzPreMYüzde, R5premyüzde ve R20prem değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

7- Pletismografide de akciğer hacimleri OHA'da belirgin düşüktü restriktif hastalık ile uyumluydu. ITGVpreyüzde ve postyüzde, TLCpreyüzde ve postyüzde, ICpreyüzde ve postyüzde, TLC pre yüzde ve post yüzde değerleri bakımından orak grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

8- Feno değerleri ve eozinofili bakımından orak grup ile kontrol grupları arasında fark saptanmadı.

9- Total IgE değerleri kontrollerde OHA'lı hastalara göre belirgin yüksekti, bu fark sadece solunum semptomları olan hastalarla sınırlıdır.

10- Bu zamana kadar akut göğüs sendromu geçirenlerde, geçirmeyenlere göre metakolin duyarlılığının artması ile ilişkili istatistiksel fark saptandı. Metakolin testi yapılan OHH'li hastaların 7'sinde test pozitif olarak bulundu, yani bronş aşırı cevaplılığı (%12,7) olarak tespit edildi.

11- OHA'lı hastalarda saptanan solunum problemleri ve/veya solunum fonksiyon bozuklukları atopi ile ilişki göstermemektedir.

12- Hastaların bildiği semptomlar ve obstrüktif solunum testleri arasında genel olarak korelasyon zayıftır.

13- Hasta sayılarının yetersiz olması ve yakınma bildiren sayı azlığı analizlerin sağlıklı olmasını kısıtlamıştır.

Genel sonuç: Yöremizde yaşayan ve hematoloji bölümünde takip edilen OHA'lı çocuklarda obstrüktif semptomlar, hava yolu direnç artışı ve restriktif akciğer hastalığı bulguları anlamlı olarak yükselmiştir. AGS geçirme bronş aşırı cevaplılığını artırmaktadır. Bu hastaların düzenli olarak bu bulgular ve belirtiler açısından takip edilmesi gerekmektedir. Klinik ve solunum fonksiyon testleri ile hastaların erken tanınması ve uygun vakalarda tedavi başlanması uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltıcı bir girişim olacaktır.



SİMGELER VE KISALTMALAR

OHH: Orak hücre hastalığı

AGS: Akut göğüs sendromu

FENO: Ekshalasyon havasında nitrik oksit

NO: Nitrik oksit

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

CRP : C-reaktif protein

HbA: Erişkin hemoglobin

HbF: Fetal hemoglobin

HLA: Doku uygunluk antijeni

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin derişimi

TKDU : Transkranyal doppler ultrason

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

LDH: Laktat dehidrogenaz

EDHF: Endotel kaynaklı hiper polarizan faktör

MHC: Majör histocompatibility class

BHR: Bronş hiperreaktivitesi

FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Ekspiratuvar tepe akım hızı

VC: Vital kapasite

TLC: Total akciğer kapasitesi

RV: Rezidüel volüm

ATS: Amerikan toraks derneği

ERS: Avrupa solunum derneği

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

FEF25-75: Maksimum inspirasyon ortası akım hızı

MEF: Maksimum ekspiratuvar akım

DLCO: Diffüzyon testi

BPT: Bronkoprovokasyon testi

BAD: Bronş aşırı duyarlılığı

NOS: Nitrik oksit sentaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa No
Şekil 1 Orak Hücre Ve Normal Hücre	12
Şekil 2 Epidemiyolojik Olarak Dünya Üzerinde Hbs Geni Görülme Sıklığı	14
Şekil 3 OHH' De Eritrositlerin Elektron Mikroskop Görünümü	15
Şekil 4 OHH'nin Fiziopatolojisi	16
Şekil 5 OHH'NİN Patofizyolojisi	33
Şekil 6 OHH'de Artmış İntravasküler Hemoliz Ve Oksidatif Stresin No Metabolizması Üzerindeki Etkileri	36
Şekil 7. Akciğer Volüm ve Kapasiteleri 1	56
Şekil 8. Akciğer Volüm ve Kapasiteleri 2	57

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Normal bireyler, O.H taşıyıcıları ve O.H.H'deki Hb elektroforez sonuçları	18
Tablo 2. Hidroksiüre tedavisi başlama önerileri	30
Tablo 3. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması(0-4 yaş)	51
Tablo 4. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması (5-11 yaş)	52
Tablo 5. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması (12 yaş ve üzeri)	53
Tablo 6. Çocuklarda AC Fonksiyon Testlerinin Klinik endikasyonları	55
Tablo 7. Akciğer volüm ve kapasiteleri	58
Tablo 8. Obstruktif ve restriktif hastalıklarda solunum fonksiyon testlerindeki bozukluklar	60
Tablo 9. Bronkoprovakasyon testi için kontrendikasyonlar	66
Tablo 10. Bronş aşırı duyarlılığının kategorize edilmesi	68
Tablo 11. İlaç veya maddelerin kesilme süreleri	79
Tablo 12. Orak Hücreli Hastaların Klinik Özellikleri 1	84
Tablo 13. Orak Hücreli Hastaların Klinik Özellikleri 2	85
Tablo 14. Orak Hücreli Hastaların Klinik Özellikleri 3	86
Tablo 15. Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	88
Tablo 16. Orak Hücreli Hastalar ve Kontrol Grubu İmpulse Ossilometri	90
Tablo 17. Orak Hücreli Hastalar ve Kontrol Grubu Spirometri	91
Tablo 18. Orak hücreli hastalar ve kontrol grubu Pletismografi	92

Tablo 19. Orak hücreli hastalar ve kontrol grubu Allerjik inflamasyon	93
Tablo 20. OHA ve Kontrol Grubunda Patolojik IOS Sonuçları	94
Tablo 21. OHH ve Kontrol Grubunda Patolojik Spirometri Sonuçları	95
Tablo 22. Hastalık Fenotiplerinin OHA Ve Kontrol Grubunda Dağılımı	97
Tablo 23. OHH ve Kontrol Grubunda Atopi Sıklığının Dağılımı	98
Tablo 24. OhhxSkarx(R5 Premyüzde-R20 Premyüzde)	99
Tablo 25. SKAR(Güncel Obstrüktif Hastalık Fenotipi)xAkut Göğüs Sendromu	100
Tablo 26. Ağrılı KrizxSkar(Güncel Obstrüktif Hastalık Fenotipi)	101
Tablo 27. Fark Analizleri	102
Tablo 28. OHH'li Hastalarda Bronş Aşırı Cevaplılığı ve Klinik İlişkisi	104
Tablo 29. Metakolin doz-yant eğiminin klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi	105

KAYNAKLAR

1. Ünal S. Orak hücreli anemi izlem ve tedavi, [www. tphd.org.tr](http://www.tphd.org.tr), Kasım 2011.
2. Redding-Lallinger R & Knoll C Sickle cell disease: pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006 ,36, 346–376.
3. Pulmonary function indices in children with sickle cell anemia in Enugu, south-east Nigeria, Koumbourlis et al., *Saudi Med J.* 2015 Aug; 36(8): 928–934)
4. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A 2005. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax* 60: 206–210)
5. Claudia R. MORRIS Asthma management: reinventing the wheel in sickle cell disease *American Journal of Hematology* 2009, 84:234-241
6. Gladwin MT, Vichinsky E. , *N Engl J Med.* Pulmonary complications of sickle cell disease, 2008 Nov 20;359(21):2254-65.
7. Abigail Lara & Sumita B. katri *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* July 2008, 178
8. Harris JW, Brewster HH, Ham TH et al. “Studies On The Destruction Of Red Blood Cells. The Biophysics And Biology Of Sickle Cell Disease”. *Archives of Internal Medicine* 1956; 97:145-168.
9. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007;117:850-8.
10. Tüzmen Ş, Scheter A N. ‘Genetic Diseases of Hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating Sickle Cell Mutations’. *Blood Reviews* 2001; 15:19-25.
11. Harris JW. Studies on the destruction of red blood cells. VIII. Molecular orientation in sickle cell hemoglobin solutions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 75:197-201.
12. Schroeder WA, Kay LM, Wells IC, et al. Amino acid composition of hemoglobins of normal negroes and sickle cell anemics. *Journal of Biological Chemistry* 1950; 187:221-240.
13. Marotta CA, Wilson JT, Forget BJ, et al. Human β globülin Messenger RNA III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *Journal of Biological. Chemistry* 1977; 252:40-51.
14. Stamatoyannopoulos G, Fessas P. Observation on hemoglobin ‘Pylos’. The hemoglobin Pylos-hemoglobin S combination. *Journal of laboratory and clinical medicine* 1963; 62:193-200.

15. Dover G, Platt O. Sickle cell disease. Hematology of Infancy and Childhood. Saunders Company, Philadelphia 2003; 790- 841.
16. Kılınç Y, Tanyeli A, Kümi M, et al. Hemoglobinopathies and thalassemia in Tarsus in Southern Turkey. International Conference on Thalassemia, India, 1993.
17. Kulozik A, Waiscoat JS, Serjeant GR. Geographic survey of β S globulin gene Haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle cell mutation. Annals of Journals of Human genetics 1986; 39:239-44.
18. Serjeant GR. Sickle Cell Disease, ed 2. Oxford, Oxford University Pres 1992.
19. Lukens JN. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. In: Lee GR Bithel TC, Foester J Eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993:1061-1101.
20. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurova'da orak hücre anemisi ve talassemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 1991;115.
21. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M, et al. The incidences of and thalassemias in cord blood of newborns from Çukurova Province. Med Bull İstanbul Medical Faculty 1992; 25:9-14.
22. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talassemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye 2003:11-19.
23. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, et al. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. Community Genet 2006; 9:124-126.
24. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye 2005.
25. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. Adv Protein Chem 1990; 40:63-279
26. Embury SH. Sickle cell anemia and associate hemoglobinopathies. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Saunders Company 2000:893-905.
27. Wang W, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999;1347-1397.
28. Ballas, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999:1347-1397.

29. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 2003; 93-99.
30. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc 2000; 1382–1387. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood 2008; 112:3927-3938.
31. Mankad VN, Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin, In: Miler R, Baehner RL. Blood Disease of Infancy and Childhood Seventh ed, St Loui, Mosby 1995: 415-49.
32. Serjeant, GR. "Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease". Curr Opin Hemato 1995;2:103-10.
33. Turgeon, ML, "The principles of hematology", Clinical hematology: theory and procedures, 4th Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 171-90.
34. Saarinen M, Chorba T. L. "Human parvovirus B19 induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia". Blood 1986; 67:1411.
35. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. Current Emergency&Treatment. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc 2004; 788-823.
36. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc 1998; 645-653.
37. Milbauer LC, Wei P, Enestein J. Genetic endothelial System biology of sickle stroke risk. Blood 2008; 111:3872- 3879.
38. Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. Blood 2009; 114:5117- 5125.
39. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. Blood 2002; 15:3014-318.
40. Adams RJ. Lessons from the Stroke Prevention Trial in sickle cell anemia J Child Neurol 2000; 15-5.
41. Platt O. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. American Society of Hematology, Education Program book 2006; 12:54-62.

42. Ciurea SO, Thulborn KR, Gowhari M. Dural Venous Sinus Thrombosis in a Patient With Sickle Cell Disease: Case Report and Literature Review. *Am J Hematol.* 2006; 81:290-293.
43. Ünal S. Orak Hücreli Anemide Komplikasyonlara Yaklaşım, 5. Uluslar Arası Talasemi Yazokulu, Antalya-Türkiye 2008.
44. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003; 327:1151-1155.
45. Türk Hematoloji Derneği. Orak Hücre Anemisi Tanı Tedavi Kılavuzu 2011
46. Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA. Breathing Patterns During Vaso-occlusive Crisis of Sickle Cell Disease. *Chest* 2002; 122:43-46.
47. Emere U, Miller ST, Rao SP, et al. Alveolar-arteriel oxygen gradient in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J. Pediatr* 1993; 123:272-275.
48. Steinberg MH, Mohandas N. Laboratory values. In: *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice* New York: Raven 1994; 469-484.
49. Kirkham FJ. Therapy Insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nature Clinical Practise Neurology* 2007; 3:264-268.
50. Piomelli S, Seamen C, Ackerman K. Planning an Exchange transfusion in patients with sickle cell syndromes. *Am J Pediatr Hematology-Onkology* 1990; 12:268.
51. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96:76-79.
52. Vermylen C, Cornu G. Bone marrow transplantation for sickle cell disease: The European experience. *Am J Pediatr Hematology Oncol* 1994; 16:18.
53. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease, *Lancet* 2010; 376:2010-31.
54. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 36:346-376.
55. Platt O.S. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000; 106:337-338.

56. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic Tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995; 311-332.
57. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: Relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:404-433.
58. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduce endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96:60-68.
59. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/ reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000; 106:411-420.
60. Solovey A, Gui L, Ramakrishnan S, et al. Sickle cell anemia as a possible state of enhanced anti-apoptotic tone: survival effect of vascular endothelial growth factor on circulating and unanchored endothelial cells. *Blood* 1999; 93:3824-3830.
61. Perelman N, Selvaraj SK, Batra S, et al. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity. *Blood* 2003; 102:1506-1514.
62. Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotyp in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999; 93:2627--2636.
63. Preissner KT, Nawroth PP, Kanse SM. Vascular protease receptors: Integrating haemostasis and endothelial cell functions. *J Pathol* 2000; 190:360-372.
64. Silverstein RL. The vascular endothelium. In: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates* (JI Gallin and R Snyderman, Eds. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 1999; 207-225.
65. Kurantsin-Mills J, Ofosu FA, Safa TK, et al. Plasma factor VII and thrombinantithrombin III levels indicate increased tissue factor activity in sickle cell patients. *Br J Haematol* 1992; 81:539-544.
66. Tomer A, Harker LA, Kasey S, et al. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137:398-407.
67. Nath KA, Katusic ZS, Gladwin MT. The perfusion paradox and vascular instability in sickle cell disease. *Microcirculation* 2004; 11:179-193.

68. Fiorucci S, Mencarelli A, Meneguzzi A, et al. NCX-4016 (NO-aspirin) inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in vivo: role of nitric oxide. *Circulation* 2002;106:3120-3125.
69. Aslan M, Ryan TM, Adler B, et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:15215-15220.
70. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111:1201-1209.
71. Brittain, Parise L.V. Cytokines and plasma factors in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:438-443.
72. Nawroth PP, Bank I, Handley D, et al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin-1. *J Exp Med* 1986; 163:1363-1367.
73. Mantovani A, Sozzani A, Vecchi A, et al. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thromb Haemost* 1997; 78:406-414.
74. Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, et al. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood* 2003; 3953-3959.
75. Bourantas KL, Dalekos GN, Makis A. Acute phase proteins and interleukins in steady state sickle cell disease. *Eur J Haematol* 1998; 61:49-54.
76. Belcher JD, Marker PH, Weber JP. Activated monocytes in sickle cell disease: Potential role in the activation of vascular endothelium and vasoocclusion. *Blood* 2000; 96:2451-2459.
77. Wang WC. *Sickle Cell Anemia and Other Sickling Syndromes*. 12th ed. Wintrobe's Clinical Hematology, ed. FJ Greer JP, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 1039-83.
78. Shartava A. *Irreversibly sickled cell beta-actin: defective filament formation*. *Am J Hematol* 1997; 55(2): 97-103.
79. Test ST, Lubin B. *Characterization of the complement sensitivity of density-fractionated sickle cells*. *Blood* 1991; 78(suppl): 202a.

80. Moncada S, Higgs EA. *Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance*. Eur J Clin Invest 1991; 21(4): 361-74.
81. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. *Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes*. Blood Rev 2007; 21(1): 37-47.
82. Rongen GA, Smits P, Thien T. *Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications*. Neth J Med 1994; 44(1): 26-35.
83. Wood KC, Hsu LL, Gladwin MT. *Sickle cell disease vasculopathy: a state of nitric oxide resistance*. Free Radic Biol Med 2008; 44(8): 1506-28.
84. Aslan M. *Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease*. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(26): 15215-20.
85. Global Initiative For Asthma. *Global Strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report*. Nation Hearth, Lung and Blood Institute. Publication No:02-3659, 2002.
86. Lemanske RF, Busse WW. *Asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2003; 111:502-19.
87. Strachan DP. *Hay fever, hygiene and household size*. Br Med J 1989;259:1259-60
88. Buse WW, Rosenwasser LJ. *Mechanisms of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 799-804
89. Barnes P. *Pathophysiology of allergic inflammation*. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 483-99.
90. Vignola AM, Chiappare G, Siena L, Ganglierdo PC, Bousquet J. *Fibroproliferative response in matrix deposition*. Clin Exp Allergy Rev, 2001;1:111-5
91. Vinuya RZ. *Upper airway disorders and asthma: a syndrome of airway inflammation*, Ann Allergy Asthma Immunol, 2002; 88(Suppl 1):8-15.
92. Bousquet and the Aria Workshop Group. *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma: Mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2001; 108(5): 171-195.

93. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the 'natural' immune response. *Immunol Today*,1992; 13:379-81
94. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW,Eds. *Clinical Immunology Principles and Practice*. London: Mosby Int Lmt, 2001: 49.1-49.12.
95. Busse WW, O'Bryne PM, Holgate ST. Asthma Pathogenesis. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy. Volume II*. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003;1175-1207
96. Vignola AM, Le Grutte S, Chioppora G, Benkeder A, Bellia V, Bonsignore G. Cellular network in airways inflammation and remodeling. *Pediatr Respir Rev*, 2002; 3: 41-46.
97. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1720-45.
98. Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1369-75
99. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, Fiset PO, Chakir J, Bourbeau J, Ernst P, Lemièrre C, Martin JG, Hamid Q. Increased expression of ADAM 33 and ADAM 8 with disease progression in asthma. 2007; 119: 863-71.
100. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodelling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*,2002; 105: 1041-53
101. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-Derived Mediators In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy. Volume I*. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003;189-212.
102. Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163: 1514-5.
103. Palmer RJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 163: 37-42.
104. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*,1989; 139:242-6.
105. Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in

adolescence. *Thorax*, 1996; 51(suppl): 7-13.

106. Silverman M, Taussing LM. Early childhood asthma: What are the questions? *Am J Resp Crit Care Med*, 1995; 151(suppl): 1-44.

107. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy*. Volume II. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 1225-1255.

108. Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 775-85.

109. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group. Germany. *Pediatr Allergy Immunol*, 1998; 9(2): 61-7.

110. Strachan DP, Cook DG. Paternal smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12

111. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122(4): 567-75.

112. Platts-Mills TA. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allerg Clin Immunol*, 2000; 105(Suppl): S503-8.

113. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, Gallesio MT, Liccardi G, Loreti A, Lugo G, Marcucci F, Marcer G, Meriggi A, Minelli M, Gherson G, Nardi G, Negrini AC, Piu G, Passaleva A, Pozzan M, D'Ambrosio FP, Venuti A, Zanon P, Zerboni R. Prevalence of sensitization to alternaria in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:71-6.

114. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 364-6.

115. McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;168: 790-797.

116. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 364-366.

117. Stewart GA, Robinson C. Allergen Structure and Function. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 585-609.
118. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*, 2002; 288: 963-72.
119. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Crit Care Med*, 1998; 157: 1708-20.
120. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeyburne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax*, 1998; 53: 254-9.
121. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, Gaydos CA, Martin RJ. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 998-1001.
122. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of admission with asthma: case-control study. *BMJ*, 2002; 324: 763.
123. B.D Gold. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr*. 2005;146:13-20.
124. Bousquet J, Vignola AM. Rhinitis and asthma: a continuum disease? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 674-7.
125. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Update 2004.
126. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 58-64.
127. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 502-19.
128. American Thoracic Society. Standardisation of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
129. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Crit Care Med*, 2000;

162: 1403-6.

130. American Thoracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 161: 309-329.

131. Basyigit İ. Spirometrik inceleme. iç: Ilgazlı A, Çağlar T, ed. Solunum fonksiyon testleri ve klinik kullanımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004: 31-51.

132. Erdinç M. Küçük hava yolu hastalığının tanısında akciğer fonksiyon testlerinin yeri. *Solunum* 2000; 4:148-156.

133. Toraks Derneği 2001-2003 ve 2003-2004 Dönemi Astım Çalışma Grubu Üyeleri. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama klavuzu. *Toraks Dergisi* 2003; Cilt 4/ Ek 2.

134. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*, 1993; 6: 1268-70.

135. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howart P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet*, 1993; 342: 1510-3.

136. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler J, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment for acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152: 800-3.

137. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is increased in the exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149: A198.

138. Shilo NR, Lands LC. Asthma and chronic sickle cell lung disease: a dynamic relationship. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):78-82.

139. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2001;138:188–92.

140. J. M. Knight-Madden, T. S. Forrester, N. A. Lewis, and A. Greenough, "Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome," *Thorax* 2005;60(3):206–2105.

141. C. R. Morris, "Asthma management: reinventing the wheel in sickle cell disease," *Am J Hematol* 2009;84(4):234–241.

142. C. R. Morris, "Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and

thalassemia," Hematology. American Society of Hematology. Education Program, pp. 177–185, 2008.

143. Morris CR. Role of arginase in sickle cell lung disease and hemolytic anemias. *Open Nitric Oxide J* 2010;2:41–54.

144. H. Maarsingh, T. Pera, and H. Meurs, "Arginase and pulmonary diseases," *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 378(2):171–184.

145. J. J. Field and M. R. DeBaun, "Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process?" Hematology. American Society of Hematology. Education Program, pp. 45–53, 2009.

146. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal Changes in Lung Function and Somatic Growth in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Pulm* 2007;42:483–8.

147. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. Longitudinal Decline in Lung Volume in a Population of Children with Sickle Cell Disease. *Am J Resp Crit Care* 2008;178:1055–9.

148. Leong MA, Dampier C, Varlotta L, Allen JL. Airway hyper-reactivity in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1997;131:278–83.

149. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax* 2005;60:206–10.

150. Strunk RC, Brown MS, Boyd JH, Bates P, Field JJ, DeBaun MR. Methacholine Challenge in Children with Sickle Cell Disease: A Case Series. *Pediatr Pulm* 2008;43(9):924–9.

151. Graham LM. Sickle Cell Disease: Pulmonary Management Options. *Ped Pulm* 2004;Suppl 26:191–3.

152. O. Y. Ozbek, B. Malbora, N. Sen, A. C. Yazici, E. Ozyurek, and N. Ozbek, "Airway hyperreactivity detected by methacholine challenge in children with sickle cell disease," *Pediatr Pulmonol* 2007;42(12):1187–1192.

153. M. A. Leong, C. Dampier, L. Varlotta, and J. L. Allen, "Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease," *J Pediatr* 1997;131(2):278–285.

154. J. J. Field et al., "Airway hyper-responsiveness in children with sickle cell

anemia," *Chest* 2011; 139(3): 563–568.

155. Knight J, Murphy TM, Browning I. The Lung in Sickle Cell Disease. *Pediatr Pulm* 1999;28:205–16.

156. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Airway Hyperresponsiveness and Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Pulm* 2007;42:272–6.

157. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *NEJM* 2008;359:2254–65.

158. Nandedkar SD, Feroah TR, Hutchins W, et al. Histopathology of experimentally induced asthma in a murine model of sickle cell disease. *Blood* 2008;112:2529–38.

159. Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, Mao J, Strunk RC. Lower Airway Obstruction is Associated with Increase Morbidity in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Pulm* 2009;44:290–6.

160. Styles LA, Aarsman AJ, Vichinsky EP, Kuypers FA. Secretory phospholipase A2 predicts impending acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood* 2000;96:3276–8.

161. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;135:416–22.

162. Anastasios C. Koumbourlis Lung function in sickle cell disease, *Paediatric respiratory Reviews* 15 (2014) 33 – 37

163. Andrew C. Miller And Mark T. Gladwin Pulmonary complications of sickle cell disease. *Concise Clinical Review* – March 2012.

164. Rifat A Chaudry & Mark Rosenthal Reduced forced expiratory flow but not increased exhaled nitric oxide or airway responsiveness to methacholine characterises paediatric sickle cell airway disease. *Paediatric Lung Disease* - August 2014 69:580-585.

165. Manuel Arteta & Andrew Campbell Abnormal pulmonary function and associated risk factors in children and adolescents with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* – 2014;36:185-189.

166. Robert C. Strunk & Robyn T. Cohen Wheezing symptoms and parental

asthma are associated with a physician diagnosis of asthma in children with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics* 2014;164:821-6.

167. N.R. Shilo & L.C. Lands Asthma and chronic sickle cell lung disease: A dynamic relationship. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011;12:78-82.

168. Joshua J. Field & Michael R. DeBaun Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process?. *American Society of Hematology* 2009.

169. Kiliç O. Bronkoprovokasyon testleri ve klinik tanıdaki yeri. *Solunum* 2000; 4: 160-166.

170. Ogunlesi F, Koumbourlis AC. Sickle cell disease and the lung: Many questions still remain unanswered. *Clin Pulm Med* 2011;18:119-28.

171. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jun 1;185:1154-65.

172. Sproule BJ, Halden ER, Miller WF. A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants. *J Clin Invest* 1958;37:486-95.

173. Yung Jr RC, Rachal RE, Reindorf CA, et al. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subject, *J Natl Med Assoc* 1988;80:509-14.

174. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:483-8.

175. Field JJ, DeBaun MR, Yan Y, et al. Growth of lung function in children with sickle cell anemia, *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1061-106.

176. Field JJ, Glassberg J, Gilmore A, et al. Longitudinal analysis of pulmonary function in adults with sickle cell. *Am J Hematol* 2008;83:574-6.

177. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1055-9.

178. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with Sickle Cell disease. *J Pediatr* 2001;138:188-92.

179. Webber MP, Carpiniello KE, Orowariye T, Appel DK. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in inner-city elementary schoolchildren. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:105-111.
180. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:229-232.
181. Bernaudin F, Strunk RC, Kamden A, et al. Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica.* 2008;93:1917-1918.
182. Phillips KL, An Pi Boyd JH, et al. Major gene effect and additive familial pattern of inheritance of asthma exist among families of probands with sickle cell anemia and asthma. *Am J Hum Biol.* 2008;20:149-153.
183. Sen N, Kozanoglu I, Karatasli M, Ermis H, Boga C, Eyuboglu FO. Pulmonary function and airway hyperresponsiveness in adults with sickle cell disease. *Lung.* 2009;187:195-200.
184. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1264-1269.
185. Sehra Birgul Batmaz MD, Semanur Kuyucu MD, Tugba Arıkoğlu MD, Ozlem Tezol MD, Ayse Aydogdu MD: Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry, *Journal of Asthma* 2015;81:215-2641.
186. Intzes S, Kalpatthi RV, Short R, Imran H. Pulmonary Function Abnormalities and asthma Are Prevalent in Children with sickle Cell Disease and Are Associated with Acute Chest Syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jan 9 PMID:23301782.

EK-1

ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA SOLUNUM SİSTEMİ ALLERJİK HASTALIKLARI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ VE EKSHALASYON HAVASINDA NİTRİK OKSİT İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASINA İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu [ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA SOLUNUM SİSTEMİ ALLERJİK HASTALIKLARI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ VE EKSHALASYON HAVASINDA NİTRİK OKSİT İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI] adlı araştırma kapsamında orak hücreli hastalarda solunum sistemi allerjik hastalığı hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Sonuçlar solunum sistemi allerjik hastalığının tanı ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Anket formunda 55 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 30 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı

Prof. Dr. Semanur KUYUCU

1. Çocuğunuz kız mı erkek mi?
2. Çocuğunuzun doğum tarihi nedir?
3. Annenin eğitim durumu nedir?
4. Babanın eğitim durumu nedir?

ALT SOLUNUM YOLU BELİRTİLERİ

1. Şimdiye kadar hiç çocuğunuzun göğsünden gelen hışıltı veya ısığa benzer ses duydunuz mu?

Evet

Hayır

Cevabınız evet ise;

a. İlk defa kaç aylık/yaşındayken oldu?

b. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

2. Şimdiye kadar kaç kez göğsünde hışıltı veya ısıklık benzeri ses oldu?

Hiç

1-3 kez

4-12 kez

12'den fazla

a. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

3. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen hışıltı veya ısığa benzer ses duydunuz mu?

Evet

Hayır (Eğer cevabınız hayırsa 6. soruya geçiniz)

a. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

4. Son 1 yıl içinde çocuğunuzda kaç kez göğüsten gelen hışıltı ya da ısıklık sesi duydunuz?

Hiç

1-3 kez

4-12 kez

12'den fazla

a. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

5. Son 1 yıl içinde çocuğunuzda nefes darlığı oldu mu veya hışıltısına nefes darlığı eşlik etti mi?

Evet

Hayır

a. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

6. Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından aşağıdaki teşhislerden biri konuldu mu? (uygun olan bütün şıkları işaretleyebilirsiniz)

Astım

Hayır, konmadı

Evet, bir kere

Evet, birden fazla

Allerjik Bronşit

Hayır, konmadı

Evet, bir kere

Evet, birden fazla

Bronşit

Hayır, konmadı

Evet, bir kere

Evet, birden fazla

- a. Bu tanı koyma öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evetse hangi tablo olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

7. Son 1 yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında veya sonrasında çocuğunuzun göğsünden gelen hışıltı veya ıslığa benzer ses duydunuz mu?

Evet

Hayır

8. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya zatüre gibi bir nedenle olan öksürük dışında çocuğunuzun geceleri inatçı öksürüğü oldu mu?

Evet

Hayır

9. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya grip geçirmediği dönemlerde çocuğunuzun göğsünden gelen hırıltı, hışıltı veya ıslığa benzer ses duydunuz mu?

Evet

Hayır

- a. Bu olay öncesinde veya sırasında ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu geçirdi mi? (cevap evet ise hangi tabloda olduğunu belirtin)

Evet

Hayır

10. Çocuğunuzun sık sık göğsünde doluluk veya balgamlı öksürüğü olur mu?

Evet

Hayır

11. Çocuğunuz astım, allerjik bronşit veya göğsünden gelen ıslık sesi veya hışıltı için hiç hastanede yatırıldı mı?

Evet (kaç kez olduğunu belirtiniz?)

Hayır

12. Çocuğunuz astım, allerjik bronşit veya göğsünden gelen ıslık sesi veya hışıltı için hiç entübe edildi mi, yoğun bakımda yatırıldı mı?

Evet (kaç kez olduğunu belirtiniz?)

Hayır

13. Doğduğundan şimdiye kadar çocuğunuz astım, alerjik bronşit veya göğsünden gelen ısıklık sesi veya hışıltı için herhangi bir ilaç, hap, şurup veya püskürtme (sprey) şeklinde nefes çekilen bir tedavi kullandı mı?

Evet

Hayır

Cevabınız evet ise, lütfen kullandıklarınızı işaretleyiniz, kullanım sıklığınızı yuvarlak içine alınız ve yanına ilk ne zaman kullandığınızı yazınız.

(Düzenli kullanım: En az 2 ay süreyle hergün kullanmak anlamındadır. Kullanım sıklığı için sıklardan uygun olan birini veya her ikisini de yuvarlak içine alabilirsiniz).

<u>İlacın Adı</u>	<u>Kullanım Sıklığı</u>
Ventolin	Şikayeti olunca / Düzenli
Salbutamol	Şikayeti olunca / Düzenli
Bricanyl	Şikayeti olunca / Düzenli
Pulmicort	Şikayeti olunca / Düzenli
Flixotide	Şikayeti olunca / Düzenli
Zaditen	Şikayeti olunca / Düzenli
Serevent	Şikayeti olunca / Düzenli
Foradil	Şikayeti olunca / Düzenli
Deltacortyl	Şikayeti olunca / Düzenli
Dekort	Şikayeti olunca / Düzenli
Prednol	Şikayeti olunca / Düzenli
Symbicort	Şikayeti olunca / Düzenli
Foradil combi	Şikayeti olunca / Düzenli
Singulair	Şikayeti olunca / Düzenli
Zespira	Şikayeti olunca / Düzenli

14. Çocuğunuz kullanılan bu tedavi(ler)den yarar görmüş müydü?

Evet

Hayır

ALLERJİK NEZLE, EKZEMA VE DİĞER ALLERJİK DURUMLAR

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun soğuk algınlığı-grip dönemleri dışında sık sık hapşurma, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemleri oldu mu?

Evet Hayır

2. Son 1 yıl içinde bu burun problemine gözlerde kaşıntı-sulanma eşlik etti mi?

Evet Hayır

3. Çocuğunuza hiç saman nezlesi, alerjik nezle veya bahar nezlesi teşhisi kondu mu?

Evet Hayır

4. Şimdiye kadar çocuğunuzda en az 6 ay süresince zaman zaman çıkıp, zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü oldu mu? Cevabınız hayır ise lütfen 5. Soruya geçiniz

Evet Hayır

a. Evet ise hangi yaşta oldu?

5. Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda çocuğunuzda böyle bir kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu?

Evet Hayır

6. Bu kaşıntılı cilt döküntüsü hiç aşağıdaki yerlerden birinde ortaya çıktı mı?

Dirsek kıvrım yerleri, dizlerin arkası, kalçaların alt kısmı, ayak bileklerinin önü, boyun, kulak veya göz çevresi?

Evet Hayır

7. Bu kaşıntılı döküntü hiç aşağıdaki yerlerden birinde ortaya çıktı mı?

Yanaklar, kolların dış yüzü, bacakların ön yüzü ve kenarları, el ve ayaklar

Evet Hayır

8. Çocuğunuza hiç ekzema veya atopik dermatit tanısı kondu mu?

Evet Hayır

9. Çocuğunuzun başka herhangi bir besin, ilaç veya maddeye alerjisi var mı?

Evet Hayır

Evetse adını yazın.....

RİSK FAKTÖRLERİ

1. Evinizin içerisinde sigara içiliyor mu?

Evet

Hayır

Evet ise, evin içinde günde içilen toplam sigara sayısı kaçtır?

2. Evinizin içerisinde hayvan besliyor musunuz?

Evet

Hayır

Evet ise, hangi hayvan olduğunu yazın.....

3. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evde ya da ilk bir yaşı boyunca yaşadığı evde duvarlar veya tavanda rutubet alanları veya küf lekeleri var mıydı?

Evet

Hayır

Evet ise,

Şuan da

İlk yaşı boyunca

4. Anne veya babada alerjik rinit, astım veya ekzema öyküsü var mı?

Evet

Hayır

Evet ise,

Annede (alerjik rinit / astım)

Babada (alerjik rinit / astım)

5. Kardeşlerden birisinde alerjik rinit, astım veya ekzema öyküsü var mı?

6. Çocuğunuzun doğum ağırlığı nedir?

7. Çocuğunuz kaç haftalık doğdu?

8. Çocuğunuz hiç anne sütü aldı mı?

Cevabınız evet ise toplam ne kadar süre aldı?

9. Çocuğunuz mama, hazır mama veya sütü ilk defa kaç aylıkken aldı?

10. Çocuğunuz 6 aylık olana kadar bronşit, zatüre veya boğmaca geçirdi mi?

11. Çocuğunuz bronşit veya zatüre geçirdi mi?

ORAK HÜCRELİ ANEMİ SORULARI / KAYITLARI

1. Çocuğunuzun etnik kökeni nedir?
2. Orak hücreli anemiye ait şikayetleri ilk defa kaç yaşında başladı?
 - a. Kansızlık ilk ne zaman fark edildi?
 - b. Ağrılı kriz ilk ne zaman geçirdi?
 - c. Akut göğüs sendromu ilk ne zaman geçirdi?
3. Orak hücreli anemi tanısını ilk ne zaman ve hangi hastanede aldı?
4. Ağrılı kriz şimdiye kadar kaç defa geçirdi?
5. Ağrılı kriz son 1 yılda kaç defa geçirdi?
6. Ağrılı kriz hızı (olay / hasta yılı):
7. Akut göğüs sendromu şimdiye kadar kaç defa geçirdi?.....
8. Akut göğüs sendromu son 1 yılda kaç defa geçirdi?....
9. Akut göğüs sendromu hızı (olay / hasta yılı):
10. Pulmoner hipertansiyon tanısı aldı mı?
 - a. Evet ise hangi yaşta?.....
11. Başka bir OHA komplikasyonu geçirdi mi?
 - a. Evet ise adı ve hangi yaşta geçirdi?....
12. İlk transfüzyon ne zaman yapıldı?
13. Son transfüzyon ne zaman yapıldı?
14. Transfüzyon hızı (transfüzyon / yıl):
15. Kronik transfüzyon programında mı?
 - a. Evet ise ne zamandan beri?.....
16. Ailede OHA veya taşıyıcı durumu?
17. OHA için herhangi bir tedavi alıyor mu?
 - a. Evet ise ilacın adı ve ne zamandır alıyor?....