



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA
PULMONER FONKSİYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertan TUNCEL
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

HATAY – 2014

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA
PULMONER FONKSİYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertan TUNCEL
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

HATAY – 2014

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA PULMONER FONKSİYONLAR

Dr. Ertan TUNCEL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Sebahat GENÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Sebahat GENÇ
2. Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
3. Yrd. Doç. Dr. Ersin Şükrü ERDEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
II. TABLO LİSTESİ	III
III. ŞEKİL LİSTESİ	IV
IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	V
V. TEŞEKKÜR	VII
VI. ÖZET	VIII
VII. ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Orak Hücre Anemisi	3
2.1.1. Orak Hücre Anemisinin Tanımı	4
2.1.2. Tarihçe	6
2.1.3. Prevelans ve Coğrafi Dağılım	7
2.1.4. Genetik	10
2.1.5. Patofizyoloji	10
2.1.6. Klinik Bulgular	12
2.1.6.1. Hematolojik Bulgular	12
2.1.6.2. Hematolojik Olmayan Bulgular	12
2.1.7. Tanı	12
2.1.8. Ayırıcı Tanı	12
2.1.9. Orak Hücre Hastalığında Önleyici Tedbirler	13
2.1.10. Tedavi	13
2.2. Orak Hücre Anemisi ve Pulmoner Fonksiyonlar	18
2.2.1. Orak Hücre Anemisinin Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri	18
2.2.2. Orak Hücre Anemisi ve Pulmoner Hastalıklar	19
2.2.3. Orak Hücre Anemisinde Anormal Pulmoner Fonksiyonlar	19
2.2.4. Karbonmonoksit Difüzyon Testi	19
2.2.5. Pulmoner Fonksiyon Testleri	20

3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
3.1. Hastalar	34
3.2. Orak Hücre Anemili Grup	34
3.3. Kontrol Grubu	35
3.4. Araç-Gereçler ve Laboratuar Yöntemleri	
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1 OHA`ya bağlı kronik organ harabiyetinin başlama yaşı, dağılımı ve görülme sıklığı	19
Tablo 2 Orak Hücre Akciğer Hastalığında Klinik Progresyon	27
Tablo 3 Akut göğüs sendromu nedenleri	37
Tablo 4 AGS`de Diagnostik Testler ve Laboratuar Monitörizasyonu	38
Tablo 5 Obstrüksiyon Şiddetinin Derecelendirilmesi	38
Tablo 6 Restriktif Patern Şiddetinin Evrelemesi	40
Tablo 7 Hasta ve Kontrol Grubu Değişkenleri ve Ortalamaları	40

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	Sayfa no
Resim 1. Orak şeklindeki eritrositin elektron mikroskopik görüntüsü	5
Şekil 1. Orak Hücre Hastalığının Fizyopatolojisi	6
Şekil 2. Dinamik akciğer volümler	8
Şekil 3. Akım-volüm ve Zaman-volüm ölçümleri ile anormal pulmoner fonksiyonların gösterilmesi	14
Şekil 4. Santral hava yolu obstrüksiyonu tipleri	18
Şekil 5. Hasta ve Kontrol Grubunun DLCO Değerleri	20
Şekil 6. Hb ile DLCO arasındaki ilişki	21
Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubu %FEV ₁ Oranları	21
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Grubu %FVC Oranları	26
Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grubu MEF ₇₅ Oranları	31
Şekil 10. Hasta ve Kontrol Grubu MEF ₂₅ Oranları	43

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

AGS	: Akut göğüs sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DLCO	: Akciğer karbon monoksit difüzyon testi
ERV	: Ekspiratuar rezerv hacim
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FEV₁/FVC	: Zorlu ekspiratuar oran
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	:Zorlu vital kapasite
HbA	: Hemoglobin A
HbA₂	: Hemoglobin A ₂
HbF	:Hemoglobin F
HbS	: Hemoglobin S
GAG	: Guanin-Adenin-Guanin
GTG	: Guanin-Timin-Guanin
IC	: İspiratuar kapasitesi
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IRV	: İspiratuar rezerv hacim
IV	: İspirasyon volümü
KOAH	: Kronik obstüktif akciğer hastalığı
NO	:Nitroz oksit
OHA	:Orak hücre anemisi
PO₂	:Parsiyel oksijen basıncı
TLC	: Maksimum inspirasyondaki akciğer hava hacmi
TV	: Tidal hacim
VC	:Vital kapasite
VOK	:Vazo-oklüzif kriz

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, hoşgörü, bilgi ve deneyimlerini hiç esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Sebahat GENÇ, Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT, Yrd. Doç. Dr. Ersin Şükrü ERDEN, Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞRU'ya,

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu tezin hazırlanmasında çok değerli zamanını ayırıp bana yol gösteren, tez danışmanım değerli hocam Yrd.Doç Dr. Cenk BABAYİĞİT'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, birlikte pekçok anı paylaştığım, manevi desteklerini esirgemeyen Mustafa Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğindeki asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlara,

Analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlara,

En içten duygularıyla teşekkürler ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa hepsinde emeği olan maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime, hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren, koşulsuz desteği ile her an yanımda olan sevgili eşim Yasemin'e, varlıklarından dolayı onur duyduğum tüm aileme sonsuz teşekkürler ederim.

ÖZET

Orak Hücreli Anemili Hastada Pulmoner Fonksiyonlar

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada stabil dönemdeki orak hücreli anemi hastalarının solunum fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve solunum fonksiyon testlerinin klinik özelliklerle olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 78 orak hücreli anemi hastası ve kontrol grubu olarak akciğer hastalığı olmayan, orak hücre ve talasemi dışı anemisi olan 40 hasta alındı. İki grubun tam kan sayımı yapıldı. Her iki gruba Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında karbon monoksit difüzyon testi yapıldı. Hastaların aynı gün solunum fonksiyonları ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Orak hücre anemili hastaların DLCO değerleri kontrol grubuna kıyasla düşüktü ,bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta hemoglobin ile DLCO değerleri arasında orta derecede pozitif bir korelasyon izlendi ($r= +0,579$). Hasta ve kontrol grubu arasında %FEV₁, %FVC, FEV₁/FVC, MEF₂₅, MEF₇₅, DLCO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda 26 olguda (%33,3) izole DLCO düşüklüğü tespit edildi. Hasta grubunda, 27 hastada(%34,6) restriktif solunum bozukluğu izlendi, bu hastaların 26'sında aynı zamanda DLCO değerleri de normalin altında izlendi. Yine hasta grubunda 7 olguda (%8,9) obstrüktif solunum bozukluğu izlendi, bu hastaların 6'sında aynı anda DLCO değerleri de normalin altında izlendi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda Orak Hücreli anemili hastalarda akciğer fonksiyonlarının kontrol grubuna göre bozuk olduğu saptandı. Özellikle restriktif tarzda solunum bozukluğu izlendi. Karbonmonoksit difüzyonunun anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Tekrarlayan pulmoner infarktlar, oraklaşan eritrositlerin alveolar membranda yarattığı inflamasyon ve kostal ağrı nedeniyle inefektif inspirasyon hastalarda izlenen solunum fonksiyon bozukluğunu açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücre anemisi, spirometri, karbon monoksit difüzyon testi

ABSTRACT

Pulmonary function in patients with sickle cell disease

Background and Aim: We aimed to investigate respiratory functions in patients with sickle cell (Hb SS) disease (SCD) in stable period and to determine any relation between lung function tests and clinical features of the disease

Material and Methods: Seventy eight SCD patients and for control group forty patients with anemia not related to SCD or any form of thalassemia were included. All patients were subjected to spirometry and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) tests. Test parameters were compared between SCD and control groups

Result: There was a significant difference in mean predictive % of FEV1, FVC, MEF25, MEF75, and absolute FEV1/FVC values between SCD and control group ($p < 0.05$). In addition mean DLCO value in SCD group was significantly lower than control group ($p < 0.05$). There was an isolated decrease in mean DLCO of 26 (33.3%) SCD patients. On the other hand spirometry showed restrictive pattern in 27 (34.6%) SCD patients and 26 of them had also DLCO values below normal range, whereas 7 (8.9%) showed obstructive pattern, 6 of which had also low DLCO values.

Conclusion: Most of SCD patients showed impaired lung functions when compared to other anemic cases. The most prominent impairment was in DLCO and restrictive dysfunction was also common. These abnormalities in lung functions may result from recurrent pulmonary infarcts, inflammation around alveolar-capillary membrane which is due to sickle cells, and insufficient inspiration because of costal pain.

Key Words: Sickle cell anemia, spirometry, carbon monoxide diffusion capacity tests.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücre anemisi dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biri olup ilk defa 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanmıştır (1). Orak hücre hemoglobini beta zincirindeki altı numaralı aminoasit olan glutamik asitin yerini valinin alması ile normal hemoglobin yapısının bozulması sonucu oluşur. Orak hücre anemili hastalarda en sık izlenen komplikasyon vazo-oklüzif krizdir. Ölümle en sık sonuçlanan ve hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni pulmoner komplikasyonlardır. Akut göğüs sendromu ve orak hücre aneminin neden olduğu kronik akciğer hastalıkları ölüme sebep olan pulmoner komplikasyonlardır (2). Anormal globin sentezi ile oluşan eritrositler çeşitli nedenlerle normal halini kaybederek orak şeklini alırlar. Oraklaşan bu eritrositler küçük damarları tıkayarak organ hasarına ve hastalıkta görülen tipik klinik bulgulara neden olur. Hastalığın temel bulguları tekrarlayan ağrılı ataklar, kronik hemolitik anemi ve etkilenen organda görülen işlev bozukluklarıdır (3).

Amerikan Toraks Derneği bildirisi esas alındığında orak hücre anemili hastalarda solunum fonksiyon testlerinin yapılabilmesi için geçirmiş olduğu son vazo-oklüzif krizden en az 4 hafta sonra spirometrik testlerin uygulanması gerekmektedir (4). Spirometrik ölçümlerle FVC (Zorlu vital kapasite), FEV₁(Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim), Akciğer volümleri (TLC ve RV) ve DLCO (karbon monoksit difüzyon testi) değerlendirilmesi standart protokol olarak düşünüldü. Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, alveoldeki parsiyel basıncının her bir mmHg si için dakikada milimetre cinsinden transfer olan karbon monoksit hacmidir(5).

Spirometrik ölçümler, 6 yaş üstünde hasta uyumu dikkate alındığında yapılan dinamik bir işlem olup derin bir insprasyondan sonra hızlı , zorlu ve üflemez hale gelene kadar verilen derin bir ekspiryumla ölçülen akciğer hacimleridir. Amaç obstrüktif-restriktif paternin belirlenmesini, normal akım-volüm ilişkisini ve üst

solunum yollarında ekstratorasik, intratorasik ve sabit obstrüksiyonun tanınmasıdır (6).

Biz bu çalışmada Hematoloji Polikliniğimizde takipte olan stabil dönemdeki, son 4 hafta içinde vazo-oklüzif kriz geçirmemiş olan orak hücre anemili hastaları ve yine aynı polikliniğe başvuran orak hücre veya talasemi dışı nedenlere bağlı ve herhangi akciğer hastalığı olmayan kontrol grubu hastalarına tam kan sayımı, solunum fonksiyon testi ve DLCO testi uyguladık. Verileri değerlendirerek orak hücre anemisi hastalarının DLCO testi ile difüzyon kapasitelerini ve solunum fonksiyon testi ile akciğer volümlerini, akım-volüm ilişkisini ve obstrüktif- restriktif paterni belirlemeye çalıştık. Kontrol grubuyla birlikte verileri değerlendirdiğimizde hastalığın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisi belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücre Anemisi

2.1.1. Orak Hücre Anemisi Tanımı

OHA, kırmızı kan hücrelerinin mutasyonu sonucu değişikliğe uğramış hemoglobin (Hg) S içermesi sonucu ortaya çıkan kalıtsal geçişli bir hastalıktır. Bu mutasyon beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda 6. pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle meydana gelir. Bu değişim GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur (7). Bu mutasyon sonucunda oksijensiz HgS polimerize olur ve katı kristaller şeklinde çöker. Kırmızı kan hücreleri bikonkav disk şeklinden orak şeklini alır. Şekli bozulmuş kırmızı kan hücreleri dalakta erken yıkılır ve küçük damarlarda kan akışkanlığını azaltarak tıkanıklığa yol açar (2).

Hemoglobin, dokulara oksijen dağıtımından sorumludur. Ayrıca eritrositin şeklini koruma ve şeklini değiştirme yeteneğininde sağlar. Hemoglobin, 4 polipeptit zinciri ve 4 hem grubundan oluşur. Erişkinde bulunan hemoglobinin büyük çoğunluğu Hg A'dır, Hg A₂ miktarı ise çok azdır. İntrauterin hayatta ise Hg F düzeyi yüksektir fakat doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır (8, 9).

Hemoglobinopatiler hemoglobin sentezindeki bozukluk sonucu oluşur. Hemoglobinopatiler 5 grup altında incelenir, bunlara arasında en sık rastlanan grup talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarıdır (yapısal hemoglobinopatilerdir). Globin zincirinin aminoasit sırasını değiştiren mutasyon sonucu orak hücre anemisinin de içinde bulunduğu yapısal hemoglobinopatiler oluşur. Bu yapısal bozukluk hemoglobinin fizyolojik özelliklerini değiştirerek hastalığın tipik klinik belirtilerini oluşturur. Ayrıca hastalığın birleşik formlarıda bulunur. Bunlar S-β talasemi, S-α talasemi, S-C ve S-D hastalığıdır (3, 10).

2.1.2. Tarihçe

Orak hücre hastalığı ilk defa 1910'da Chicago Presbyterian hastanesinde Dr. James Herrick tarafından tariflenmiştir. Dr. James Herrick 20 yaşındaki bir diş hekimliği öğrencisinin periferik yaymasında orak şeklindeki eritrositleri tariflemiştir. Şekli bozulmuş eritrositlerle tekrarlayan ağrılar ve anemi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (3, 11).

İlk kez 1922'de Vernon Mason tarafından 'orak hücreli anemi' diye adlandırıldı. 1950'de Haris, Prutz, ve Mitchison tarafından Hg S'in oraklaşmadaki rolü ortaya konmuştur. Haris, Prutz, ve Mitchison Hg S solusyonlarında oksijen yokluğunda oraklaşmayı göstermiştir. 1957'de Ingram β globinin 6. kodonunda valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirdiğini bildirmiştir (3).

2.1.3. Prevelans ve Coğrafi dağılım

OHA, dünyada en sık görülen hemoglobinopati kabul edilmekte olup özellikle Akdeniz, Karaipler ve Afrika zencilerinde sık görülmektedir (3, 12).

Afrika'da en yüksek gen frekansına rastlanır. Bu durum Hg S'nin Plazmodium Falcifarum sıtmasına karşı olan hafif koruyucu etkisine bağlanmıştır. Batı Afrika'da OHA taşıyıcılığı %45 iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan siyahi bebeklerde yapılan araştırmada taşıyıcılık % 8-10 arasındadır (12, 13). Amerika'da yaklaşık 50000-60000 civarında orak hücre hastasının yaşadığı düşünülmektedir. Afrika'da her yıl orak hücre hastalığı olan 120000 bebek dünyaya gelmektedir (3).

Ülkemizde ise OHA'nın bazı bölgelerde daha sık olduğu izlenmiştir. Çukurova bölgesi ülkemizde OHA'nın en sık görüldüğü bölgedir. Özellikle ülkemizde Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik gurupta yüksek oranda izlenmiştir (14, 15) Ülke taramasında Mersin'de %15.3, Denizli'de ilkokul öğrencileri arasında % 0.7, Samsun yöresinde lise öğrencileri arasında % 0.05, Tarsus yöresinde yapılan bir çalışmada Hg SS % 0.43, taşıyıcılık % 8.61, Hg S gen frekansı ise % 9.07 oranında bulunmuştur (16).

2.1.4. Genetik

İlk defa Emmel tarafından bir OHA hastasının babasında da orak hücrelerinin gösterilmesiyle hastalığın genetik olduğu kanısına varılmıştır. Oraklaşmanın izlendiği hasta grubu klinik bulgularına göre iki ana grupta toplanır. Bu ana gruplardan semptomatik grubu oluşturanlar ‘orak hücre anemisi’, asemptomatik grubu oluşturanlar ‘orak hücre taşıyıcısı’ olarak adlandırılmıştır (17). Orak hücre anemili hastalarda saptanan oraklaşmanın hastaların anne ve babalarında da izlenmesi homozigot kalıtım açısından güçlü bir kanıt olarak görülmüştür. (18).

Yapılan çalışmalar orak hücre anemili hastalar, taşıyıcılar ve normal bireylerin hemoglobinler arasındaki kimyasal ve elektroforetik farklılıkları ortaya koymuştur ve bu çalışmalar orak hücre anemisi hastalığının moleküler bir hastalık olduğunu desteklemiştir (19). Hg S ile normal hemoglobin arasındaki fark globulinden kaynaklanır, hem grubu arasında farklılık izlenmez. Hb A ve Hb S tespit edilmesine yüksek voltajlı elektroforez ve kromatografi ile birlikte kullanılan finger printing yöntemlerin önemi fazladır. Hemoglobin protein yapısının peptid parçalarına ayrılmasını sağlayan bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmada Hg S yapısındaki bir peptidin Hb A yapısındaki benzer peptide göre pozitif yükünün daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). Bu peptidin daha az glutamik asit ve daha yoğun valin içerdiği saptanmış olup valinin glutamik asidin yerini aldığı sonucuna varılmıştır. Beta zincirin amino terminalini meydana getiren Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys dizisi yerine Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys amino asit dizisi içerdiği izlenmiştir. Bu değişiklik 11'inci kromozomun kısa kolunda yer alan GAG (guanin, adenin, guanin) kodu yerine GTG (guanin, timin, guanin) yer alması sonucu meydana gelmektedir (21). Orak hücre anemi hastalığı otozomal resesif geçiş göstermektedir. 1'inci kromozomun kısa kolunda beta globulin zincirini kodlayan iki alel gen de orak hücre anemisine özel GAG-GTG mutasyonuna uğramışsa normal beta zinciri ve Hb A sentezlenemez ve eritrositdeki Hb S oranı artar. Sadece mutant zinciri sentezleyen bu hastalar homozigottur (Hb SS). Tekbir anormal gene sahip heterozigot (Hb AS) hastalar taşıyıcıdır bunlar eritrositlerinde %20-40 oranında Hb S içerir. Bazı durumlarda orak hücre geni beta talasemi Hb C gibi öteki hemoglobinopatileri ile birlikte bulunur. Bu da farklı orak hücre anemisi hastalığı tiplerinin ortaya

çıkmasına neden olur. Orak hücre mutasyonunun ve beta talasemi mutasyonunun birlikte görüldüğü Afrika kökenli olgular fenotiplerine göre iki grupta incelenir. Orak hücre anemisine neden olan diğer heterozigot durumlar ise; orak hücre hemoglobin O Arab (22), orak hücre hemoglobin C (SC) (23) , orak hücre hemoglobin D Punjab (24) ve orak hücre hemoglobin Lepore Boston'dur (21).

2.1.3. Patofizyoloji

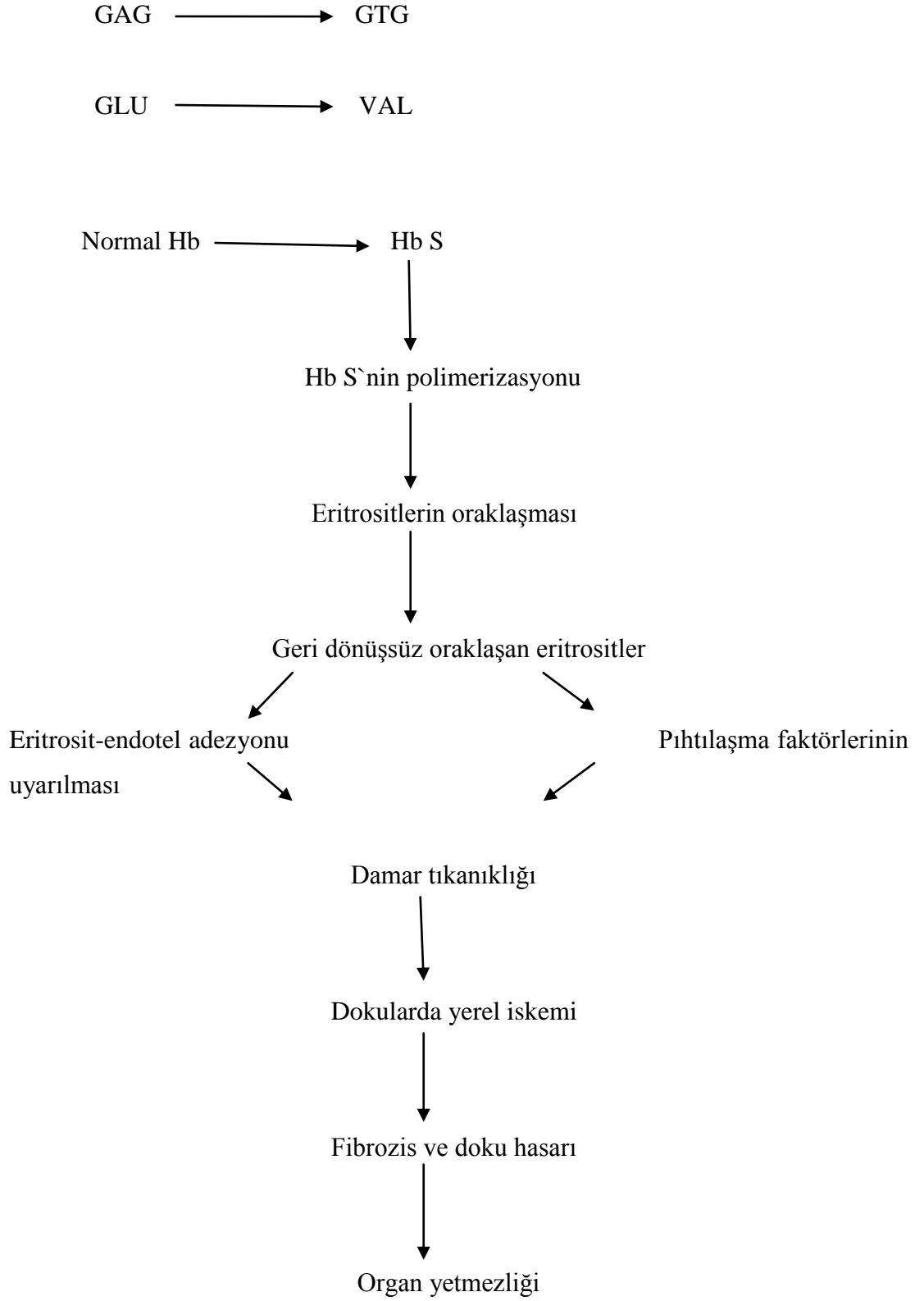
Orak şeklini alan eritrositler kan dolaşımındaki akışkanlığı azaltır ve buna bağlı olarak kan akımı azalır. Bu durum özellikle küçük damarları etkiler, küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz bir ortama neden olur. Oraklaşan hücrelerin bir bölümü normal şekillerine dönebilirler. Fakat diğer bir bölümü ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekillerine dönemezler. Bu bahsedilen hücreler damar tıkanıklığına yol açarak akut ve kronik süreçte ağırlı kriz ve organ nekrozuna yol açarak doku harabiyetine neden olmaktadır. Bazı durumlarda oraklaşma eğilimi artar. Bunlar özellikle infeksiyonlar, dehidratasyon, parsiyel oksijen basıncında azalma, aşırı fiziksel egzersiz, gebelik, alkol, vücut ısısında artış, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin eğrisini sağa kaymasına yol açan pH azalması, düşük Hb F miktarı, yüksek Hb S, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği ve 2,3 difosfogliserat seviyesinde azalmadır.



Resim 1. Orak şeklindeki eritrositin elektron mikroskopik görüntüsü (25).

Son zamanlarda orak hücre hastalığıyla ilgili yapılan çalışmalarda oksijensiz ortamda Hb S'nin polimerizasyonu ile vazooklüzyon arasında oluşan patolojik durumlar ön plana çıkmıştır. Özellikle inflamatuvar yanıt, reperfüzyon yaralanmaları ve hücresel düzeyde dehidratasyon önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi olarak düşünülmektedir(26).

Hemoglobinler oksijensiz ortamda polimerize olarak bir araya gelirler. Bu polimerize olan hemoglobinler kristalleşerek hücre içine çökerler. Tekrar oksijenizasyon esnasında orak şekli değişmeyen hücreler GDOH diye isimlendirilir. Bu hücrelerin ömürlerinin kısalmasının nedeni hücredeki yapısal bozukluğa bağlıdır. Orak hücre anemi hastalarının periferik yaymasında izlenen orak şeklindeki hücrelere ISCs denir. Bu hücrelerin miktarı sabittir ve hastalıkta görülen komplikasyonlarla değişmez. GDOH, sadece homozigot orak hücre hastalığında izlenirken taşıyıcılık tipinde izlenmez (27).



Şekil 1. Orak Hücre Hastalığının Fiziopatolojisi (11)

Orak hücre hastalığının fizyopatolojisinde dört mekanizma asıl olarak rol oynar:

Dehidratasyon: Orak hücre hastalığı anemisinde oraklaşmanın en önemli nedenlerinden biridir. Dehidratasyon esnasında göreceli olarak Hb S miktarı artar ve bu göreceli artış bile polimerizasyonda 20-40 kat artışa neden olur. Orak hücre anemisi hastalığında dehidratasyonda anormal membran geçiş sistemleri sorumludur (28). Potasyum Klorür ko-transportu (KCC) mekanizması ile eritrositler gerektiğinde sıvı dengesini düzenler. Fakat bu sistemin anormal aktivasyonu dehidratasyona neden olur. Orak hücre anemisinde KCC aktivitesi artmış olarak saptanmıştır (29, 30). Deoksijenizasyona bağımlı katyon akımında eritrositlerde potasyum kaybı ve sodyum artışı olmaktadır. Bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte oraklaşma esnasında oluşan Hb S spiküllerinin eritrosit iskeletinde oluşturduğu değişikliklerin patogeneizde rol oynadığı ileri sürülmüştür (31).

Eritrosit membranında oksidatif hasar ile meydana gelen serbest radikaller, potasyum permeabilitesini arttırmaktadır. Bu etki oksidatif hasarın oranına bağlı olarak orak hücre anemisinde eritrositlerde ciddi boyutta dehidratasyona yol açabilir (32).

Vazooklüzyon: Orak hücre anemisi fizyopatolojisinde rol alan en önemli faktördür. Vazooklüzyon hem makrovasküler hem de mikrovasküler dolaşımında görülebilir. Vazooklüzyonda orak hücre polimerizasyonu, eritrosit deformabilitesi, sellüler dehidratasyon, mekanik fragilite gibi intrinsik nedenlerin yanı sıra, kan vizkositesi, endotel, beyaz küre, vasküler ve hemostatik nedenlere bağlı ekstrinsik mekanizmalar da rol oynar (26, 33).

İnflamatuvar Durum ve Reperfüzyon Hasarı: Son çalışmalarda orak hücre anemisinde meydana gelen inflamatuvar durum ve reperfüzyon hasarının hastalık fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı izlenmiştir. Orak hücre anemisinde izlenen yüksek beyaz küre sayısının kronik inflamatuvar durumun asıl sorumlusu olarak düşünülmektedir (26).

Artmış Orak Hücre Adhezyonu: Orak hücre anemisinde oraklaşan hücrelerin damar endoteline adhezyonu artmıştır (32). Oraklaşan hücrelerde CD36 ve very-late activation antigen-4 olmak üzere iki adhezyon molekülü saptanmıştır (34).

Diğer: Bu temel mekanizma ek olarak; Hb F düzeyi, ısı, infeksiyon, hastalığa diğer bir hemoglobinopatinin eşlik edip etmediği, pH, G6PDH eksikliği, emosyonel durum, vasküler staz gibi nedenler de hastalığın kliniğinde önemli rol oynarlar.

2.1.4. Klinik Bulgular

Orak hücre hastalarında daha çok anemi bulguları görülmekle birlikte ağrılı kriz dönemleri dışında çoğu zaman belirti vermezler. Ortalama yaşam süresi erkeklerde 42, kadınlar da 48 yıldır. Fakat hastalığın komplikasyonları ile birlikte bu yaş sınırları değişkenlik gösterebilir (3). Hastalığın bulguları ve belirtileri değişken olup hematolojik ve hematolojik olmayan olarak iki grupta incelenir (3).

Oraklaşan hücrelerin ortalama yaşam süresi 17 gündür. Aneminin şiddeti en fazla Hb S-beta talasemisinde görülür. Hb SC ve alfa talaseminin eşlik ettiği bireylerde anemi hafif şekilde seyredir. Hemoliz ile birlikte uygunsuz oranda düşük seviyedeki eritropoetin de anemiye katkıda bulunur (8).

2.1.4.1. Hematolojik Bulgular

a) Aplastik Kriz: Aplastik krizler eritrosit üretiminin geçici olarak durmasıyla görülür. Aplastik krizin temel özellikleri arasında kemik iliğindeki retikülosit ve kırmızı hücre öncülerinin sayısında azalma ile birlikte hemoglobin düzeyinde ani düşüş yaşanır. Bu dönemde kırmızı hücre üretimi olmaz ve hemoliz devam eder, bu da anemi şiddetini artırır. Bu ataklar birkaç gün sürer. Çocuklarda görülen aplastik krizlerin 2/3 ünden Parvovirüs B19 sorumludur. Erişkinlerde ise bu virüse karşı yüksek oranda koruyucu antikorların bulunması nedeniyle, bu yaş grubunda görülen

krizin daha az sebebidir. Aplastik krizin bir başka nedeni ise kemik iliği nekrozudur. Kemik ağrısı, ateş, retikülositopeni ve lökoeritroblastik yanıt ile ortaya çıkar.

b) Hemolitik Kriz: Hemolitik krizin temel özellikleri arasında anemide ani başlangıçlı alevlenme, laktat dehidrogenaz, indirekt bilirubin ve retikülosit düzeyinde artış bulunmaktadır. Kronik olan ve zamanla kötüleşen anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, demir veya folik asit eksikliğine bağlı olabilir. Böbrek yetmezliğinde görülen yetersiz eritropoetin yapımı hemolizin düzelmesini engeller. Bu komplikasyon, rekombinant insan eritropoetinin ve/veya hidroksiüre kullanılarak tedavi edilebilir. Folik asit depoları kronik hemoliz ile tükenir ve megaloblastik anemiye neden olabilir. İdrar yolundan demir kaybı ve beslenme yetersizliği bu hastalarda demir eksikliğine neden olabilir. Fakat hemolize bağlı olarak yükselen serum demir seviyesi nedeniyle demir eksikliği tanısı konması zorlaşabilir. Teşhis daha çok yükselmiş serum transferin düzeyi ve düşük serum ferritin düzeyinin tespiti ile konur (8).

c) Vazo-oklüziv Kriz: Vazo-oklüziv kriz yenidoğan evresinden sonra en sık izlenen komplikasyondur, ağrılı krizler ile kendini gösterir. Hastaların yaklaşık 1/3` ü hayatı boyunca fazla sayıda ağrı yaşamaz, 1/3` ü yılda 2-6 kez, geri kalan 1/3` ü ise yılda 6` dan fazla ağrı nedeniyle hastaneye yatışı yapılmaktadır. 20 yaşından sonra ölüm oranının artışı ağrılı atakların sıklığının fazla olması ile ilişkilidir. Ağrılı ataklarda başlatıcı etkenler; dehidratasyon, infeksiyon, soğuğa maruz kalma, stres, menstruasyon ve alkol alımı olabilir. Başlatıcı nedenin %80` inden enfeksiyonlar sorumludur. Oraklaşma küçük damarlarda tıkanmaya neden olur, sonuçta yumuşak doku ve iç organ nekrozları gelişir. Bu nekrozlar kendisini yaygın kas, kemik ve eklem ağrıları ile gösterir. Bu ağrılar vücudun herhangi bir bölgesinde izlenmekle birlikte daha çok göğüs bölgesi, sırt, karın bölgesi ve ekstremitelerde sık olarak izlenir. Ağrı bazen çok hafif düzeyde olabilir. Ağrılı krizlere eklemelerde şişlik, ateş, hassasiyet, hipertansiyon, takipne, bulantı ve kusma gibi bulgular eşlik edebilir. Ağrılı kriz esnasında periferik yaymada oraklaşmış hücre miktarında artma, C reaktif protein, α 1-glikoprotein, transferin gibi akut faz reaktanlarının düzeyinde artış, serum IL-1, IL-6, IL-8, LDH, Substans-P, TNF- α gibi sitokinlerin düzeyinde artış ve serum vizkozitesinde azalma ile kendini gösterir. Yılda üç veya daha fazla sayıda hastaneye

yatışın olması tekrarlayıcı krizlerin olması etkilenimin fazla olduğunu gösterir ve yaşam süresini kısaltır (3, 9, 35).

2.1.4.2. Hematolojik Olmayan Bulgular

a) Kemik ve Eklemler Üzerine Etkileri: Orak hücre krizi esnasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle bu hassasiyet dışında muayene bulgusu izlenmez fakat ısı artışı, kırmızılık ve şişlik olması osteomyelit veya sellülit gibi enfeksiyonları düşündürür. Kalçada ağrının olması ve hareket zorluğu femur başı nekrozunun belirtisi olabilir. Kemikte görülen nekroz osteomyelit benzeri bulgularla kendini gösterebilir. Ayrıca vertebralarda baskı kırılmalarına sebep olabilir. Vertebra grafisinde izlenen balık ağzı anomalisi orak hücre hastalığında karakteristiktir (36). Çocukluk döneminde hastalığın ilk belirtilerinden biri daktilitistir. Bu durum, periost inflamasyonuna bağlı kemik iliği nekrozu ile oluşmaktadır. El ve ayakta kızarıklık, şişlikler ve ısı artışı izlenir. Kemik nekrozları direk grafide izlenmeyebilir. Tespiti için en iyi yöntem Manyetik Rezonans (MRI) incelemesidir (3, 8).

b) Büyüme Geriliği: Büyüme geriliği daha çok vücut ağırlığını etkiler. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı açısından belirgin bir fark yoktur. Erişkin döneminde boy genellikle normaldir fakat kilo normal seviyenin altında seyreder (8).

c) Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri: Hastaların %30' unda priapizm gelişir. %50 oranında tekrarlama riski vardır. Priapizmde oraklaşan hücreler corpus cavernosumu tıkar, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur (2, 15). Böbreklerde vazo-oklüziv olaylar siktir fakat nadiren belirti verirler. Böbrek medullasında nekroz, kostovertebral açı hassasiyeti ve yan ağrısı ile belirti verir. Böbrekte vasa rectanın tıkanması medullaya olan kan akımını zorlaştırır ve renal tübüler asidozise neden olur. Medullaya olan kan akımı zorlaştığında papiller nekroz izlenir. Makroskopik veya mikroskopik hematüriye neden olur ve bu da böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasına yol açar. Çocukluk döneminde en erken belirti hipostenüridir (23). Orak hücre hastalığı veya taşıyıcısı olan ve hematüri

izlenen hastalarda ultrasonografi (USG) veya MR ile ileri tetkikler yapılarak yaşamı tehdit edebilecek nedenler dışlanmalıdır.

d) Karaciğer ve Dalak Etkilenimi: Ani dalak sekestrasyonu çocukluk döneminde daha sık izlenir. En belirgin özelliği aneminin ani olarak derinleşmesi, retikülositoz, büyük ve hassas dalak ve nadiren hipovolemi bulgularıdır. Oraklaşan hücreler dalaktaki kan dolaşımını tıkaması sonucu hemoglobin yoğunluğunda azalma ve ani dalak büyümesi ile kendini gösterir ve bu durum hayatı tehdit edebilir. Hipotansiyon, taşikardi, halsizlik, solukluk ve karında dolgunluk görülür. Ayrıca dalakta trombositler de yıkılabilir ve bu nedenlerle orta derecede trombositopeni izlenebilir. Çocukluk dönemi boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar sonucu dalak işlevinin azalmasına neden olur. Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin infeksiyonuna yatkınlık artar. Yaşamın ilk 18-36 ayında dalak nekrozları sık oluşur. Bu sebeple aşılama, profilaktik penisilin uygulaması ve izlenen ilk ataktan sonra dalağın alınması önerilir (2, 8, 10).

Orak hücre hastalarının %30-70'inde uzun dönemde hemolize bağlı safra kesesi taşlarının oluşması nedeniyle safra yolu hastalıkları sık izlenir.

Hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hepatomegali vardır. Bunun sebepleri, sık kan verilmesine bağlı demir yükünün artması ve oraklaşmış hücrelerin karaciğerde birikmesidir. Artan demir yükü karaciğerde sentrilobüler parankim atrofisi, hemosideroz, periportal fibrozis ve sonuç olarak siroz oluşumuna neden olabilir. Bu hastalarda sık yapılan transfüzyon komplikasyonu olarak Hepatit C infeksiyonu yüksek oranda görülebilir (8).

Devamlı ve yaygın karın ağrısı sık izlenen şikayetlerden biridir. Karın ağrısının orak hücrede izlenen ağrılı kriz ile kolesistit ve apandisit gibi karın içi olaylardan ayrımı güç olabilir. Hastalardan ağrının önceki ataklara benzerlik gösterip göstermediği veya farklı olduğunun sorgulanması ile ayırım yapılabilir. Tipik vazoklüziv atak izlenen hastaların karın muayenesinde rebound hassasiyet benzeri peritonit bulgularının olmaması gerekmektedir. Muayenede bu bulgular akut batına neden olan diğer hastalıklardan ayrımında çok önemlidir (37).

e) Kalp ve Akciğer Üzerine Etkileri: Orak hücre hastalığına spesifik bir kardiyomiyopati yoktur. Fakat bu hastalarda kardiyak durum mutlaka değerlendirilmelidir. Çocukluk döneminden itibaren kronik anemiye bağlı kalp atım hacminde artış, kalp boyutunda veya odacıklarında büyüme başlar. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinde azalmaya ve kardiyak kapasitede izlenen azalmaya rağmen kalp yetmezliği bulguları çoğu zaman görülmez. Fakat kan hacminde aşırı yüklenme, hipertansiyon veya aneminin derinleşmesi gibi durumlardan dolayı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Hastalara sıvı tedavisi yapılırken bu riskten dolayı dikkatli olunmalıdır. Ayrıca bu hastalarda kalp damar hastalığı olmadan kalp damarları oraklaşan hücreler tarafından tıkanması nedeniyle kalp krizi izlenebilir (3).

Akciğer damarlarında oluşan vazo-oklüzyon neticesinde akut göğüs sendromu gelişir. Orak hücre hastalarının yaklaşık % 30` unda akut göğüs sendromu görülür ve erişkin yaşta hastalığa bağlı ölümlerin % 15` inin nedenidir. Plöretik tipte göğüs ağrısı, lökositoz, ateş, akciğerde yeni ortaya çıkan infiltrasyon, dispne, takipne ve öksürük akut göğüs sendromun da görülen başlıca belirtilerdir. Bu sendromun akciğer embolisinden veya pnömoniden ayrımı çok zor olabilir. Akciğer fonksiyonları ağır olgularda hızlı bir şekilde bozulur ve ciddi hipoksemi ie solunum yetmezliği izlenebilir. Akciğerdeki infiltrasyonlar göğüs grafisi ile ancak iki gün sonra izlenir. Kesin tanı için anjiyografi ile akciğer damarlarındaki tıkanmanın gösterilmesi gerekir. Akut göğüs sendromu tanısı alan hastaların hastaneye yatırılması şarttır. Tekrarlayan subakut veya akut pulmoner krizler sonucunda pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale görülebilir (2, 15, 16).

f) Nörolojik Sisteme Etkileri: Orak hücre hastalarının yaklaşık % 15 – 25` inde nörolojik komplikasyon görülür. Çocukluk döneminde serebral nekroz, erişkin dönemde serebral kanama daha sık izlenir. Diğer komplikasyonlar arasında konvülziyon, geçici iskemik atak, parestezi, baş ağrısı, menenjit, işitme kaybı, denge bozukluğu ve subaraknoid kanama sayılabilir (3, 10, 15).

g) Göz Etkilenimi: Göz komplikasyonları arasında retinal ayrılma, retinada nekroz, vitröz kanama, proliferatif retinopati sayılabilir. Bu sebeplerden dolayı yıllık retinal muayene bu hastaların rutin sağlık bakımının bir parçasıdır. Retinopati tanısında en

etkili yöntem floresan anjiyografidir (10). Ani görme kaybı ile kendini gösteren santral retinal arter oklüzyonu acil bir durumdur ve hızlı bir şekilde değerlendirilip acil transfüzyon yapılmalıdır.

h) Bacak Ülserleri: Daha çok travmaya bağlı oluşan bacak ülserleri malleolusun iç veya dış tarafında, genellikle her iki tarafta oluşur. Bacakta izlenen bu ülserler iyileşmeye dirençlidir ve ayrıca dokuda enfeksiyonun ilerlemesi sonucu tetanoz ve osteomyelit gibi sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Bacak ülserleri 10 yaşından önce çok nadir görülür. Tekrarlayan oraklaşma atakları bu ülserlerin gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunur. Bacak ülserlerinin iyileşmesi için haftalar gerekebilir (2, 10, 15).

ı) Enfeksiyonlar: Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar hastaların temel hasarlanma ve ölüm nedenidir. Çocukluk döneminde dalak fonksiyonlarının kaybolması hastalarda Streptococcus pnömonia ve Hemophilus influenza gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonuna yatkınlığı artırır ve bu hastalarda en önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı menenjit ve sepsistir. Çocuklarda menenjit ve sepsisin en sık nedeni S. pnömonia`dır. Bu enfeksiyonla birlikte aplastik kriz ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) gelişebilir ve ölüm oranı yaklaşık % 20 – 50`dir.

H. influenza tip b, sepsis ve bakterieminin ikinci sık nedenidir ve ileri yaştaki çocukları etkiler. S. pnömonia`ya göre daha hafif seyreder ancak ağır olgularda ölümcül olabilir.

Daha ileri yaşlarda idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi sıklıkla Escherichia Coli ve diğer gr (-) bakterilere bağlı izlenir.

Sepsis artritleri ve osteomyelitinin en sık nedeni Salmonella typhimurium ve S. pnömonia`dır.

Orak hücre hastalarında sık izlenen enfeksiyon olan pnömonilere en sık Mycoplasma pnömonia neden olur.

Akut vazo-oklüziv krizlerde nedeni açıklanamayan yüksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Enfeksiyonun yerine, yaşa ve etkene göre antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Plasmodium falciparum enfeksiyonu orak hücre hastalarında oraklaşmayı arttıran nedenlerden biridir. Parazit ya dalakta yıkılarak veya oraklaşma sonucu eritrosit içinde öldürülerek uzaklaştırılır. Bu nedenle dalağı olmayan orak hücre hastalarında P. falciparum enfeksiyonuna bağlı gelişen malarya çok ağır veya ölümcül seyredebilir (3, 8).

Hamilelik: Orak hücre hastalarında en önemli risk faktörlerinin biri de hamileliktir. Hamilelikte sık tekrarlayan oraklaşma atakları plesentadaki kan dolaşımını bozabilir ve bu da kendiliğinden düşük, düşük doğum ağırlığı, fetusta büyüme geriliği ve uterus içi fetus ölümüne neden olabilir. Annede ise enfeksiyon görülme sıklığı ve ağırlı kriz sayısı artabilir, mevcut anemi daha da derinleşebilir (36).

Tablo 1 . OHA`ya bağlı kronik organ harabiyetinin başlama yaşı, dağılımı ve görülme sıklığı (11).

Kronik organ	Ortalama başlama yaşı (yıl)	Dağılım	Görülme sıklığı (%)
SVO (serebro vasküler olay)	13,1	0,6-4,71	8,8
Kronik akciğer hastalığı	24,2	6-43,3	4,2
Renal harabiyet	25,1	12,8-62,9	4,1
Osteonekroz	23,1	1,3-60,9	9,4
Bacak ülseri	24,5	4,0-52,5	10,2
Retinopati	25,8	8,9-65,3	5,6
Priapizm	22,3	6,2-47,9	6,7

2.1.5. Tanı

Hastanın öyküsünde geldiği yöre, ırk, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç dönemi ve tetikleyen etkenler değerlendirilir. Fizik muayenede sarılık, solukluk, enfeksiyon bulguları, splenomegali, iskelet ve organ sistemindeki şekil bozuklukları özellikle değerlendirilmelidir.

Bebeklik çağında Hb S oranı artıp Hb F oranı düştükçe orak hücre hastalığı bulguları ortaya çıkmaya başlar. Periferik yaymada henüz 3. ayın sonunda ISCs hücreleri belirmeye başlar ve dördüncü ayda ise hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu

dönemde yapılan çözünürlük testi, hemoglobin elektroforezi ve periferik yayma tanı koymada yardımcı olur.

İleri yaşlardaki çocuklar ve yetişkinlerde asıl amaç taşıyıcı veya hasta olanların ayrılmasıdır. Oraklaşma testi (diğer adıyla çözünürlük testi, quick testi veya metabisülfid testi) ile Hb S olduğu gösterilebilir. Ancak bu test ile HbAS, HbSS, HbSC ve HbS-beta talasemi ayırt edilemez. Bundan dolayı tanı için hemoglobin elektroforezi gereklidir.

Periferik yayma oraklaşmış hücrelerin görülmesine imkan verdiği için tanıda değerlidir. Orak hücre hastalarının periferik kan yayma bulguları farklılık gösterir; yaymada orak hücrelerin yanı sıra hedef hücreleri, polikromazi, artmış demir yüküne bağlı siderositler, mikrositoz ve dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly cisimcikleri izlenebilir. Eritrositler anemi ve talasemi eşlik etmedikçe normokromdur. Orak hücre taşıyıcılarında ise mikrositoz ve anemi yoktur ve ISCs hücreleri görülmez.

Doğum Öncesi Tanı: Günümüzde orak hücre hastalığı için mevcut tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle doğum öncesi tanı önem kazanmıştır. DNA bazlı testlerin gelişmesiyle hamileliğin ilk üç ayında amniyosentez ile fetal DNA testleri yapılmaya başlanmıştır. Hamileliğin 8-10. haftalarında koryonik villuslardan alınan örneklerle fetal DNA çalışmaları yapılarak tanı konmaktadır.

Laboratuvar Bulguları: Orak hücre hastalığında izlenen hemolitik anemi hematokrit, hemoglobin ve eritrosit seviyesinde hafif ve orta düzeye kadar düşmeye neden olur. Bazal hemoglobin düzeyi 6-9 gr/dl iken retikülosit oranı % 3-15 arasındadır. Trombosit ve beyaz küre sayısı genellikle artmıştır. Biyokimyasal değişkenlerden LDH ve IB düzeyleri kronik hemoliz sonucunda hafif oranda artmış, haptoglobulin düzeyi ise düşmüştür (2, 3, 15).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda romatoid artrit, lösemi, romatizmal ateş düşünülmelidir. Mikrositoz varsa alfa veya beta talasemi ve demir eksikliği düşünülmelidir (3).

2.1.7 Orak Hücre Hastalığında Önleyici Tedbirler

Orak hücre hastalığının önlenmesinde genetik danışmanlık önemlidir. Anne ve babanın her ikisi de orak hücre hastası ise çocukların homozigot SS olma olasılığı % 25`tir. Hastalığın doğum öncesi tanısı gebeliğin ilk üç ayında yapılan koryonik villuslarından alınan fetal hücrelerde genetik değişikliğin tespit edilmesi ile mümkündür. Fetusun homozigot SS olduğu tespit edilirse ailenin isteği doğrultusunda gebelik sonlandırılabilir. İlave koruyucu önlemler arasında dalağı olmayan hastalarda invaziv girişimler yapılacaksa uygun profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanması, retinopati yönünden düzenli göz muayenesi, çocukluk döneminde H. İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonuna karşı aşılama, sıcak, soğuk ve aşırı egzersizden kaçınmadır (2, 34).

2.1.8 Tedavi

Orak hücre anemili hastaların takibi düzenli olarak yapılmalıdır. Hastalığın stabil döneminde hemoglobin, beyaz küre sayısı, retikülosit, trombosit sayısı gibi temel laboratuvar bulguları ile fizik muayene bulgularının bilinmesi hastalık döneminde tanının hızla konup tedavinin erken dönemde başlamasını sağlamaktadır. Hastaların ve ailelerin özellikle ağırlı ataklar konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatış oranını azaltacaktır (1, 38, 39). Gelecekte tekrar çocuk sahibi olmayı isteyen ailelere genetik danışmanlık hizmetinin verilmesi hastalığın önlenmesi açısından önemlidir.

Bütün hastalara Haemophilus influenza, pnömokok, Hepatit B aşılı yapılmalıdır. Beş yaşın altındaki çocuklara ise penisilin profilaksisi verilmelidir. Her ne kadar dengeli ve yeterli beslenen hastaların genellikle ihtiyacı olmasada, folik asit yetmezliğinin önüne geçmek için günlük 1 mg. Folik asit verilmesi önerilmektedir (1, 40, 41).

Orak hücre hastalığına neden olan mutasyon yaklaşık 45 yıl önce tanımlanmıştır. Günümüzde orak hücre anemisi hastalığının tedavisi oraklaşmanın önlenmesi prensibine dayanmaktadır. Hidroksiüre, transfüzyon ve kök hücre

transplantasyonu tedavinin ana hatlarını meydana getirmektedir. Hastalığın kesin tedavisinin gelecekte globulin genlerine müdahale edilmesine olanak sağlayacak gen tedavisi ile ancak mümkün olması beklenmektedir.

Transfüzyon Tedavisi

Kan transfüzyonu yıllarca tedavinin çok önemli bir parçasını oluşturmuştur. Akut sekestrasyon krizi veya aplastik kriz sırasında akut olarak, kronik böbrek yetmezliği sonucu kronik olarak düşen hemoglobin seviyesini normale getirmek hayat kurtarıcıdır. Orak hücre anemili hastalarda kan transfüzyonunun endikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

1. Akut alevlenen anemi
 - Aplastik kriz
 - Hepatik, splenik, pulmoner sekestrasyon
2. Ağır vazo-oklüziv kriz veya akut organ disfonksiyonu
 - İnme veya geçici iskemik atak
 - Akut göğüs sendromu
 - Tedaviye yanıtız priapizm
 - Akut multiorgan yetmezliği sendromu
3. Yüksek riskli girişimler
 - Anjiyografi
 - Genel anestezi
4. Kronik transfüzyon programı
 - Tekrarlayan akut göğüs sendromu
 - İnme
 - Çok şiddetli tekrarlayan ağrı
 - Kontrol edilemeyen bacak ülseri
 - Kronik organ yetmezliği
 - Seçilmiş gebelikler

Kardiyovasküler yetmezliğe sebep olacak kadar ağır anemi gelişmesi ve akut hemoglobin düşmesi durumunda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu endikasyonu vardır. Eritrosit süspansiyonu verilmesi oksijen taşıma kapasitesini arttırarak kardiyovasküler kollaps gelişmesini ve konjestif kalp yetmezliği gelişmesini önlemektedir. Fakat hemoglobin düzeyi normale yakınsa orak hücre sayısının azaltmadan hemoglobin yükseltmek hiperviskoziteye yol açmaktadır. Hiperviskoziteye bağlı olarak vazo-oklüzyon ve doku hasarı artmaktadır (42). Basit transfüzyon yapılmasının yararı olmadığı durumlarda Hb S oranının % 30` un altına düşülmesinin amaçlandığı parsiyel kan değişimi yapılmalıdır.

Kronik kan transfüzyon tedavisinin temel amacı eritropoezi etkili şekilde baskılamak ve her transfüzyonda Hb S seviyesinin % 30` un altında kalmasını sağlamaktır. Bu tedavi ile orak hücre anemisine bağlı vazo-oklüziv kriz, inme gibi komplikasyonların insidansına neden olmaktadır (43).

Kan transfüzyonlarına bağlı transfüzyonel hemosiderozis, viral enfeksiyonlar ve minör eritrosit antijenlerine karşı alloimmunizasyon görülebileceği akılda tutulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Kök Hücre Transplantasyonu

Başarılı bir allojenik kök hücre transplantasyonu orak hücre anemisi hastalığı için hematolojik olarak tam iyileşme sağlamaktadır. Fransa ve Belçika` da kronik organ hasarı (splenik disfonksiyon dışında) izlenmeyen 42 orak hücre anemisi hastasına HLA uygun kardeşlerden kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve 36 tanesinde başarı sağlanmıştır. Belirgin kronik organ hasarı olmayan çocuklarda HLA uygun kardeşlerden yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu yüksek oranda başarı sağlamaktadır (43).

Hidroksiüre

Hb F seviyesinin yüksek olması orak hücre anemisinde koruyucu etkiye sahiptir. Hb F, Hb S` in polimerizasyonunu in-vitro ortamda inhibe etmektedir (44). Hb F seviyesi yüksek olan hastalarda orak hücre anemisinin kronik olarak daha hafif seyrettiği izlenmiştir. Hidroksiüre içeren birçok kemoterapötik ilaç in-vivo Hb F seviyesini arttırmaktadır. Hidroksiüre oral şekilde kullanılabilen ve Hb F ve total hemoglobin düzeylerini arttırdığı dozlarla ciddi toksitesi olmayan bir ilaçtır (43). Hidroksiüre kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre vazo-oklüziv ağrı, kan transfüzyonu insidansında anlamlı ölçüde azalma ve akut göğüs sendromu görülme oranında azalma izlenmektedir (44, 45). Hidroksiüre kullanan hastalar yakından takip edilmelidir. Çünkü hidroksiürenin uzun dönemde oluşturduğu teratojenik, karsinojenetik ve büyüme – gelişme üzerine etkileri konusunda henüz yeterli bilgi yoktur.

2.2 Orak Hücre Anemisi ve Pulmoner Fonksiyonlar

2.2.1 Orak Hücre Anemisinin Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri

Orak hücre anemili hastalarda en sık rastlanan komplikasyon vazo-oklüziv krizdir, hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni olup ve ölümler en sık sonuçlanan komplikasyondur. Ölüme neden olan pulmoner komplikasyonlar; orak hücre anemisinin sebep olduğu kronik akciğer hastalığı ve akut göğüs sendromudur. Koroner arter hastalığı olmaksızın miyokard infarktüsü veya pulmoner hipoksi sebebiyle ani ölüm riski bulunmaktadır (8).

Patofizyoloji

Anormal beta zincir değişiklikleri hemoglobin striktüründe değişiklikle birlikte oluşan deoksi-Hb S patofizyolojiden sorumludur. Oraklaşan eritrositlerle

birlikte deoksi formasyonu miktarı artar. Asit pH, azalmış oksijen basıncı, dehidratasyon, sıcaklık ve intrasellüler Hb S konsantrasyonunun artması eritrosit oraklaşmasını arttırmaktadır (46).

Bunun dışında Hb S` in oksijen radikalleri ile metHb S` e dönüşmesi olayı geri dönüşümsüz hale getirir. Orak hücreler içinde antioksidan konsantrasyonu azdır ve eritrositler tarafından hücre içinde glutasyon konsantrasyonları ve antioksidan katalaz azalması bu duruma yol açar (47). Bu durum oraklaşan eritrosit hücre membranının oksidan strese maruz kalmasına yol açar. Bu mekanizma oto-oksidasyon olarak ta tarif edilmektedir.

Akciğeri oksidan stresten koruyan normal eritrosit içinde bulunan antioksidan mekanizmanın doğal olarak işlemesidir. Orak hücrelerde azalmış glutasyon nedeniyle orak hücre hastalarının akciğerleri oksidatif şekilde hasarlanma riski taşımaktadır (48).

Oraklaşmış eritrositlerden salınan vazküler hücre adezyon molekülleri (VCAM) vazo-oklüziv kriz esnasında aktif rol oynar (49). VCAM gibi moleküllerin sentezini sağlayan proinflamatuvar sitokinler; TNF alfa, IL-1 ve IL-4` tür (50-52). Bunların dışında endotel ve eritrosit arasında ilişkiyi kurup adezyonu sağlayan von Willebrand faktör (vWF) multimerleri, fibrinojen, fibronektin ve trombospondin (TSP) gibi makromoleküller proinflamatuvar ajanlarla birlikte reaksiyona neden olur (50, 53). Oraklaşmış eritrositin endotele adezyonu endotelde hasar oluşumunu başlatır. Bu hasarlanma adeze olan orak hücre sayısı ile yakından ilişkilidir. Etkilenmiş endotelde ödem, nükleus kaybı ve mikroflamentlerde artış izlenir. Bu duruma kollajen, subendotelyal düz kas hücrelerinin ve fibroblast artışı eşlik eder. Adezyonla birlikte görülen oksidan mekanizma olayın şiddetini artırır.

Orak hücre anemili hastalarda Protein S – Protein C gibi antikoagülan moleküllerin kanda ölçülen düzeyleri azalmıştır (54, 55). Bu hastalarda antitrombin-trombin komplekslerinin miktarı artmıştır. Ayrıca D-dimer seviyesi artmıştır (56, 57). Görülen bu hiperkoagülan durum vasküler obstrüksiyon ve pıhtı oluşumunu artırır. Vasküler obstrüksiyonla beraber meydana gelen endotel hasarı ve oksidasyon akciğer hasarlanmasının temel fizyopatolojisini oluşturur (58).

2.2.2 Orak Hücre Anemisi ve Pulmoner Hastalıklar

Orak hücre anemili hastalarda asıl organ tutulumu akciğerlerdir. Bu tutulum akut ve kronik olmak üzere iki şekilde izlenir (59, 60). Tüm orak hücre anemisi hastalarının hemen hemen % 20'si pulmoner komplikasyonlar sonucu kaybedilmektedir. Bu nedenden dolayı erken dönemde yapılacak çalışmalarda hastaların kronik tabloya girmeden tespiti yapılabilir (60-62).

Pulmoner değişkenler 5 grupta incelenebilir (60);

- 1- Artmış havayolu reaktivitesi
- 2- Tromboembolizm
- 3- Nokturnal oksihemoglobin desaturasyonu
- 4- Akut göğüs sendromu
- 5- Orak hücre kronik akciğer hastalığı

Tablo 2 .Orak Hücre Akciğer Hastalığında Klinik Progresyon(59)

Klinik Parametreler	Progresyon	
	Hafif	Şiddetli
Göğüs ağrısı	Yok/Sınırlı	Şiddetli persistan
Akciğer grafisi	Normal/Hafif vaskularite artışı	Şiddetli pulmoner fibrozis artmış interstisyel tutulum
Kan gazı	Normal	Hipoksemi
SFT	Hafif restriktif patern	Şiddetli restriktif patern azalmış difüzyon kapasitesi
Pulmoner arter basıncı	Normal	Genelde artmış
EKG/EKO	Sol ventrikül hakimiyeti	Şiddetli sağ ventrikül ve sağ atrium hipertrofisi

Tablo 2 'de görüldüğü gibi özellikle restriktif patern dikkat çekmektedir (59).

Artmış Havayolu Reaktivitesi

Havayolu hiperaktivitesi orak hücre anemili gençlerde sıklıkla anormal pulmoner fonksiyon testlerine neden olur. Hastaların % 35-37` sinde obstrüktif patern izlenir. Akut göğüs sendromu ve kronik akciğer hastalığı ile ilişkisi net değildir (62, 63).

Temel patoloji alt havayollarında geçici olarak izlenen obstrüksiyonla karakterize inhaler ajanlara yeterince yanıt veren klinik bir durumdur. Daha çok soğuk hava değişimlerinde reaktif havayolu hastalığı mevcut olan çocukların % 83` ünde tespit edilebilir (64). Hastalar soğuk hava inhalasyonu veya egzersiz sonrası stimüle edilip tespit edilebilir. Bunun dışında metakolin veya histamin gibi doğal inhaler kimyasal uyarılarla bu hastalar tespit edilebilir (63).

Nokturnal Oksihemoglobin Desatürasyonu

Çocuk ve adolesanda % 40 prevalansı bulunmakla birlikte neden olan mekanizmalar obstrüktif uyku apnesi, oksihemoglobin afinitesindeki anormallikler ve intrinsik akciğer hastalığıdır (65, 66). Yapılan bazı çalışmalarda nokturnal oksihemoglobin desaturasyonu ile ağırlı krizler arasında ilişki bulunmuştur (67).

Amerikan Toraks Derneği`nin tanı kriterleri arasında orak hücre anemili hastalarda polisomnografi ile tanı konulmuş obstrüktif uyku sendromlu hastalar vazo-oklüziv krizlerle yakın ilişkili bulunmuştur (68, 69). Uyku esnasında tespit edilen nokturnal hipokseminin gün içinde de etkili olduğu izlenmiştir (70, 71).

Tromboembolizm

Orak hücre anemili hastalarda hiperkoagabilite beklenmektedir. Orak hücre anemili hastalarda VCAM gibi adezyon moleküllerinin sentezini sağlayan mekanizma orak hücrelerin endotelle girdiği reaksiyon olup, TNF alfa, IL-1 ve IL-4 benzeri inflamatuvar sitokinlerde salınmaktadır (72, 73). Endotel ve eritrosit

arasındaki bu ilişki vWF multimerleri, fibrinojen, trombospondin ve fibronektin ile daha belirgin hale gelir. β -3 integrin GPIIa/IIIa ile adezyona uğrayan oraklaşmış eritrosit vWF multimerlerinin oluşmasını sağlar. Oluşan eritrosit, vitronektin resptörü (VNR), vWF kompleksi ile vasküler endotele bağlanır. Meydana gelen bu kompleks bağlantı diğer adezyon moleküllerinin eklenmesi ile daha belirgin hale gelir ve tromboembolizm pulmoner hipoksi gelişiminde temel yapıyı oluşturur (72).

Bunun yanında orak hücrenin endotele direk verdiği hasarlanma sonucu endotelde şişme, fibroblast, subendotelyal düz kas hücresi ve kollajen artışı da tromboembolizme katkıda bulunur.

Orak hücre anemili hastalarda Protein-C ve Protein-S benzeri antikoagülan moleküllerin seviyesi düşüktür. Faktör-VII ve Faktör-VIII seviyesi artmıştır. Trombin- antitrombin (TAT) kompleksleri orak hücre anemili hastalarda artmıştır (73, 74). Diğer adezyon moleküllerinin yanında oluşan TAT kompleksleri vasküler obstrüksiyona neden olur. Majör olarak orak hücre anemili hastalarda inmenin en sık sebebi olmakla birlikte, artmış Hb değerleri ile vazo-oklüziv kriz ve akut göğüs sendromu gelişebilir.

Akut Göğüs Sendromu (AGS)

AGS; göğüs radyografisinde yeni bir infiltrasyonun eşlik ettiği ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve takipne gibi respiratuar semptomların bir arada bulunduğu klinik bir durumdur (75, 76). Hastaneye en sık ikinci yatış nedenidir ve ölümlerin % 25` inden sorumludur. Tüm orak hücre anemili hastaların % 15 – 43` ünde görülür (77). Genç Hb SS` li hastalarda % 24.5 oranında görülmektedir. Bilinen risk faktörleri (75);

- Homozigot OHA
- Genç yaş
- Yüksek lökosit sayısı
- Hb F konsantrasyonunun düşük olması
- Hb seviyesinin yüksek olması
- Kemiklerde avasküler nekroz
- Önceki öyküde AGS

Tablo 3. Akut göğüs sendromu nedenleri (76)

Nedenler	%
Bilinmeyen nedenler	45,7
Yağ embolisi	8,8
Klamidya	7,2
Mikoplazma	6,6
Virüs	6,4
Bakteri	4,5
Karışık infeksiyonlar	3,7

Orak hücre anemili hastalarda infeksiyona bağlı AGS riski artmıştır. Kompleman sistemi zayıflığı ve fonksiyonel aspleni risk faktörüdür. AGS` li vakaların 1/3`ünden infeksiyonlar sorumludur (3, 46).

Orak hücre anemili hastalarda nekrotik kemik iliği ve yağ içeriği pulmoner emboli gelişiminde önemlidir. Tipik olarak labaratuarda artmış serbest yağ asidi, fosfolipaz A2 seviyesi ile birlikte trombosit ve Hb sayısının azalışı ve kemik ağrısı ile karakterizedir. Tanıda bronko alveolar lavajda (BAL) lipid yüklü makrofajların izlenmesi gerekir. Erişkinlerde mortalitesi yüksektir (5, 78)

Kemik görüntüleme yöntemleri ile kemik ağrıları ve infarktlarının, pulmoner infiltratlarla arasında yüksek ilişki izlenmiştir. Ağrıya bağlı zorlanmalar ve atelektazi de AGS nedeni olabilir. Benzer şekilde post operatif torasik ve üst abdominal ağrı AGS için predispozisyon oluşturabilir. Narkotik analjeziklerin yüksek dozda kullanılması hipoventilasyona ve buna bağlı AGS` ye neden olabilir (79-81).

Klinik olarak sıklık sırasına göre belirtilen; ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, prodüktif öksürük, hışıltı ve hemoptizi olup lökositoz, hipoksi ve göğüs radyografisinde infiltratlar mevcuttur. Çocukluk döneminde daha çok febril epizotlar mevcut iken, erişkin dönemde vazo-oklüziv belirtiler mevcuttur (74, 76).

AGS Yönetimi

Pulmoner monitorizasyon, optimal ağrı kontrolü, uygun sıvı tedavisi ve spirometri takibini içerir. Hasta radyolojik olarak direk grafi ve kan gazı ile değerlendirilmelidir(82). Hidrasyonun fazla verilmesi ile gelişebilecek pulmoner ödem ve respiratuar sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır (83). NSAİ (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ile kontrol altına alınamayan ağrılarda narkotik ajanlar kullanılabilir (84). Hipoksiye bağlı çoklu organ yetmezliğini önlemek için oksijen desteği gerekebilir (83). Arteriyel kan gazı örnekleri ve pals oksimetre karşılaştırılarak hipoksi düzeyi kontrol edilebilir (85-87).

Mikoplazma ve Klamidyâ`yı içerecek spektruma sahip makrolit ve kinolon grubu antibiyotikler seçilmelidir. Tüm orak hücreli anemili hastalar H.İnfluenza açısından penisilin profilaksisi yapılmalıdır. Bronkodilatör tedavi havayolu obstrüksiyonu mevcut olan hastalara önerilmelidir (74). Bronkoskopi tekrarlayan AGS vakalarında önerilir (23, 50).

Kısmi kan değişimi ve basit transfüzyon kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırabilir. Transfüzyon endikasyaonları (24, 73, 75, 88, 89);

- Multilober akciğer tutulumu
- Şiddetli hastalık
- Hipokseminin persistan kötüleşmesi
- Kardiyak hastalık hikayesi
- Nöroloji anormallik gelişmesi

Tablo 4. AGS’de Diagnostik Testler ve Laboratuar Monitörizasyonu (74, 76)

1. Kan sayımı ve metabolik profil
2. Kan ve tükürük/trekeal sekresyon kültürü
3. Postero anterior Akciğer Grafisi
4. Seri arteriyel kan gazı ölçümleri
5. Fleksibl bronkoskopi ile alınan BAL

Amaç Hb`nin 11 mg/ dL üstüne çıkarmaktır. Transfüzyona yanıt alınamayan vakalarda mekanik ventilasyon veya ekstra korporeal membran oksijenasyonu denenebilir.

Kortikosteroidler, nitrik oksit (NO) ile birlikte kullanılabilir (90, 91). Vazo-oklüziv ağırlı krizlerde rebund atakları önlenmesi amacı ile de kullanılabilir. Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç ve alveolar – arteriyel gradiyentinin düzeltilmesinde NO inhalasyonu kullanılabilir (92, 93). Hidroksiüre kullanımı ile ilgili bazı yapılan çalışmalarda AGS`li hastalarda transfüzyon ihtiyacını ve hospitalizasyonu azaltmaktadır. Hidroksiüre Hb F oranını arttırarak Hb S yüzdesini azaltır. Tekrarlayan epizotlarda düşünölmelidir (44, 47, 94).

Orak Hücre Kronik Akciğer Hastalığı

Ayrıntılı bir epidemiyolojik çalışma mevcut olmamakla birlikte orak hücre anemili hastaların % 4`ünde görülür. İnfeksiyonlara ve infarktlara bağı gelişen ve akciğerlerde radyolüsen azalma ile karakterize bir klinik durumudur. Pulmoner fonksiyonlarda orta veya ağır derecede azalma gözlenebilir (63, 95, 96).

Radyografik olarak orak hücre anemili hastalarda intersitisyel akciğer hastalığı izlenebilir. Yapılan çalışmalarda orak hücre anemili hastaların % 41`inde multifokal intersitisyel akciğer anormallikleri izlenebilir (63, 95). Bu durum özellikle ince kesitli Toraks BT ile görüntülenebilir. Restriktif akciğer hastalığı, havayolu obstrüksiyonu, hipoksemi ve anormal difüzyon kapasitesi sıklıkla gösterilen pulmoner fonksiyon anormallikleridir (95, 97). Tipik patern ise restriktif tipte solunum fonksiyon defektidir.

Pulmoner hipertansiyon, orak hücre anemisine bağı gelişen sekonder pulmoner hipertansiyondur. Progresif kalp yetmezliği, egzersiz intoleransı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Yapılan retrospektif çalışmalarda % 30- 56 oranında prevelans EKO ile gösterilmiştir. Tanı için ise altın standart sağ kalp kateterizasyonudur (66, 98, 99) .

Patofizyolojide pulmoner vasküler yapılar da progresif obliterasyon rol oynar. Mekanizma tam olarak bilinmese de olası nedenlerinde orak hücrelere bağı

sekestrasyon, tekrarlayan infeksiyonlar ve yağ embolileridir (48,72). Kronik hipoksiye bağlı olarak geri dönüşümsüz vasküler düz kas proliferasyonu ve fibrozis izlenir (73, 100). Ayrıca tekrarlayan tromboembolizm, artmış kan viskozitesi sağ ventrikül volüm artışına ve pulmoner skar gelişimine neden olur (76).

Klinik olarak erken dönemlerde asemptomatik olup, orta ve şiddetli vakalarda dispne, göğüs ağrısı ve hipoksemi eşlik eder. Progresyon izlenen vakalarda sağ kalp yetmezliği ve pulmoner tromboembolizm de ani ölümle sonuçlanabilir (100, 101).

Yönetim

- NO İnhalasyonu ile pulmoner basınç azaltılıp oksijenasyon artırılabilir
- Pulmoner hipertansiyon için prostasiklin ve kalsiyum kanal blokerleri denenebilir
- Hidroksiüre pulmoner vasküler yapıda koruyucu etki sağlar
- Kısmi kan değişimi
- Oksijen desteği
- Kontrendikasyon yoksa antikoagülan tedavi kullanılabilir
- Atrial septostomi
- Tek – çift akciğer veya akciğer – kalp nakli
- Sağ kalp yetmezliği olanlarda diüretik ve digital kullanılabilir

2.2.3. Orak Hücre Anemisinde Anormal Pulmoner Fonksiyonlar

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ve özellikle Amerikan Toraks Derneği bildirisi esas alındığında orak hücre anemili hastalarda pulmoner fonksiyon testlerinin yapılabilmesi için son vazo-oklüziv ataktan en az 4 hafta sonra spirometrik çalışmaların yapılması gerekmektedir (4). Spirometrik ölçümlerle FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, akciğer volümleri (RV ve TLC) ve DLCO (karbonmonoksit difüzyon testi) standart protokol olarak uygulanabilir. DLCO değerlerinin düzeltilmesi için Hb ile değerlerin düzeltilmesi standart protokol içinde yer almalıdır. Hastalar değerlendirilirken yaş, boy ölçümleri ve cinsiyet dikkate alınmalıdır (102, 103).

Hastalarda ayrıca biyokimyasal parametrelerde konfirme edilebilmektedir. LDH, BUN, Cr, Bilurbin, SGPT, SGOT, değerleri ile kıyaslama yapılabilir. Yapılan benzer çalışmalarda karaciğer enzimlerinde artış izlenmiştir (104).

Hastalar pulmoner fonksiyon testlerine göre beş grupta sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma Amerikan Toraks Derneği`nin kriterleri göz önüne alınarak yapılmıştır (105).

- A- Normal: FVC, FEV₁, RV, TLC ve DLCO lmleri normal aralıktadır. (% 80 üzerinde). FEV₁/FVC oranı % 70 üzerindedir.
- B- Obstrüktif: FEV₁/FVC oranı % 80`in altındadır. RV ve TLC lmleri normal veya artmıştır. DLCO değerleri normaldir.
- C- Restriktif: FVC, FEV₁ ve TLC lmleri azalmıştır. FEV₁/FVC oranı normaldir. DLCO belirgin azalmıştır. RV ve TLC azalmıştır.
- D- Miks obstrüktif/restriktif: FEV₁/FVC oranı azalmıştır. TLC ve RV azalmış ancak DLCO genellikle normaldir.
- E- İzole DLCO düşüklüğü: DLCO değeri düşük, diğer spirometrik ölçümler normaldir.

FEV₁: Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

FVC: Zorlu vital kapasite

FEV₁/FVC: Zorlu ekspiratuar oran

TLC: Maksimum inspirasyondaki akciğer hava hacmi

RV: Maksimum ekspiryum sonunda akciğerlerde kalan hava hacmidir.

DLCO: Akciğer karbonmonoksit difüzyon oranı

IRV: İnspiratuar rezerv hacmi; normal bir inspirasyon sonrasında alınabilen maksimum hava hacmi.

ERV: Ekspiratuar rezerv hacmi; tidal ekspirasyon sonunda zorlu olarak dışarı ıkarılabilinen hava hacmi.

TV: Tidal hacim; normal solunumda tek bir nefesle akciğerlere girip çıkan hava hacmi.

IC: solunum kapasitesi; dinlenme ekspiryum düzeyinden itibaren inspire edilen maksimum hava hacmi.

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite; ekspiratuar veya inspiratuar güç harcamadan rahat bir ekspirasyon sonunda akciğerlerdeki hava hacmi.

VC: Vital kapasite; Zorlu olmayan bir manevra sırasında maksimum inspirasyonla maksimum ekspirasyona kadar çıkan hava hacmidir.

Daha önce yapılan bir çok çalışmada hastalar genelde restriktif patern göstermekle birlikte sırasıyla izole DLCO düşüklüğü ve normal grup izlemektedir (106). Obstrüktif ve miks obstrüktif/restriktif paternler az oranda görülmektedir.

Spirometrik çalışmalar sonucunda hastalar spirometrik ölçümler esas alınarak yukarıda açıklanan beş sınıftan herhangi birine dahil edilebilir (103, 105).

2.2.4. Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Difüzyon dokular içinde ve Fick kanununa dayanılarak açıklanmıştır. Bu kanuna göre gazın bir doku tabakasından transfer hızı doku yüzey alanı ve her iki taraftaki gazın parsiyel basınç farkı ile doğru, dokunun kalınlığı ile ters orantılıdır (107, 108). Kapillere giren eritrosit içinde oksijen basıncı yaklaşık 40 mm Hg ve alveol içinde oksijen basıncı yaklaşık 100 mm Hg` dir. Bu büyük basınç farkı nedeniyle oksijen kana hızlı bir şekilde geçer. Kapillerde katettiği sürenin 1/3`ünde oksijenlenme biter. Şiddetli egzersiz durumunda akciğer kan akımı artış gösterir ve eritrositin kapillerde katettiği zaman 1/3 oranında azalabilir. Oksijenlenme için süre kısalır. Normal bireylerde kapiller sonunda PO₂ değişmezken bariyerde kalınlaşma ile giden hastalıklarda sorun oluşur. CO için akciğerin difüzyon kapasitesi, alveol parsiyel basıncının her bir mm Hg` si için dakikada milimetre olarak transfer olan CO hacmidir. Oksijenin eritrosite eklendiği süre sonunda Hb ile tepkimeye girdiği sürede difüzyonu etkiler. Oksijenin kan-gaz engelinden difüzyon ve oksijenin Hb reaksiyonu sonucu oluşan direnç toplam tüm difüzyon direncini oluşturur. Bu nedenle CO difüzyonu hesaplanırken sadece kan –gaz engeli alanına ve kalınlığına değil, aynı zamanda akciğer kapillerindeki kan volümü ile de ilişkilidir. DLCO hesaplanırken, hastanın Hb miktarı test öncesinde tespit edilip düzeltilmiş DLCO ölçümünün değerlendirilmesi önerilir.

Ölçüm iki şekilde yapılabilir (109, 110);

1. Tek soluk alma metodu
2. Sabit durum metodu

Tek soluk alma metodunda kişi az miktarda CO içeren gaz karışımını tek solukta alır ve on saniyelik bir nefes tutma sırasında alveol gazından CO kaybolma hızı hesaplanır.

Sabit durum metodunda ise % 0.1` lik CO 30 sn. solutulur. Alveol konsantrasyonu hesaplanır. İstirahatte normal değeri 25 ml/dk/mm Hg` dir. Egzersizde bu değer 2-3 katına kadar yükselir.

Sağlam şahısların ve hastaları içeren kontrol gruplarının egzersiz öncesi DLCO değerlerinin belirlenmesi sıkça gözlenen restriktif paternin erken tespitinde yol göstermektedir. Elde edilecek bu bazal difüzyon kapasitesi ayrıca egzersiz ile birlikte değerlendirmeye alınacak solunum fonksiyon testlerinin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır (6, 110, 111).

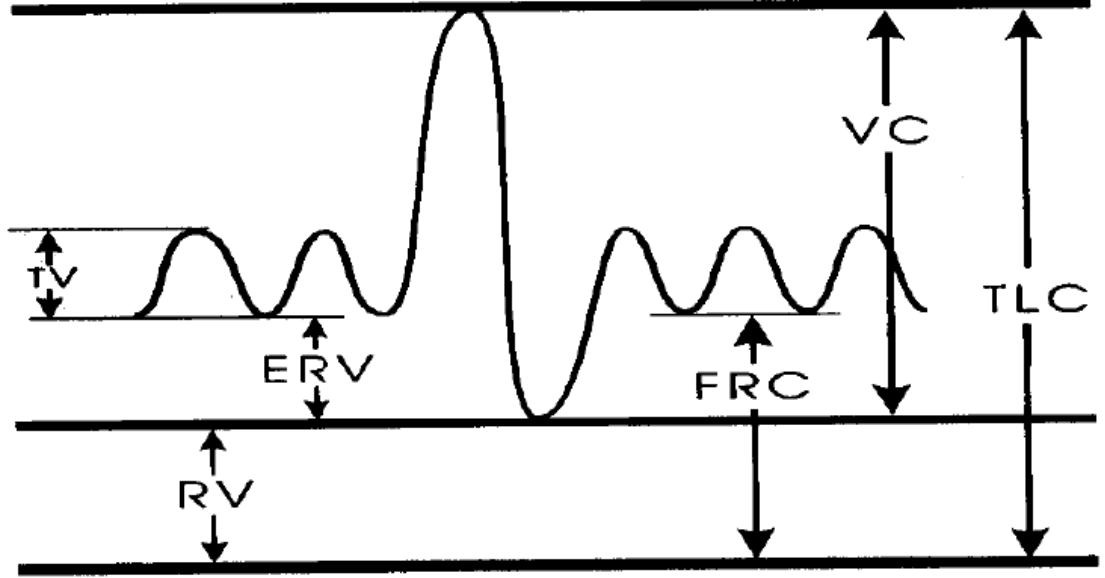
Yapılan çalışmalarda izlenen DLCO değerlerinin Hb ile pozitif bir korelasyon içindeyken yaş ile negatif bir korelasyon göstermektedir. DLCO oranı % 80 altında iken azalmış difüzyon kapasitesi olarak yorumlanır. % 70-80 arası hafif derecede, % 60-70 arası orta, %60 altı değerler ise ağır derece difüzyon kapasitesinin azaldığını gösterir (105).

Amerikan Toraks Derneği` nin verileri esas alındığında % 75 değeri sınır değeri olarak kabul edilmekle birlikte yapılan çalışmalarda da %75 değerinin altındaki ölçümler azalmış karbonmonoksit difüzyon testi olarak yorumlanmıştır (105).

2.2.5. Pulmoner Fonksiyon Testleri

Spirometrik ölçümler, hasta uyumu dikkate alındığında 6 yaş üstünde yapılabilecek dinamik bir işlem olup derin bir inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve üflemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspiryumla ölçülen akciğer hacimleridir. Bu test ile amaç normal akım-volüm ilişkisini, obstrüktif-restriktif

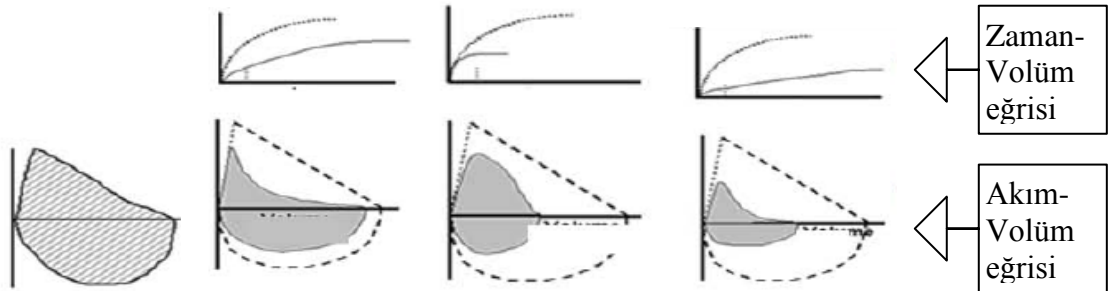
paternin belirlenmesi ve üst solunum yollarında intratorasik, sabit ve ekstratorasik obstrüksiyonun tanınmasıdır (6, 97).



Şekil 2. Dinamik akciğer volümler (97).

Spirometri ile 5 temel ölçüm sağlanmalıdır (112).

- 1- Zorlu vital kapasite (FVC)
- 2- Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁)
- 3- FEV₁/FVC oranı (zorlu ekspiratuar oran, FER)= Tiffeneau İndeksi
- 4- Volüm-zaman eğrisi
- 5- Akım-volüm eğrisi



Normal bstrüksiyon Restriksiyon Obtrüksiyon-restriksiyon

Şekil 3. Akım-volüm ve Zaman-volüm ölçümleri ile anormal pulmoner fonksiyonların gösterilmesi (48)

Obstrüktif Hastalıklar

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
- Astım
- Bronşiektazi
- Kistik fibrozis
- Bronşiolit

Obstrüktif hastalıkların derecesi spirometrik ölçümlerle belirlenebilir (97, 102).

Tablo 5. Obstrüksiyon Şiddetinin Derecelendirilmesi(102)

FEV ₁	Şiddetin evrelemesi
>80	Normal
61-79	Hafif obstrüksiyon
40-60	Orta obstrüksiyon
<40	Şiddetli obstrüksiyon

Restriktif hastalıklar (62, 107)

- Parankimal Nedenler: İdiopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, pnömoni, fibrozis, atelektazi, pnömokonyozis, radyasyon veya ilaca bağlı intersitisyel akciğer hastalıkları
- Nöromusküler Nedenler: Miyastenia gravis, diyafragma paralizisi, musküler distrofi, Guillain-Barre sendromu.
- Göğüs duvarı kaynaklı nedenler: Kifoskolyoz, ankilozan spondilit, obezite

Tablo 6. Restriktif Patern Şiddetinin Evrelemesi (102)

VC (veya FVC)	FEV ₁ /FVC	Şiddetin evrelemesi
>80	Normal	Olası normal
70-80	Normal	Hafif restriksiyon
60-70	Normal	Orta restriksiyon
<60	Normal	Şiddetli restriksiyon

Restriktif patern orak hücre anemili hastaların spirometrik çalışmalarında en sık rastlanan tablo olup TLC ve RV`nin azalması esastır. DLCO testinde difüzyonun azalması belirgindir. FEV₁/FVC oranı çoğunlukla normaldir. İdiopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve astımda hiperinflasyon varlığında, KOAH`lı hastalarda plevral effüzyon varlığında veya pnömonide obstrüktif – restriktif patern birlikte görülebilir (6, 97, 102, 112).

Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları

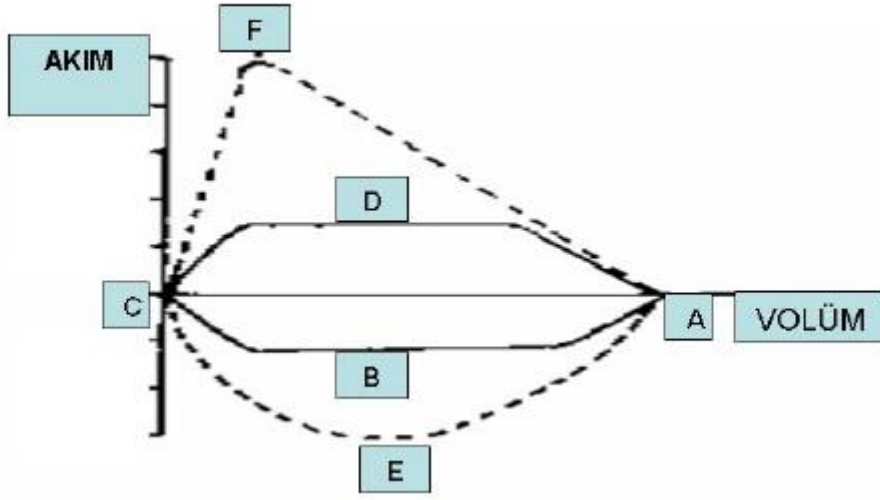
3 tip havayolu obstrüksiyonu vardır.

1- Değişken ekstratorasik obstrüksiyon: İnspirasyon eğrisinde yassılaşıma ve akımlarda azalma (vokal kord paralizisi, neoplazm gibi)

2- Değişken intratorasik obstrüksiyon: Ekspirasyon eğrisinde yassılaşıma ve akımlarda azalma (neoplazm, trakeomalazi gibi)

3- Sabit intra-ekstra torasik obstrüksiyon: İnspirasyon ve ekspirasyon eğrisinde yassılaşıma ve akımlarda azalma (yabancı cisim, trakeal stenoz, neoplazm gibi)

Üst solunum yolu obstrüksiyonlarının derecesi akım-volüm eğrisi ile ölçülebilir. Aşağıda gösterilen şekilde de anlaşıldığı üzere ekstratorasik obstrüksiyonda eğrinin alt yarısı yassılaşıırken, intratorasik obstrüksiyonda eğrinin üst yarısı yassılaşımaktadır. Sabit obstrüksiyonda ise, eğrinin her iki alanında yassılaşıma göstermektedir (112).



Şekil 4. Santral hava yolu obstrüksiyonu tipleri (112, 121)

AEC-CDA: İntratorasik obstrüksiyon

ABC-CFA: Ekstratorasik onstrüksiyon

ABC-CDA: Sabit obstrüksiyon

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğinde Mart 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında başvuran hastalarla yapıldı. Orak hücre anemisi tanısı olan, 18 yaş ve üzerindeki 34 kadın ve 44 erkek olmak üzere toplam 78 hasta çalışmaya alındı. Çalışma “Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” ndan onay alınarak gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu orak hücre veya talasemi dışı hastalıklara bağlı 40 anemi hastası incelendi.

3.2.Orak Hücre Anemili Grup

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğinde orak hücre anemisi tanısıyla izlenen hastalar çalışmaya alındı. Kontrol sırasında hemolitik veya ağırlı krizde olan ve son bir ay içinde hemolitik veya ağırlı kriz öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Spirometreye uyum esas alındığında mental motor retardasyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Sigara kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. 78 hastanın 44'ü erkek , 34'ü bayan olup yaşları 17-38 arasında değişmekteydi.

3.3. Kontrol Grubu

Kontrol grubu çeşitli nedenlerle Hematoloji Polikliğine başvuran, pulmoner sistemi ilgilendiren herhangi bir hastalığı veya yakınması olmayan, orak hücre veya

talasemi hastalığı veya taşıyıcılığı olmayan anemi hastalarından seçildi. Mental motor retardasyonu olmayan ve sigara kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubuna 40 olgu alındı, bunlardan 22'si erkek, 18'i bayan olup yaşları 18-41 arasında değişmekteydi.

3.4. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya alınan hastalara tam kan sayımı yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna fizik muayene yapıldı. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında spirometre ölçümleri ve DLCO testi COSMED Carrello Quark (Seri No: 2012100430) cihazı ile yapıldı, DLCO testi hemoglobin değeri ile düzeltilti. Tüm olgulara incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı.

Olguların tam kan sonuçları alındıktan sonra Göğüs Hastalıkları bölümünde laboratuvar şartlarında boy, kilo, yaş, cinsiyet ve hemoglobin değerleri DLCO cihazına girildi. Olgulara derin inspirasyon ile 10 saniye sürede dilüe edilmiş karbonmonoksit inhale ettirildi. Sonrasında diffüze olan karbonmonoksit yüzdesi hesaplandı. Tüm olguların teste uyum gösterdiği gözlemlendi. Veriler cins, yaş, kilo, boy ve hemoglobin değerine uygun şekilde cihaz tarafından düzeltilip istatistiksel ve grafiksel olarak alındı. Test sonrası olgularda herhangi anormal fiziksel bir bulgu gözlenmedi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde Student-t testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar da normal dağılım gösteren iki değişken arasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada Mart 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında Hematoloji Polikliniğinde takip edilen 78 orak hücre anemili hasta (%66,1) ve kontrol grubu olarak herhangi solunum problemi olmayan orak hücre veya talasemi dışı anemisi olan 40 olgu (%33,9) incelendi.

Çalışma grubu hasta ve kontrol grubu olarak iki grupta değerlendirildi. T-Test istatistiksel yöntemleri kullanılarak verilerin grup ortalamaları elde edildi. Her iki grubun tam kan sayımı, DLCO değerleri, spirometri değerleri , yaş, kilo, boy değerleri karşılaştırıldı.

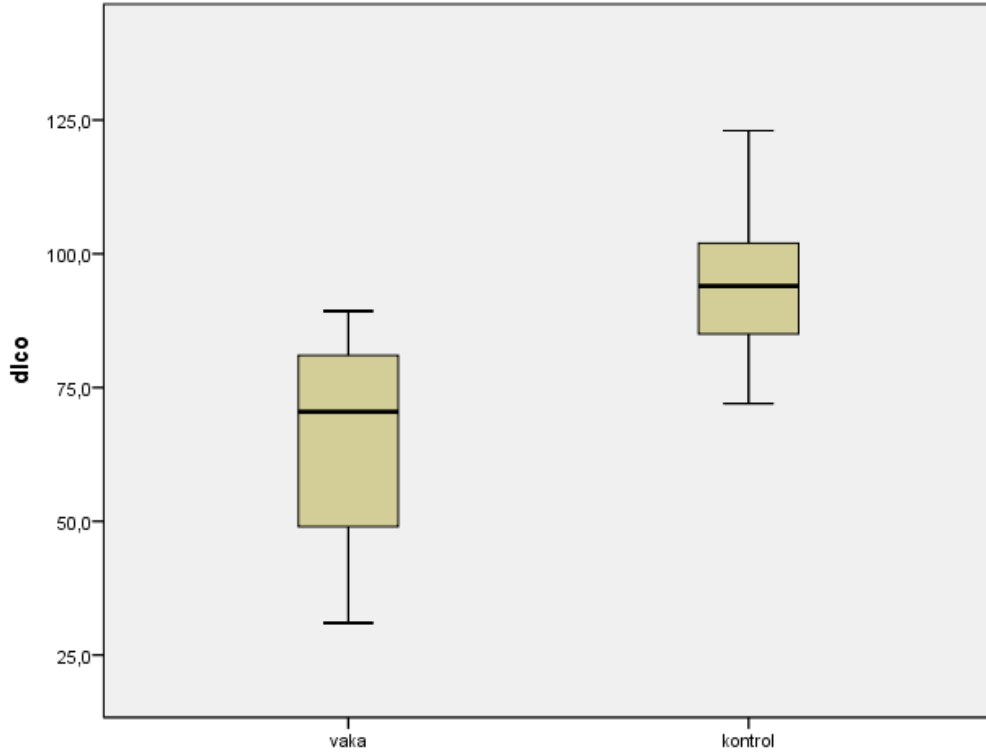
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubu Değişkenleri ve Ortalamaları

Değişkenler	Grup	N	Ortalamalar	Standart Sapma	P değeri
Yaş	Hasta	78	26,40	5,33	P>0,05
	Kontrol	40	28,95	5,80	
Boy	Hasta	78	167,94	8,49	P>0,05
	Kontrol	40	163,23	6,79	
Kilo	Hasta	78	63,15	13,22	P>0,05
	Kontrol	40	69,95	7,88	
WBC	Hasta	78	9352,56	4100,00	P<0,05
	Kontrol	40	8023,00	2240,00	
Hb	Hasta	78	8,80	1,80	P<0,05
	Kontrol	40	10,03	1,77	
Htc	Hasta	78	26,02	5,47	P<0,05
	Kontrol	40	31,97	4,27	
Plt	Hasta	78	297448,71	119768,56	P<0,05
	Kontrol	40	280175,00	93759,34	
FEV ₁	Hasta	78	78,78	15,05	P<0,05
	Kontrol	40	99,32	20,59	
FVC	Hasta	78	84,50	15,74	P<0,05
	Kontrol	40	104,25	23,59	
FEV ₁ /FVC	Hasta	78	93,42	13,35	P<0,05
	Kontrol	40	87,40	7,72	
MEF ₇₅	Hasta	78	73,35	17,49	P<0,05
	Kontrol	40	80,52	16,20	
MEF ₅₀	Hasta	78	69,21	21,91	P>0,05
	Kontrol	40	76,57	21,54	
MEF ₂₅	Hasta	78	55,97	17,44	P<0,05
	Kontrol	40	67,65	25,58	

DLCO	Hasta	78	65,63	17,44	P<0,05
	Kontrol	40	88,67	19,06	

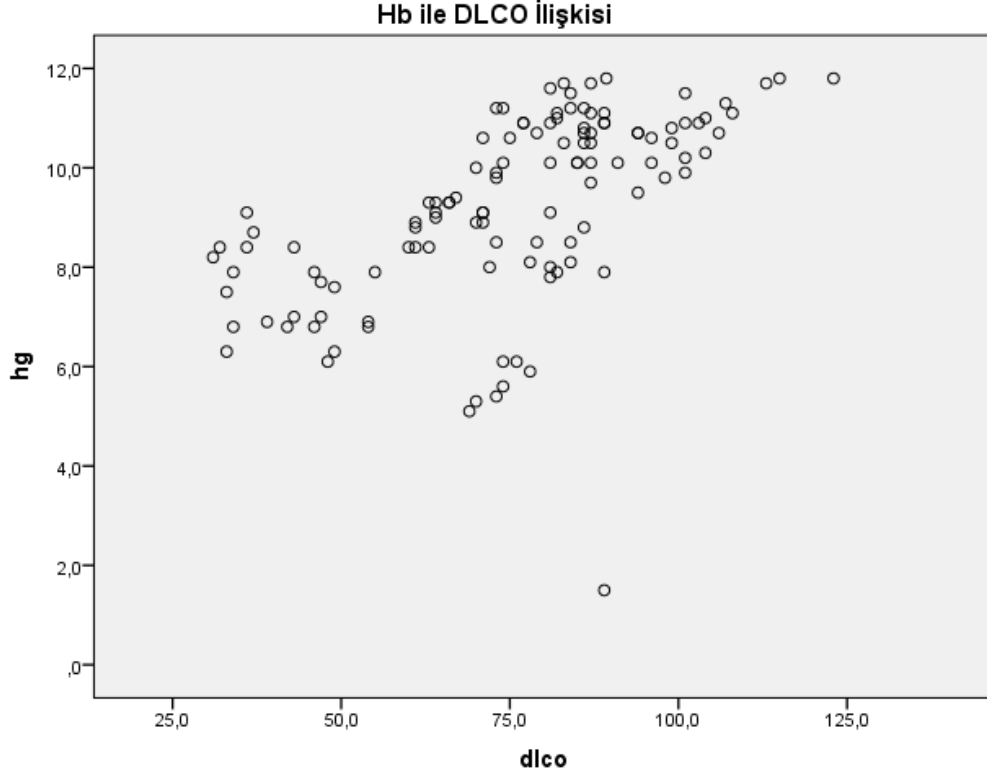
Hasta ve kontrol grubu verileri kıyaslandığında beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$). Solunum fonksiyon testleri istatistiksel olarak kıyaslandığında hasta grubunda FEV₁, FVC, MEF₇₅ ve MEF₂₅ değerleri anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda FEV₁/FVC oranı kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki grubun MEF₅₀ değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda yer alan 78 hastanın DLCO değerleri incelendiğinde 20 hastanın testi normal sınırlarda (%25,6), 22 hastanın hafif (%28,2), 13 hastanın orta (%16,6), 23 hastanın değeri ise ağır derecede (%29,4) azalmış olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarda ise 3 olgunun (%7,5) DLCO değeri hafif derecede azalmış bulundu.



Şekil 5. Hasta ve Kontrol Grubunun DLCO Değerleri

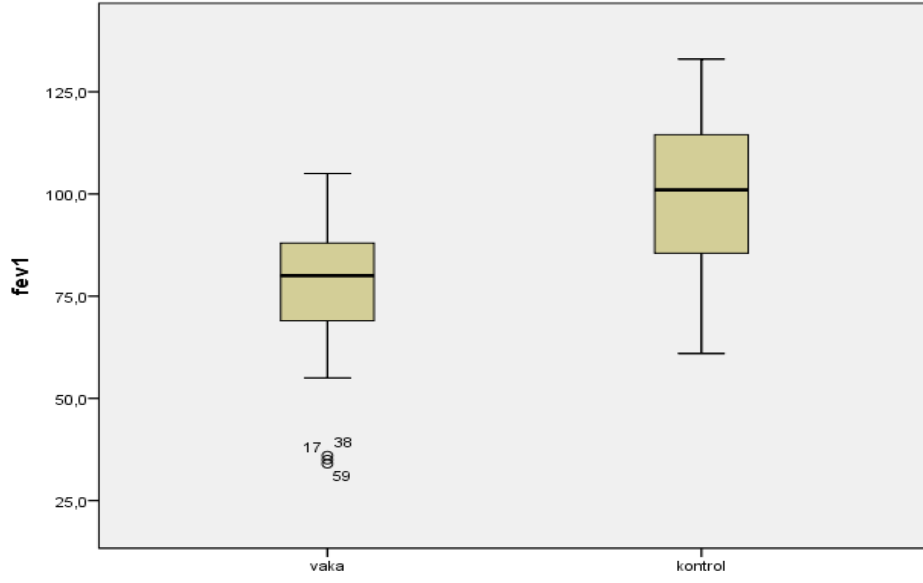
Hasta ve kontrol grubunda Hb ve DLCO arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hb değeri düştükçe DLCO değerinin azaldığı izlendi, Hb ile DLCO arasında orta derecede pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r = +0,579$)



Şekil 6. Hb ile DLCO arasındaki ilişki

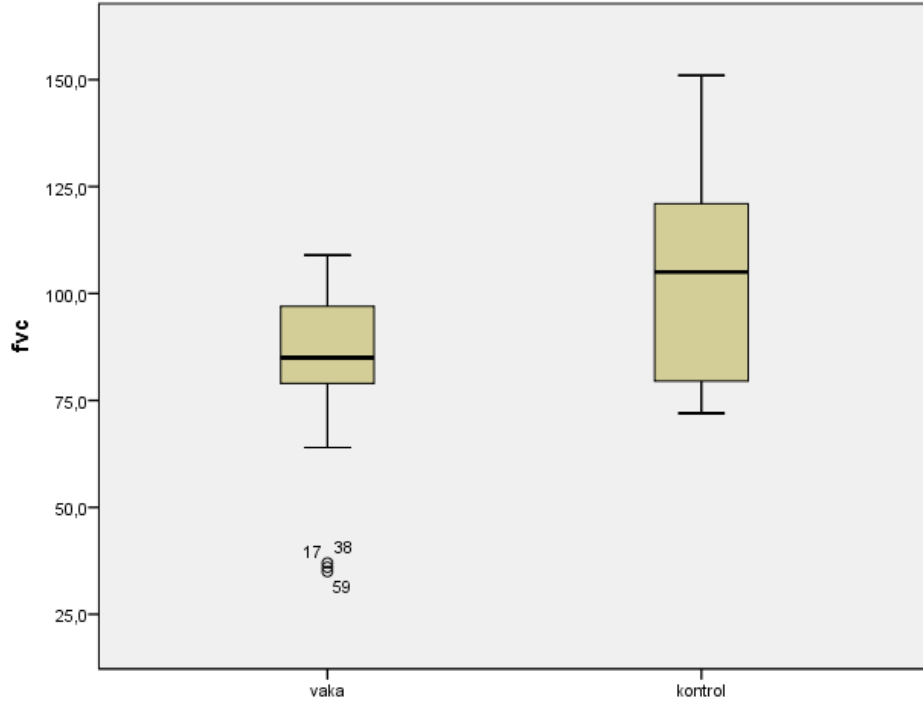
78 kişilik hasta grubu değerlendirildiğinde 27 hastada (%34,6) restriktif tarzda solunum bozukluğu izlendi, bu hastaların 26'sında aynı zamanda DLCO değerleri de normalin altında izlendi. Yine hasta grubunda 7 olguda (%8,9) obstrüktif tarzda solunum fonksiyon bozukluğu izlendi, bu hastaların 6'sında aynı zamanda DLCO değerleri de normalin altında izlenirken diğer hastada DLCO değeri normal değerdedi. 26 hastada (%33,3) ise izole DLCO düşüklüğü tespit edildi. Bu hastalarda restriktif veya obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğu izlenmedi. Kontrol grubunda 3 (%7,5) hastada restriktif patern, 1 hastada (%2,5) obstrüktif patern izlendi.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında %FEV₁ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,000$).



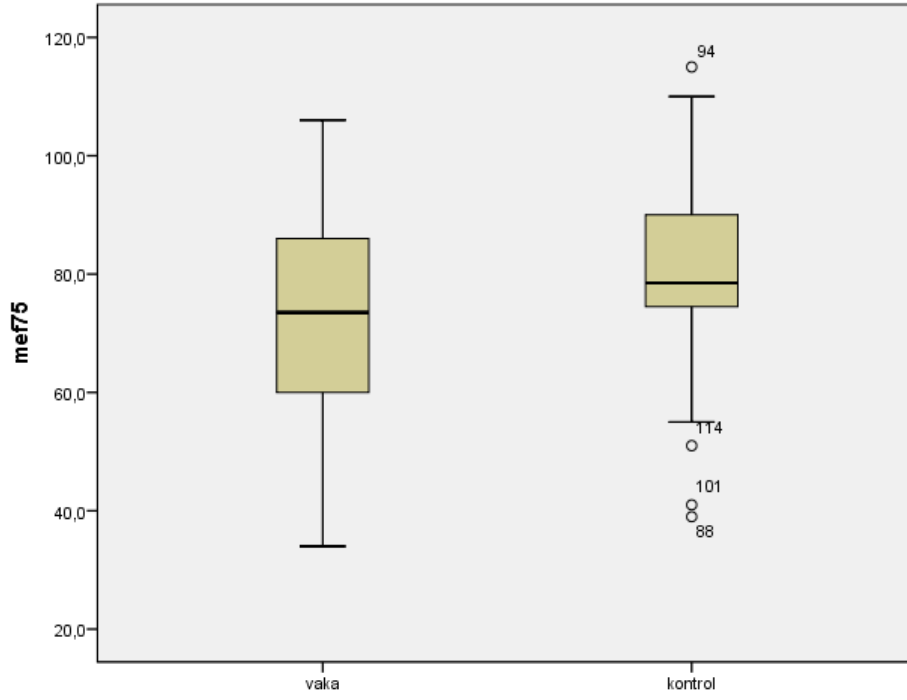
Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubu %FEV₁ Oranları

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında %FVC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).



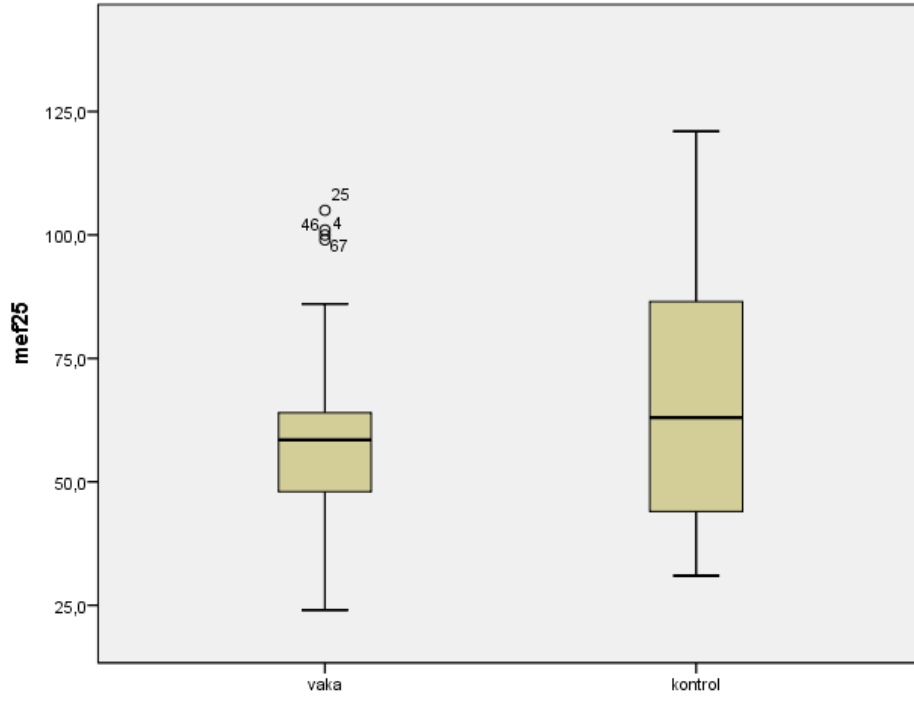
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Grubu %FVC Oranları

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında MEF_{75} değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).



Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grubu MEF_{75} Oranları

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında MEF_{25} değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$).



Şekil 10. Hasta ve Kontrol Grubu MEF₂₅ Oranları

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında MEF₅₀ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,085).

4. TARTIŞMA

Orak hücre anemili hastalarda major organ tutulumu akciğerdir. Akciğer tutulumu karşımıza akut ve kronik olmak üzere iki şekilde çıkmaktadır (47). Orak hücre anemili hastaların yaklaşık 1/5 'i pulmoner komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Bundan dolayı erken dönemde yapılacak çalışmalar ile hastalar kronik tabloya girmeden tespit edilebilir. Akut göğüs sendromu akciğer radyografisinde yeni bir infiltratın eşlik ettiği ateşle beraber öksürük, göğüs ağrısı ve takipne gibi solunumsal belirtilerin kombine olduğu klinik bir tablodur (63, 65). Hastaneye yatışın en sık ikinci nedenidir ve ölümlerin % 25 'inden sorumludur. Tüm orak hücre anemili hastaların %15-43'ünde görülür (77).

Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, alveoldaki parsiyel basıncının her bir mmHg si için dakikada milimetre cinsinden transfer olan karbonmonoksit hacmidir(5). Oksijenin eritrosite eklendiği süre sonunda hemoglobin ile tepkimeye girme süresi de difüzyonu etkiler. Oksijenin kan – gaz engelinden difüzyonu ve oksijeni hemoglobin ile reaksiyonu nedeniyle oluşan direnç toplam difüzyon direncini oluşturur. Bu nedenle karbonmonoksit difüzyonu hesaplanırken sadece kan – gaz engelinin kalınlığına ve alanına değil aynı zamanda akciğer kapillerindeki kan hacmine bağlıdır. Yapılan benzer çalışmalarda DLCO değerinin hemoglobin ile pozitif bir korelasyon gösterirken yaş ile negatif bir korelasyon göstermektedir. DLCO oranı % 80 'in altında iken azalmış difüzyon kapasitesinden bahsedilir. % 70-80 arasında hafif derecede, % 60-70 arasında orta derecede, %60 'ın altında ise ağır derecede difüzyon kapasitesinin azaldığını gösterir (114).

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan 78 hastanın DLCO değerleri incelendiğinde 20 hastanın testi normal sınırlarda (%25,6), 22 hastanın hafif (%28,2), 13 hastanın orta (%16,6), 23 hastanın değeri ise ağır derecede (%29,4) azalmış olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarda ise 3 olgunun (%7,5) DLCO değeri hafif derecede azalmış bulundu.

Klings ve arkadaşlarının (115) yaptığı çalışmada orak hücre anemili hastalarda DLCO değerinin düştüğü ve bu hastalarda ortalama değerinin 56,57 (±

20,11) olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda DLCO değeri anlamlı düşük olduğu ($p<0,05$) ve ortalama değerinin 65,63 ($\pm 17,44$) olduğu tespit edildi. Azalmış DLCO değeri oraklaşmış eritrositlerin alveolar kapiller membranda oluşturduğu inflamasyon ve iskemi sonucu oluşan hasara bağlı olduğu düşünüldü(102).

Alameri ve arkadaşlarının (116) yapmış olduğu çalışmada hastaların %10`nunda izole DLCO düşüklüğü izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun %33,3`ünde izole DLCO düşüklüğü tespit edildi.

Maras ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada 19 anemik hasta ile 19 sağlam birey incelenmiş olup, anemik grubun DLCO düzeyi kontrol gruba kıyasla anlamlı düşük izlenmiş, Hg ile DLCO arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Hb ve DLCO arasında ilişki tespit edildi. Hb değeri azaldıkça DLCO değeri de düşmekteydi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$).

Amerikan Toraks Derneği bildirisi (118) esas alındığında orak hücre anemili hastalarda pulmoner fonksiyon testlerinin yapılabilmesi için vazo-oklüziv krizden en az dört hafta sonra spirometrik çalışmaların yapılması gerekmektedir (4). Spirometrik ölçümlerle FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, RV ve DLCO standart protokol olarak düşünülmüştür. Hastalar pulmoner fonksiyon testlerine göre değerlendirildiğinde 5 grupta sınıflanabilir. Bu sınıflama Amerikan Toraks Derneği`nin kriterlerine göre yapılmıştır (4, 105). Hastalar normal, obstrüktif, restriktif, miks obstrüktif/restriktif, izole DLCO düşüklüğü şeklinde beş gruba ayrılır. Yapılan bazı çalışmalarda orak hücre anemili hastalar daha çok restriktif patern göstermekle birlikte bunu izole DLCO düşüklüğü ve normal grup takip etmektedir. Miks obstrüktif / restriktif ve obstrüktif grup az oranda görülmektedir (103, 105).

Alameri ve arkadaşlarının (116) yapmış olduğu çalışmada hastaların %36`sında restriktif patern izlenmiştir. Bizim çalışmamızda 78 kişilik hasta grubu değerlendirildiğinde 27 hastada (%34,6) restriktif tipte solunum bozukluğu izlendi, 7 olguda (%8,9) obstrüktif tarzda solunum fonksiyon bozukluğu izlendi.

Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında %FEV₁ ($p=0,000$), %FVC ($p=0,000$), MEF₂₅ ($p=0,012$), MEF₇₅ ($p=0,033$) ve DLCO ($p=0,000$) değerleri arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Orak Hücre Anemili hastalarda izlenen restriktif patern periferel vazooklüzyona sekonder gelişen göğüs duvarı ağrısı nedeniyle inefektif inspirasyona, kostalarda izlenen infarktlara ve tekrarlayan pulmoner infarktlara bağı olabileceğı düşünöldü (98, 119).

Sonuç olarak, bu çalışmada Orak Hücre Anemi`li hastalarda pulmoner fonksiyon bozukluğunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğunu gördük. DLCO ve spirometri ile hastaların pulmoner fonksiyonları değerlendirilip erken dönemde akciğer hastalıklarının tespitine katkı sağlayabileceğı düşünölmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Dover G, Platt O. Sick cell disease. In: Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. (sixth edition). WB Saunders Company, Philadelphia, 2003; 790- 841.
2. 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.
3. Embury SH. Sick cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 893-905.
4. Marrades RM, Diaz O, Roca J, Campistol JM, Torregrosa JV, Barbera JA, et al. Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;155(1):236-41.
5. Leong MA, Dampier C, Varlotta L. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. J Pediatr 1997; 131: 278– 83.
6. Jaja SI, Opeanwo O, Mojiminiyi FB, Kehinde MO. Lung function, haemoglobin and irreversibly sickled cells in sickle cell patients. West African journal of medicine. 2000;19(3): 225-9.
7. Hunt JA, Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. II. The chymotryptic digestion of the trypsin-resistant core of haemoglobins A and S. Biochimica et biophysica acta. 1958;28(3): 546-9.

8. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood reviews*. 2003;17(3):167-78.
9. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, 1998: 645-653.
10. Hales N, O'Rahilly S. The aetiology of type 2 diabetes. In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press: 2002; 1682-1688.
11. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, 2003: 93-99.
12. Poyart C, Wajcman H. Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. *Molecular aspects of medicine*. 1996;17(2):129-42.
13. Wang W, Lukens JN. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10 Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1999: 1347-97.
14. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurova'da orak hücre anemisi ve talassemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 1991: 115.
15. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M, Köker I. The incidences of hemoglobinopathies and thalassemias in cord blood of newborns from Çukurova Province. *Med Bull İstanbul Medical Faculty*, 1992; 25: 9- 14.
16. Allison AC. Notes on sickle-cell polymorphism. *Annals of human genetics*. 1954;19(1): 39-51.

17. Diggs LW, Ahmann CF, Bibb J. The incidence and significance of sickle cell trait. *Annals of internal medicine* 1933; 7: 769- 78.
18. Neel JV. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine*. 1947;26(2):115-53.
19. Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*. 1949;110(2865):543-8.
20. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*. 1957;180(4581):326-8.
21. Hunt JA, Ingram VM. A terminal peptide sequence of human haemoglobin? *Nature*. 1959;184(Suppl 9):640-1.
22. Kaplan E, Zuelzer WW, Neel JV. A new inherited abnormality of hemoglobin and its interaction with sickle cell hemoglobin. *Blood*. 1951;6(12):1240-9.
23. Marotta CA, Wilson JT, Forget BG, Weissman SM. Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *The Journal of biological chemistry*. 1977;252(14):5040-53.
24. Stamatoyannopoulos G, Fessas P. Observations on Hemoglobin "Pylos": The Hemoglobin Pylos-Hemoglobin S Combination. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1963;62:193-200.
25. White JG. Ultrastructural features of erythrocyte and hemoglobin sickling. *Archives of internal medicine*. 1974;133(4):545-62.

26. Ballas SK. Sick cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2002;62(8):1143-72.
27. Control of hereditary diseases. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization technical report series. 1996;865:1-84.
28. Güvenç B. Potasyum klorür kotransportu ve volüm düzenleyici mekanizmalar I: Normal Eritrosit. *Ç.Ü.T.F. Arşiv Dergisi*. 1998; Cilt 7, Sayı 1: 36-46.
29. Bize I, Guvenc B, Robb A, Buchbinder G, Brugnara C. Serine/threonine protein phosphatases and regulation of K-Cl cotransport in human erythrocytes. *The American journal of physiology*. 1999;277(5 Pt 1):C926-36.
30. Bize I, Guvenc B, Buchbinder G, Brugnara C. Stimulation of human erythrocyte K-Cl cotransport and protein phosphatase type 2A by n-ethylmaleimide: role of intracellular Mg⁺⁺. *The Journal of membrane biology*. 2000;177(2):159-68.
31. Joiner CH. Deoxygenation-induced cation fluxes in sickle cells: II. Inhibition by stilbene disulfonates. *Blood*. 1990;76(1):212-20.
32. Sugihara T, Rawicz W, Evans EA, Hebbel RP. Lipid hydroperoxides permit deformation-dependent leak of monovalent cation from erythrocytes. *Blood*. 1991;77(12):2757-63.
33. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 1997;337(11):762-9.
34. Joneckis CC, Ackley RL, Orringer EP, Wayner EA, Parise LV. Integrin alpha 4 beta 1 and glycoprotein IV (CD36) are expressed on circulating reticulocytes in sickle cell anemia. *Blood*. 1993;82(12):3548-55.

35. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. Emergency Medicine, A Comprehensive Stuy Guide. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, 2000:1382-1387.
36. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. BMJ. 2003;327(7424):1151-5.
37. 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.
38. Gilles HM, Fletcher KA, Hendrickse RG, Lindner R, Reddy S, Allan N. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, sickling, and malaria in African children in South Western Nigeria. Lancet. 1967;1(7482):138-40.
39. Emmel VE: A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. Archives of Internal Medicine 1917; 20: 586- 98.
40. Allison AC. The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1954;48(4):312-8.
41. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malareal infection. British medical journal. 1954;1(4857):290-4.
42. Piomelli S, Seaman C, Ackerman K, Yu E, Blei F. Planning an exchange transfusion in patients with sickle cell syndromes. The American journal of pediatric hematology/oncology. 1990;12(3):268-76.

43. Vermynen C, Cornu G. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. The European experience. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1994;16(1):18-21.
44. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *The New England journal of medicine*. 1995;332(20):1317-22.
45. Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G, Schechter AN. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 1988;318(2):96-9.
46. Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease pathophysiology. *Bailliere's clinical haematology*. 1993;6(1):57-91.
47. al-Ali AK. Erythrocyte reduced glutathione level in sickle cell anaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient Saudi subjects. *Annals of clinical biochemistry*. 1994;31 (Pt 3):296-7.
48. Wetterstroem N, Brewer GJ, Warth JA, Mitchinson A, Near K. Relationship of glutathione levels and Heinz body formation to irreversibly sickled cells in sickle cell anemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1984;103(4):589-96.
49. Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A, Jeitler M, Wick TM. Alpha 4 beta 1-integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1-dependent binding to endothelium. *Blood*. 1993;82(6):1891-9.
50. Malave I, Perdomo Y, Escalona E, Rodriguez E, Anchustegui M, Malave H, et al. Levels of tumor necrosis factor alpha/cachectin (TNF alpha) in sera from patients with sickle cell disease. *Acta haematologica*. 1993;90(4):172-6.

51. Vordermeier S, Singh S, Biggerstaff J, Harrison P, Grech H, Pearson TC, et al. Red blood cells from patients with sickle cell disease exhibit an increased adherence to cultured endothelium pretreated with tumour necrosis factor (TNF). *British journal of haematology*. 1992;81(4):591-7.
52. Kasschau MR, Barabino GA, Bridges KR, Golan DE. Adhesion of sickle neutrophils and erythrocytes to fibronectin. *Blood*. 1996;87(2):771-80.
53. Francis RB, Jr., Haywood LJ. Elevated immunoreactive tumor necrosis factor and interleukin-1 in sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*. 1992;84(7):611-5.
54. el-Hazmi MA, Warsy AS, Bahakim H. Blood proteins C and S in sickle cell disease. *Acta haematologica*. 1993;90(3):114-9.
55. Marfaing-Koka A, Boyer-Neumann C, Wolf M, Leroy-Matheron C, Cynober T, Tchernia G. Decreased protein S activity in sickle cell disease. *Nouvelle revue francaise d'hematologie*. 1993;35(4):425-30.
56. Hagger D, Wolff S, Owen J, Samson D. Changes in coagulation and fibrinolysis in patients with sickle cell disease compared with healthy black controls. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1995;6(2):93-9.
57. Kurantsin-Mills J, Ofofu FA, Safa TK, Siegel RS, Lessin LS. Plasma factor VII and thrombin-antithrombin III levels indicate increased tissue factor activity in sickle cell patients. *British journal of haematology*. 1992;81(4):539-44.

58. Peters M, Plaat BE, ten Cate H, Wolters HJ, Weening RS, Brandjes DP. Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;71(2):169-72.
59. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KR, Sachdev N, Cooper R. Sickle cell heart disease. Two-dimensional echo and Doppler ultrasonographic findings in the hearts of adult patients with sickle cell anemia. *Archives of internal medicine*. 1988;148(7):1526-8.
60. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):633-5.
61. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The lung in sickle cell disease. *Chest*. 1982;81(3):332-7.
62. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(2):188-92.
63. Leong MA, Dampier C, Varlotta L, Allen JL. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(2):278-83.
64. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *The European respiratory journal*. 1998;12(5):1124-9.
65. Castele RJ, Strohl KP, Chester CS, Brittenham GM, Harris JW. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Archives of internal medicine*. 1986;146(4):722-5.

66. Franco M, Leong M, Varlotta L. Sleep hypoxemia in children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A494.
67. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, et al. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatric pulmonology*. 1999;28(6):418-22.
68. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC, Picton-Jones E, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(7):925-9.
69. Sidman JD, Fry TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. *Archives of otolaryngology head & neck surgery*. 1988;114(8):916-7.
70. Maddern BR, Reed HT, Ohene-Frempong K, Beckerman RC. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1989;98(3):174-8.
71. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*. 2003;101(3):846-8.
72. Francis RB, Jr., Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *Blood*. 1991;77(7):1405-14.
73. Weil JV, Castro O, Malik AB, Rodgers G, Bonds DR, Jacobs TP. NHLBI Workshop Summary. Pathogenesis of lung disease in sickle hemoglobinopathies. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(1):249-56.

74. Abildgaard CF, Simone JV, Schulman I. Factor-8 (antihemophilic factor) activity in sickle-cell anaemia. *British journal of haematology*. 1967;13(1):19-27.
75. Davies SC, Luce PJ, Win AA, Riordan JF, Brozovic M. Acute chest syndrome in sickle-cell disease. *Lancet*. 1984;1(8367):36-8.
76. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;342(25):1855-65.
77. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1994;84(2):643-9.
78. Hassell KL, Deutsch JC, Kolhouse JF. Elevated serum levels of free acid in sickle cell patients with acute chest syndrome and multiorgan failure syndrome. *Blood* 1994;84:1633A.
79. Salzman SH. Does splinting from thoracic bone ischemia and infarction contribute to the acute chest syndrome in sickle cell disease? *Chest*. 2002;122(1):6-9.
80. Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell diseases. *Lancet*. 1991;337(8745):831-3.
81. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *The New England journal of medicine*. 1995;333(11):699-703.

82. Stuart MJ, Setty BN. Acute chest syndrome of sickle cell disease: new light on an old problem. *Current opinion in hematology*. 2001;8(2):111-22.
83. Stuart MJ, Setty BN. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood*. 1999;94(5):1555-60.
84. Grisham J, Vichinsky E. Ketorolac versus meperidine in vaso-occlusive crisis. A study of safety and efficacy. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1996; 3: 239.
85. Needleman JP, Setty BN, Varlotta L, Dampier C, Allen JL. Measurement of hemoglobin saturation by oxygen in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatric pulmonology*. 1999;28(6):423-8.
86. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Determination of hemoglobin saturation in patients with acute sickle chest syndrome: a comparison of arterial blood gases and pulse oximetry. *Chest*. 1999;115(5):1316-20.
87. Ahmed S, Karim A, Mattana J. Pulse oximetry for hemoglobin oxygen saturation measurement in patients with sickle cell vasoocclusive crisis. *Blood* 2001; 98: 491A.
88. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(6):901-4.
89. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):785-9.
90. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to

moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*. 1998;92(9):3082-9.

91. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 1994;330(11):733-7.
92. Atz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87(4):988-90.
93. Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J, Moore RD, Mehta P. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Critical care medicine*. 1999;27(11):2563-8.
94. Marwick C. Trial halted as sickle cell treatment proves itself. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(8):611.
95. Aquino SL, Gamsu G, Fahy JV, Claster S, Embury SH, Mentzer WC, et al. Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: findings at thin-section CT. *Radiology*. 1994;193(3):807-11.
96. Sutton LL, Castro O, Cross DJ, Spencer JE, Lewis JF. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *The American journal of cardiology*. 1994;74(6):626-8.
97. Femi-Pearse D, Gazioglu KM, Yu PN. Pulmonary function studies in sickle cell disease. *Journal of applied physiology*. 1970;28(5):574-7.
98. Miller GJ, Serjeant GR. An assessment of lung volumes and gas transfer in sickle-cell anaemia. *Thorax*. 1971;26(3):309-15.

99. Young RC, Jr., Rachal RE, Reindorf CA, Armstrong EM, Polk OD, Jr., Hackney RL, Jr., et al. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *Journal of the National Medical Association*. 1988;80(5):509-14.
100. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1999;26(1):74-84.
101. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1996;10(6):1289-303.
102. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *The American review of respiratory disease*. 1981;123(6):659-64.
103. Roberts CM, MacRae KD, Winning AJ, Adams L, Seed WA. Reference values and prediction equations for normal lung function in a non-smoking white urban population. *Thorax*. 1991;46(9):643-50.
104. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *The American review of respiratory disease*. 1981;123(2):185-9.
105. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202– 18.
106. Rubler S, Fleischer RA. Sickle cell states and cardiomyopathy. Sudden death due to pulmonary thrombosis and infarction. *The American journal of cardiology*. 1967;19(6):867-73

107. Ballas SK, Marcolina MJ. Hyperhemolysis during the evolution of uncomplicated acute painful episodes in patients with sickle cell anemia. *Transfusion*. 2006;46(1):105-10.
108. Guasch A, Cua M, Mitch WE. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney international*. 1996;49(3):786-91.
109. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43(4):461-6.
110. Flaherty KR, Martinez FJ. The role of pulmonary function testing in pulmonary fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2000;6(5):404-10.
111. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):516-22.
112. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *British journal of haematology*. 2005;129(4):449-64.
113. Modell B, Kuliev A. The history of community genetics: the contribution of the haemoglobin disorders. *Community genetics*. 1998;1(1):3-11.
114. Standardization of Spirometry 1994 Update. American thoracic society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–36.

115. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(11):1264-9.
116. Alameri HF, Aleem A, Kardas W, Jehangir A, Owais M, Al-Momen A. Dyspnea, pulmonary function and exercise capacity in adult Saudi patients with sickle cell disease. *Saudi medical journal*. 2008;29(5):707-13.
117. Maras-Simunic M, Tocilj J, Simunic M. The effect of hemoglobin levels in the blood in pulmonary diffusing capacity. *Lijecnicki vjesnik*. 1994;116(1-2):22-5.
118. Amerikan Thoracic Society; American College of Chest Physicians, ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211- 77.
119. Leong CS, Stark P. Thoracic manifestations of sickle cell disease. *Journal of thoracic imaging*. 1998;13(2):128-34.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ertan TUNCEL, 1979 yılında Malatya’da doğdu. 1996 yılında Malatya Hacı Ahmet Akıncı Lise’sini, 2005 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni bitirdi. 2009 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’ında çalışmaya başladı. 2012 yılı eylül ayında evlendi.