



Talasemilerde Solunum Sistemi Bozuklukları Respiratory System Disorders in Thalasemia

Tuğçe Kazgan¹, Begül Yağcı-Küpeli¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.
Adana, Turkey

ABSTRACT

Thalassemia major is a worldwide healthcare problem requiring high cost medical treatment. Patients usually die of treatment associated complications in the second decade. However, improvements in treatment and meticulous follow-up strategies for treatment associated complications have led to an increase in expected life span of the patients. Regular transfusions cause progressive iron deposition in critical organs such as heart, liver and lungs. Iron deposition in the lungs results in respiratory dysfunction and impairment in quality of life of patients with thalassemia. Although iron deposition in respiratory system has been a known reality for many years in thalassemia, the effect of this deposition on respiratory functions has been an ongoing debate.

Key words: Thalassemia major, transfusion, respiratory function tests, respiratory dysfunction.

ÖZET

Talasemi majör, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, yüksek maliyetli tedavi gerektiren bir hastalıktır. Hastaların çoğu ikinci dekatta tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Son yıllarda kullanıma giren yeni tedavi rejimleri ve tedaviye bağlı komplikasyonların dikkatli bir şekilde izlenmesiyle hastaların beklenen yaşam süreleri artmaktadır. Düzenli kan transfüzyonları nedeniyle kalp, karaciğer ve akciğer gibi hayati organlarda ilerleyici demir birikimi görülmektedir. Akciğer de demir birikiminin yaşandığı organlardan birisidir. Akciğerlerdeki demir birikimi akciğer dinamiklerinde değişikliklere yol açmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda akciğerlerde demir birikiminin olduğu uzun süreden beri bilinen bir gerçek ise de, bu birikimin akciğerler üzerine nasıl etkide bulunduğu konusu hala tartışma konusudur.

Anahtar kelimeler: Talasemi majör, transfüzyon, solunum fonksiyon testi, respiratuar disfonksiyon.



Giriş

Beta(β) talasemi majör β globin zincirinin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak yokluğu (β^0) veya azlığı, eritrositlerde alfa(α) globin zincir fazlalığı ve zincir oranlarında dengesizlik ile karakterize ağır bir klinik tabloya neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır¹. Hastalığın sıklığı akraba evliliği ile artmaktadır. Ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2'dir. Talasemi ülkemizde en sık Akdeniz bölgesinde görölmekte olup, taşıyıcı sıklığı %0.7 ile %13.1 arasında değişmektedir. Ülkemizde β talasemiden sorumlu olan 45'ten fazla farklı mutasyon bildirilmiştir².

Eritrositlerde α globin zincir fazlalığına bağlı olarak, membran hasarı, hemoliz, kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görölmektedir. Anemiye bağlı olarak eritropoetin üretiminin artması sonucunda ekstramedüller hematopoez gelişmektedir. Ekstramedüller hematopoez nedeniyle hastalarda burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişikleri ve hepatosplenomegali görölmektedir³.

Talasemi majör (TM) tanılı hastalarda klinik bulgular, hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkenlik göstermektedir. Uygun tedavi alan hastalarda komplikasyonlar daha az gözlenirken, uygun tedavi edilmeyen hastalar, sıklıkla kalp yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmektedir⁴. TM tanılı hastalarda en önemli komplikasyon artmış intestinal demir absorpsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen progresif demir birikimi (sekonder hemakromatozis) ve demir birikiminin yol açtığı organ hasarları ve yetmezlikleridir^{5,6}.

Standart tedavi kabul edilen kan transfüzyonları ile birlikte düzenli demir şelasyon tedavisi uygulanan tedaviye uyumlu hastalarda komplikasyonların daha nadir olarak görülmesi beklenmektedir. Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme ve gelişmesi sağlanmış olur. Ayrıca düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda kardiyak, hepatik ve endokrin başta olmak üzere demir birikimine bağlı organ yetmezlikleri önlenabilir⁷.

Akciğerde demir birikiminin yaşandığı organlardan birisidir. Akciğerlerdeki demir birikimi akciğer dinamiklerinde değişikliklere yol açmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda akciğerlerde demir birikiminin olduğu uzun süreden beri bilinen bir gerçek ise de, bu birikimin akciğerler üzerine nasıl etkide bulunduğu konusu hala tartışma konusudur⁸. Bu derlemede talasemilerde görölen solunum fonksiyon bozukluğu

tipleri ve solunum fonksiyon bozukluğunun etiyopatogenezinin, güncel literatür bilgileri ışığında kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Talasemilerde Patogenez

Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin içindeki temel protein olup akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımakla görevlidir.⁹ Hemoglobin molekülü, tetramer yapıda olup; hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşur. Hem oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe⁺² (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşur¹⁰.

Tablo 1. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri¹²

Yaş	%HbA2	%HbF	%Hb A
0-7 gün	< 3.5	69-85	15-30
1 hafta- 2 ay	< 3.5	60-82	20-40
1-6 ay	< 3.5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	< 3.5	0.5-7	87-98
1-3 yaş	< 3.5	0-2	94-98
> 3 yaş	< 3.5	0-2	94-99

Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezinde görev alan genler başlıca 2 gruba ayrılır⁹:

1. Alfa (α) globin benzeri genler: 16. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Zeta (ζ), alfa1 ($\alpha 1$) ve alfa 2 ($\alpha 2$) olmak üzere üç genden oluşmaktadır.
2. Beta (β) globin benzeri genler: 11.kromozom kısa kolunda lokalizedir. Beta (β), epsilon (ϵ), 2 tip gama (G γ ve A γ) ve delta (δ) olmak üzere beş genden oluşmaktadır.

Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde >%95 HbA ($\alpha 2\beta 2$), %2-3.5 HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) ve <%2 HbF bulunur¹. Yaşa göre değişen farklı hemoglobin tiplerinin dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta üretilen eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik Hb'ler, $\zeta 2\epsilon 2$ (Gower I), $\alpha 2\epsilon 2$ (Gower II), $\zeta 2\gamma 2$ (Portland) gibi yukarıda adı geçen farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra epsilon zincirleri görülmez.

Kord kanında Hb Portland az da olsa tespit edilebilir¹.

Fötal Hb (Hb F) ($\alpha_2\gamma_2$), fetus ve yenidoğanın major hemoglobindir. Postnatal yaklaşık 3. ayda Hb A dominant olmaya başlar. Bu durum γ ve β globin genleri arasında "switch" yani dönüşüm göstermesi sonucunda gerçekleşmektedir. Hemoglobin F sıklıkla yaşamın ikinci yılında %2'nin altına iner. Erişkindeki başlıca hemoglobin olan HbA'nın ($\alpha_2\beta_2$) doğumdan kısa bir süre sonra HbF'in yerini alır¹¹.

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezlenmesi sonucu normal hemoglobin sentezinin kısmi azaldığı veya tamamen kaybolduğu bir grup heterojen otozomal resesif geçişli herediter hematolojik bir hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olarak sınıflandırılırlar¹³. Talasemiler Akdeniz ve Güneydoğu Asya'da en sık rastlanılan tek gen bozukluğu olup tüm dünya nüfusunun %4.8'ini etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1980'li yıllardan itibaren Hb bozuklukları ile ilgili veriler toplanmaya başlanmıştır. DSÖ verilerine göre Hb bozuklukları dünya genelinde %5 sıklıkta görülürken, 269 milyon talasemi taşıyıcısı olduğu saptanmıştır¹⁴.

Talasemi insidansının en yüksek olduğu yer Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya ve Hindistan'ı içine alan bölgedir. Avrupa'da talasemi insidansı %1.5'tir. Afrika'da, Ortadoğu'da, Güneydoğu Asya'da özellikle Plasmodium falciparum'un yaygın olarak görüldüğü yerlerde görülmektedir. Bu nedenle bu bozukluğun Plasmodium falciparum'dan korunmaya yönelik bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir¹⁵.

Alfa Talasemi

Sıklıkla Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az sıklıkla Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3.3 olarak saptanmıştır¹⁶.

Alfa geni duplike bir gen olup bir bireyde dört alfa geni bulunması gerekir. Bu nedenle bu genlerdeki farklı sayıdaki defektler dört farklı klinik tablo olarak karşımıza çıkar¹⁷.

1. **Sessiz α taşıyıcısı (- $\alpha/\alpha\alpha$):** Alfa geninin birinde mutasyon vardır. Yenidoğan döneminde kord kanında %2-5 oranında Hb Bart's (γ_4) tespit edilir. Bu hastalar klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal aralıklardadır. Yenidoğan dönemi

dışında bu bireyler ancak in- vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile tespit edilebilirler¹.

2. **α talasemi taşıyıcısı (--/aa) ya da (-a/-a):** İki alfa geninde mutasyon vardır. Hipokrom mikrositer eritrositler mevcuttur. Yenidoğan döneminde Hb Bart's %3-8 oranında bulunur ve 6 aydan sonra kaybolur. Tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşüktür. Periferik kan yaymasında, hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülebilir. Demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığı dışlanan hastada genetik çalışmalar ile tanısı konulabilir¹⁸.
3. **HbH hastalığı(--/-a):** Üç alfa geninde delesyon mevcuttur. Hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir. Sonrasında Hb Bart's yerini %5-30 oranında Hb H'ye (β 4) bırakır. Hemoglobin değerleri genellikle 7-11 g/dl civarındadır. Hastaların adölesan ve gebelik döneminde transfüzyon ihtiyaçları olabilir. Talasemi intermediaya benzeyen veya ondan daha hafif seyreden bir klinik tabloya yol açar. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, indirekt hiperbilirubinemi görülebilir¹⁹.
4. **Alfa talasemi majör (--/--):** Dört alfa geninde kısmi/tam delesyon veya fonksiyon kaybı sonucu oluşur. Doğumda majör hemoglobin, Hb Bart's olup az miktarda HbH ve Hb Portland olabilir. Hidrops fetalis nedeniyle bu bebekler sıklıkla intrauterin hayatta kaybedilirler¹.

Beta Talasemi

Beta talasemiler, beta globin genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen 20 mutasyon tüm mutasyonların yaklaşık % 80'inden fazlasını oluşturur. Alfa talasemilerde delesyonel mutasyonlar görülürken, beta talasemide genellikle 11. kromozomdaki beta globin geninde nokta mutasyonlar görülür¹.

Beta talasemi, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup nadir olarak otozomal dominant kalıtılan β talasemiler de rapor edilmektedir. Sık akraba evliliği ve doğum hızı yüksekliği nedeniyle Türkiye'de beklenenin üzerinde β talasemili çocuk doğmaktadır²⁰. Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı % 2,1'dir. Bu sıklık dünya genelinde % 5,1'dir. Akdeniz'e kıyısı olan illerimizde bu oran çok daha yüksektir.^{21,22} Tablo 2'de Türkiye'de beta talasemi taşıyıcı sıklıkları gösterilmiştir²³.

Tablo 2. Türkiye’de farklı illerden bildirilmiş β talasemi taşıyıcılığı sıklığı²³

İl	β talasemi taşıyıcılığı sıklığı
Adana	%3 - 13
Antakya	%0.8 – 1.4
Antalya	%2-13.7
İzmir	%2.1-4.9
Mersin	%1.7 – 2.4
Van	%2.6
Muğla	%3.8

Hastalarda $\beta 0$ ya da $\beta+$ mutasyonlar olmak üzere kliniği değiştiren iki farklı mutasyon grubu vardır1:

1. **$\beta 0$ Talasemi:** β globin zincir sentezinin hiç olmadığı gruptur. $\alpha 4$ tetramerleri stabil olmayıp kemik iliğinde eritrositlerin hemolizine neden olur. Homozigotlarda talasemi major kliniği görülür.
2. **$\beta+$ Talasemi:** Az miktarda β globin zinciri sentezi vardır. Homozigot ya da bileşik heterozigot hastalarda HbA yapımı normalin altında olup talasemi intermedia fenotipine neden olur.

Klinik farklılıklar α talasemilerde fonksiyonel genlerin sayısı nedeniyle oluşurken, β talasemide mutasyonların çeşitliliği nedeniyle oluşur. Birçok mutasyonda β globin geni hiç eksprese edilemez iken bazı mutasyonlarda β globin geninde azalmış ekspresyon mevcuttur²⁵. Ayrıca hastaların klinik şiddetini belirleyen tek etken β globin miktarı olmayıp α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik de bunda etkilidir. Homozigot veya heterozigot β talasemi hastalarında ek olarak α globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder.

Beta Talasemi Sınıflaması

1. β talasemi
 - Sessiz β talasemi taşıyıcılığı
 - β talasemi taşıyıcılığı
 - β talasemi intermedia
 - β talasemi major

2. Beta talasemiye eşlik eden anomal hemoglobinler
 - Hb S/ β talasemi
 - Hb E/ β talasemi
 - Hb C/ β talasemi
3. Herediter persistan fetal Hb ve β talasemi
4. Otozomal dominant β talasemi

Sessiz β talasemi taşıyıcılığı: Tipik olarak HbA2 düzeyi normaldir (%2-3.5). Kırmızı küre indeksleri sıklıkla normal izlenen bu hastalarda, hafif mikrositoz bulunabilir^{1,5}. Altta yatan moleküler bozukluk, bu hastalarda β globin sentezinde hafif bir azalma ile sonuçlanabilir. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotör ve +1 cap site lnr bölge mutasyonları gösterilebilir¹.

β talasemi Taşıyıcılığı

β globin genlerinden biri mutasyona uğramıştır. Tipik olarak hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyi artmıştır (%3.5-8)²⁴. Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşerek, β talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde ise HbA2 yüksek bulunabilir¹. Beta talasemi taşıyıcı hastalarında hafif anemi, MCV <80fl, MCH <27pg, RDW normaldir. Periferik kan yaymalarında hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma, "target" hücreleri görülebilir. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir. β talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir.

Ayrıca β talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz varken, demir eksikliği anemisinde yapım eksikliği nedeniyle kırmızı küre düşüktür. Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) sıklıkla talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliğinde artmıştır. Ancak RDW talasemi taşıyıcılarında da artabileceğinden güvenilir bir ayırıcı değildir¹⁰.

Talasemi Intermedia

Hemoglobin değerleri 6-10 gr/dl düzeyindedir. Hematokrit, MCV, MCH değerlerinde azalma, RDW'de artış görülür. Hemoglobin elektroforezinde: HbA düşük (%10-20), HbF yüksektir (%70-80).¹⁰ Bu hastalarda altta yatan moleküler defekt β^+ veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot beraberliğidir^{1,5}.

Talasemi intermedia hastalarının kliniği heterojendir. Genellikle transfüzyon gereksinimi olmayan orta düzeyde anemi görülür. Erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik de

olabilirler²⁶. Kliniği daha ağır seyreden hastalar ise 2-6 yaş arasında tanı alırlar ve aralıklı kan transfüzyonu ihtiyaçı olabilir. Bazı hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği, hipersplenizm ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyaçı görülebilir²⁷.

İnefektif eritropoeze bağlı splenomegali, artmış demir emilimi sonucu demir birikimi bulguları, artmış eritropoetik aktiviyeye bağlı kemik ekspansiyonu ve folik asit eksikliği, doku oksijenizasyonunda azalma ve doku frajilitesindeki artışa bağlı olarak bacak ülserleri görülebilir. Ayrıca kronik anemiye bağlı büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, ürik asit artışına bağlı ürik asit nefropatisi klinik tabloya eşlik edebilir^{27,28}.

Bu hastalar büyüme gelişme geriliği, kemik değişiklikleri ve splenomegali açısından takip edilmelidir. Gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri uygulanır. Talasemi intermedialı hastalarda kan transfüzyonu uygulanmasa bile artmış intestinal demir emilimine bağlı demir birikimi görülebilir. Bu hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer demir birikimlerinin karaciğer biyopsisi ya da T2*/R2* MRG ile izlemi ve demir birikiminin bu hastalar için belirlenmiş olan eşik değerlerin üstüne çıkması halinde şelasyon tedavisinin başlanması yönünde veriler bulunmaktadır²⁸.

Bu hastalarda kan transfüzyon ihtiyaçını azaltılması amacıyla splenektomi düşünülebilir ancak splenektomiye bağlı gelişebilecek artmış enfeksiyon riski ve portal hipertansiyon, bunlara bağlı yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle mümkün olduğunca ertelenmelidir²⁹.

Beta Talasemiye Eşlik Eden Anormal Hemoglobinler

Ülkemizde en sık anormal hemoglobin-β talasemi birliktelikleri, S/β, D/β, E/β ve C/β şeklindedir. Bunların içinde klinik olarak önemli olanlar sıklıkla S/β ve E/β talasemilerdir³⁰.

Herediter Persistan Fötal Hb ve β Talasemi

Hemoglobin F yüksekliği ile karakterizedir. HBG1 ve HBG2 genlerinde nokta mutasyon veya β globin geninde delesyonlar sonucu oluşmaktadır¹.

Otozomal Dominant β Talasemi

Hastalar sıklıkla talasemi intermedia kliniğine sahiptir. Hafif veya orta derece anemi görülen bu hastaların periferik yaymasında belirgin hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma görülür. Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde inklüzyon cisimcikleri saptanır. Mutasyonların

çoğu de-novo mutasyon şeklinde olduğundan ebeveynlerin her ikisinin de normal olması bu taniyi ekarte ettirmez²⁴.

Beta Talasemi Major'de Diğer Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

β -talasemi major hastası bebekler doğumda HbF yüksekliği nedeniyle asemptomatiktirler. γ globin zincir yapımı hayatın ilk 4-6 ayı içinde hızlı bir şekilde azalır ve hastalarda anemi gelişir. 4-6. aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar görülür. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişme geriliği, karın şişliği (hepatosplenomegaliye bağlı), sık enfeksiyon geçirme gibi şikayetler ile hastanelere başvurlar. Bu hastalara kan transfüzyonu yapılmazsa anemi derinleşir ve kalp yetmezliği bulguları gelişir.

Hastalar büyüdükçe büyüme gelişme geriliği, maksiller bölge kemiklerinde belirginleşme, frontal kemiklerde çıkıntı ile "talasemik yüz" olarak tanımlanan spesifik yüz görünümü oluşur. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifiz hattının erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Kafa kemiklerinde belirgin olarak gözlenen değişiklikler, artan hematopoetik doku aktivitesi nedeniyle medullanın kemik aleyhine genişlemesinden kaynaklanır³¹.

Kemik değişiklikleri, başlıca yüzde olmak üzere kostalar, ekstremitelerin küçük kemikleri ve uzun kemiklerde görülebilir. Ekstremitenin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incelmeye ve osteoporoz görülmesi sıktır. Bu durum patolojik kırıklarla sonuçlanabilir^{32,33}. Kraniyumda tabula interna ve eksternanın inceliyor ayrılması sonucu radyolojik bir bulgu olan diploe kalınlaşması ve diploe içinde ince kemik spekülününün genişlemesine bağlı olarak dikine duran saç (hair on end) görüntüsü meydana gelir.

Erken tanı alan düzenli kan transfüzyonu programındaki hastalar 10-11 yaşına kadar asemptomatik seyrederler. Daha sonrasında hastaların kliniği kullandıkları şelatör tedavinin etkinliğine göre değişir. Etkin şelasyon tedavisi almayan hastalarda demir birikimine bağlı olarak hepatik, endokrin, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar görülmektedir³⁴.

Hipersplenizm ve Safra Taşları

Talasemi hastalarında anormal kırmızı kürelerin tutulması ve ekstramedüller hematopoezin gerçekleşmesi nedeniyle dalak büyür. Aynı zamanda kanın şekilli elemanları da dalakta tutularak nötropeni ve trombositopeni görülebilmektedir. Bu durum kanamaya eğilim ve

enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Kırmızı kürelerin yaklaşık %9-40'ı dalak havuzunda tutulmaktadır. Ayrıca periferik hemolize bağılı olarak safra taşları görülebilmektedir³⁴.

Trombofili

Talasemi hastalarının kırmızı kürelerinin membranları anormal alfa zincir birikimine bağılı olarak pro-trombotik özellik kazanmaktadır. Ayrıca trombositoz, endotelial inflamasyon gibi nedenlerle de bu hastalarda tromboza eğilim yaratmaktadır. Pulmoner emboli, mezenterik veya portal tromboz, alt ve üst ekstremitelerde derin ven trombozu hiçbir risk faktörü olmadan da görülebilir³⁵.

Hepatik Komplikasyonlar

Hem ekstramedüller hematopoeze hem de hemosiderozise bağılı karaciğerde büyüme görülebilir. Karaciğer demir dengesinin sağlanmasında önemli bir organdır. Vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Karaciğer transfüzyonel hemosideroziste hedef organlardan biridir. Karaciğerdeki demirden yola çıkarak toplam vücut demir yükü tahmin edilebilir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve sirozla sonuçlanır. Transfüzyon sonucu gelişen viral hepatitler, kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olur. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği azalmakta, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatosellüler kanser görülme yaşı daha erken yaşlara kaymaktadır^{1,6}.

Karaciğer biyopsi materyalinde demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri ile kimyasal ölçümü sağlanabilmektedir. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme(R2 MRG); karaciğer demirini doğrulukla ölçen invazif olmayan bir teknik olup, 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan hassas ve invaziv olmayan bir tekniktir. Hedeflenen, karaciğer demir yoğunluğunun 3,2 mg/g kuru karaciğer ağırlığı düzeyinde korunmasıdır. Öte yandan Super-conducting Quantum Interference Device (SQUID), karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, invazif olmayan bir teknik olsa da çok pahalı ve uygulanması zor bir yöntem olması nedeniyle klinik kullanımı yaygın değildir^{36,37}.

Kardiak Komplikasyonlar

Düzenli kan transfüzyonları ve etkin şelasyon tedavisi ile kardiyak nedenli ölümlerde azalma olduğu görülmüştür. Ancak etkili transfüzyon ve şelasyon tedavisine rağmen talasemiden

ölümlerin en sık nedeni kardiyak komplikasyonlardır³⁸. Etkin şelasyon tedavisi almayan veya ileride tedaviye dirençli sol ventrikül yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu miyokardiyal demir birikimi bulunan hastalarda semptomlar gelişmeden önce demir birikimi gösterilerek morbidite ve mortalite azaltılabilir^{39,40}.

Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar; perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikimi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise sebep olmaktadır. Miyokarda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümlerin %70'i demir yükünün yol açtığı kardiyak dekompansementasyon sonucudur³⁹. Demir kalp kasındaki, miyositlerde depolanır. Miyosit içindeki serbest demir atomu serbest radikal üretimini artırarak, mitokondrial solunum zincirinin yapısında bozulmaya neden olur. Kalp ileti sistemlerinde demir birikimi sonucu atrial ve ventriküller atımlar, paroksizmal atrial taşikardi, flutter ve fibrilasyon görülebilir⁴¹.

İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle perinükleer alanlarla sınır kalır ve birkaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda genellikle demir depolanması ile çok sayıda miyokard lif hücresinin etkilendiği görülmektedir⁴².

Kardiyak yetmezliğin belirtilerinden biri elektrokardiyografide(EKG) PR mesafesi uzamasıdır. T dalgası anormallikleri geç bir bulgudur. Daha ileri yaşlarda ve demir yükü fazla olanlarda daha sık görülür.⁵³ Ritm bozuklukları sıklıkla ikinci dekada atriyal ekstrasistollerle başlamaktadır. İkinci dekadan ortalarında ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkabilir ve sıklığı giderek artar⁴³.

Dirençli aritmilerle birlikte ejeksiyon fraksiyonunda(EF) azalma varsa bu bulgu bir yıl içinde semptomatik kardiyak yetersizliği gelişeceğinin işareti olarak kabul edilir. Miyokardiyal demir birikiminin ölçülmesi için biyopsi yapılması invaziv bir işlem olduğundan, kullanılabilecek alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler T2* MRG, miyokardiyal demir ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için β talasemi majörlü hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir^{44,45}.

Klinik bulgu verdikten sonra kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler oluştuğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri mortal seyreder.⁴⁶ Bu nedenle tanının subklinik evrede konulması oldukça değerli olacaktır. Bu nedenle 10 yaşını

geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik elektrokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonüklid sineanjiografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirilmesi oldukça önemlidir⁴⁷⁻⁴⁹.

Endokrin Komplikasyonlar

Büyüme ve Gelişme

Düzenli transfüzyon alan hastalarda büyüme geriliği daha az görölmektedir. Büyüme geriliğinin tek nedeni anemi olmayıp, düzenli şelatör kullanılmaması da büyüme hormonu üretiminde bozukluk yaratan faktörlerden biridir. Ayrıca şelatörlerin kendisi de büyüme geriliğine yol açabilmektedir¹³.

Puberte

Gecikmiş puberte sıklıkla ön hipofiz bezinde demir birikimine bağlı hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle olur. Düzgün şelasyon alınmaması gecikmiş puberteye neden olabilmektedir. Kızlarda primer ve sekonder amenore sık görölse de, ağır demir yüküne rağmen over fonksiyonlarının korunduğu görölmüştür. Erkeklerde bazal testosteron düzeyi düşük olsa da, insan koryonik gonadotropin hormon cevabı genellikle normaldir¹³.

Tiroid

Tiroid bezi en fazla demir biriken organlardan biri olmakla birlikte tiroid disfonksiyonu sıklıkla primer subklinik hipotiroidizm ile sınırlıdır. Özellikle erken dönem hipotiroidi yoğun şelasyon tedavisi ile düzelebilir. Aralıklı tiroid fonksiyonu izlemi önerilmektedir⁵⁰.

Adrenal Bezler

Demir birikimi en sık mineralokortikoidlerin sentezlendiği zona glomerulozada görölmekte olup, zona fasikülata da etkilenebilmektedir. Yaşça küçük hastalarda bazal glukokortikoid ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) cevabı sıklıkla normal bulunsa da daha ileri yaşlarda provokatif testlerde cevap azalmıştır¹³.

Paratiroid Bezler

Tetani, hipokalsemi ve hiperfosfatemi özellikle çok ağır demir birikimi olan hastalarda nadir de olsa görölebilmektedir. Ek olarak hipokalsemi kalp yetmezliğini ağırlaştırabilir ve aritmilere neden olabilir¹³.

Bozulmuş Glukoz Tolerans Testi ve Diyabet

Talasemi majorlü hastalarda diyabet prevalansı %6.4 ile % 14.1 arasında değişmekte iken,^{51,52} bozulmuş glukoz toleransı hastaların %27'sine ulaşan oranlarda bulunmuştur⁵³. Talasemide diyabet prevalansı serum ferritini^{54,55}, hepatit C enfeksiyonu^{56,57} ve pankreatik ve kardiyak demir birikimi^{58,59} ile korele bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, pankreatik MRG ile demir yüklenmesinin erken çocuklukta başladığı gösterilmiştir. Pankreas R2*MRG pankreatik beta hücre fonksiyonuyla yakın korelasyon gösterirken; karaciğer demir yoğunluğu, insülin direnci ile daha güçlü korelasyon göstermektedir. Yoğun şelasyon tedavisi ile bazı hastalarda insülin duyarlılığı tekrar sağlanabilir. Ancak diyabet gelişme riski taşıyan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı beta hücre fonksiyonununun %50 kaybı ile ilişkili olduğundan bu hastalarda genellikle tam bir iyileşme beklenilmemektedir⁶⁰.

Bununla birlikte bazı hastalarda ciddi pankreatik demir birikimine rağmen glukoz metabolizması normal olabilmektedir. Bu durum, tıpkı kalpte olduğu gibi sessiz demir depolanması ve kalıcı hasar arasında terapötik bir pencere olduğu tezini desteklemektedir⁶¹.

İskelet Sistemi

Talasemi majör tanısıyla izlenmekte olan hastalardaki iskelet değişiklikleri kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmesi nedeniyle oluşmaktadır. Düzenli transfüzyon alan hastalarda hemoglobin değerlerinin normale yakın düzeylerde tutulabilmesi ile eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir⁶². Ancak transfüzyon nedeniyle ile artmış serum demirinin sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi sonucunda da iskelet değişiklikleri oluşabilmektedir⁶³.

En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falanksalarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü ile karakterizedir. Radyolojik olarak uzun kemiklerde kortekste incelleme ve medüller kavitede genişleme görülür. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde görülür, kafatasında diploe boşluklarında genişleme ve trabekülalarda vertikal düzleşme görülebilir. Ayrıca tipik kaba yüz olarak tanımlanan "*talasemik yüz görünümü*" maksillada ileri derecede genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması ve orbitaların ayrık olması ile karakterizedir^{64,65}.

Talasemili hastalarda kemik korteksinde incelleme, hemakromatozis, hipogonadizm, gecikmiş puberte, şelatörlerin yan etkisi, parathormon-D vitamini aksının bozulması

osteoporoz/osteopeniye neden olabilen faktörlerdir^{6,1}. Desferroksamin alan hastalarda metafizeal displazi bildirilmiştir.^{66,67} Son yıllarda şelatör olarak kullanımı giderek artan deferipronun (DFP) yan etkilerinden birisi de artropatidir. DFP kullanan 14 talasemili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %64'ünün eklem yakınması olduğu saptanmıştır⁶⁸. Bu nedenle talasemili hastaların aralıklı olarak kalsiyum, fosfor değerlerinin ölçülmesi ve kemik yoğunluğunun tespit edilmesi önemlidir. Osteoporoza yönelik olarak kalsitonin ve bisfonat tedavilerinin etkin olduğu bildirilmiştir^{65,69}.

Solunum Sistemi Bulguları

Normal gelişim sürecinde alveoller, hava yolu sisteminden daha hızlı büyümektedirler. Bu durum *dissinaptik* büyüme olarak adlandırılır. Dissinaptik büyüme 8-12 yaşında son bulur⁷⁰. Talasemi majör hastalarında alveoler büyümenin zarar görmesi nedeni ile restriksiyon bulgularının ortaya çıktığı öne sürülmektedir⁷¹. Ancak diğer çalışmalarda restriksiyon bulgularının 12 yaşından büyük hastalarda da yaygın bir şekilde devam ettiği saptanmıştır⁷².

Talasemili hastalarda solunum sistemindeki etkilenmenin patogenezi hakkında birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır. Landing ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları çalışmada TM hastalarının bazılarında pulmoner hemosiderozis, alveolar septa ve kan damarlarında birikim olduğu ve bu bulguların restriktif akciğer hastalığına neden olabileceği öne sürülmüştür⁷³. Ancak Grisar ve arkadaşlarının altı vakalık otopsi incelemelerinde sadece 1 hastada hemosiderin birikimi olduğu gösterilmiştir⁷⁴.

Akciğerin talasemili hastalarda hedef organlardan biri olduğu bilinmektedir. Akciğerlerdeki fonksiyon bozukluklarını ve etiyolojisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları farklılık göstermekle birlikte, büyük çoğunluğunda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu paterni olduğu bildirilmiştir^{75,76}. Bazı çalışmalarda ise küçük hava yollarında hafif ya da orta derecede obstruksiyon ve hiperinflasyon olduğu bildirilmiştir⁷⁷.

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda β -TM hastalarındaki temel değişikliğin küçük hava yollarında obstrüksiyon olduğu öne sürülmüştür^{71,74}. 1980 yılında Keens ve arkadaşlarının 12 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların 11'inde obstrüktif tipte değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu durumun distal hava yolları tutulumunun sonucu olarak hava hapsi gelişmesine bağlı olduğu düşünülmüştür⁷⁸.

Geçirilmiş solunum yolu hastalığının olmasının talasemili hastalarda akciğer fonksiyonlarını

etkileyen bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Santamaria ve arkadaşlarının bir çalışmasında 4'ü kız, 8'i erkek 12 hasta değerlendirilmiş ve bu hastalara transfüzyondan önce ve transfüzyondan 24 saat sonra solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Hastalar, hava yolu obstrüksiyon öyküsü olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır. Daha önceden hava yolu obstrüksiyon öyküsü olan hastaların akım hızlarının düşük olduğu ve transfüzyon sonrası bu hızların daha da düştüğü görülmüştür. Öyküsünde böyle bir özellik olmayan hastaların akım hızlarında ise herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir⁷⁹. Bunun yanında yapılan diffüzyon çalışmalarında temel bozukluğun alveolo-kapiller düzeyde olduğu ve bu hastalarda diffüzyon azlığı görülebileceği öne sürülmüştür. Li ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya medyan yaşı 14,2 olan 16 erkek ve 13 kız β -TM hastası katılmıştır. Hastaların %55'inin solunum fonksiyon testlerinin (SFT) normal olmasına karşın, geriye kalan hastaların çoğunda (%34) diffüzyon bozukluğu saptanmıştır⁸⁰.

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

Talasemi majörde doku demir birikimi genellikle 10 yaş üstünde görülmektedir⁸¹. Ancak yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda 10 yaş altında da demir birikiminin görülebildiği bildirilmiştir^{39,45}. Yang ve arkadaşlarının çalışmasında şelasyon tedavisi etkin olan ve olmayan 192'si çocuk, 201 talasemi majör tanılı hastanın kardiyak fonksiyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda talasemi majörlü hastalarda tekrarlayan transfüzyonlar sonrası 10 yaşından itibaren kardiyomegali, 16 yaşından itibaren kalp yetmezliği bulgularının gelişimin arttığı bildirilmiştir³⁹. Bourli ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 9 ile 34 arasında değişen 52 TM tanılı hastaya transfüzyon sonrası SFT yapılmış ve yaş arttıkça restriktif bozukluğun arttığı görülmüştür⁸².

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu talasemili hastalarında en sık görülen solunum disfonksiyonu olarak bildirilmiştir. Bu durumun β -TM'li hastalarda transfüzyona bağlı demirin hava yolunu döşeyen epitel hücrelerinden daha çok akciğer parankiminde birikmesi ile oluşan interstisyel fibrozis sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Landing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da bunu destekler özellikle olup, bu çalışmada talasemili hastalarda alveoler septalarda demir birikimine bağlı hemosiderozis geliştiği ve bunun da interstisyel fibrozise sebep olduğu öne sürülmüştür⁷³.

Cooper ve arkadaşlarının çalışmasında, alveoler büyümenin zarar görmesinin de restriktif hasara yol açtığı öne sürülmüştür⁷¹. Carnelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise alveoler büyümenin tamamlanmasından sonra da restriktif bulguların artarak devam ettiği gösterilmiştir⁷². Bu bulgu, alveoler büyümenin zarar görmesinin restriktif akciğer hasarı oluşmasında tek başına etkili olmadığını düşündürmektedir.

Akciğerdeki demir birikimi ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin halen netliğe kavuşmamış olması nedeniyle bazı araştırmacılar akciğer biyopsisi veya postmortem akciğer incelemeleri ile akciğer dokusunun histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır^{73,83,84}. Ancak histopatolojik incelemelerde, akciğerlerde histolojik olarak saptanan demir birikimi ile solunum disfonksiyonu arasında neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir^{75,85}.

Canatan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25 β -TM tanılı hastada tekrarlayan transfüzyonun ve demir yükünün solunum fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Hastaların %11.6'sında obstruktif tip, %30.2'sinde restriktif tip, %32.5'inde kombine tipte bozukluk tespit edilirken %11'inde de solunum fonksiyonları normal bulunmuştur. Bu çalışmada yaş, kümülatif transfüze demir yükü ve şelatör tedavisi ile solunum fonksiyon testi anormalliği arasında korelasyon tespit edilmemiştir⁸⁶.

Li ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya ortalama yaşı 14,2 yıl olan 13 kız ve 16 erkek β -TM hastası katılmıştır. Hastaların %55'inin SFT'si normal olarak bulunurken geriye kalan %34'ünde ise difüzyon bozukluğu saptanmıştır⁸⁰. Birçok çalışmada da β -TM tanılı hastalarda temel solunum sistemi bozukluğunun obstruktif veya restriktif değil difüzyon bozukluğu olduğu öne sürülmüştür^{72,80,87}. Bu durumun düşük hemoglobin konsantrasyonunun yanı sıra, ilerleyen zamanlarda alveoler-kapiller membran kalınlığının artışı ile difüzyon kapasitesinde azalma neticesinde görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Bu çalışmalarda β -TM tanılı hastalarda difüzyon bozukluğunun en erken gelişen solunum fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda ise β -TM'li hastalarda baskın SFT bozukluğunun obstruktif tipte bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. Bu durumun transfüzyona bağlı demirin akciğer parankiminden çok hava yolunu döşeyen epitel hücrelerinde birikmesi sonucunda geliştiği düşünülmüştür. Vücut kitle indeksi düşük olan hastaların hava yolu çapları da dar olduğundan; hava yolu çapı küçük olan hastalarda SFT bozukluğunun hem daha sık hem de obstruktif tipte olduğu ileri

sürülmüştür. King ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada VKİ'nin hava yolu çapına olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 276 hastaya tüm vücut pletismografi ile hava yolu çapının bir göstergesi olan Gaw ölçümü yapılmıştır. VKİ'lerine göre 'düşük kilolu' gruba giren hastaların Gaw değerlerinin VKİ 'normal'olan gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır⁸⁸. Witzleben ve arkadaşlarının çalışmasında, β -TM'li hastalardan alınan nekropsi örneklerinde, demirin akciğer parankiminde değil, bronş epitel hücrelerinde ve bronşial bezlerde biriktiği gösterilmiştir⁸⁹.

Talasemi hastalarında solunum fonksiyonlarını değerlendiren bir grup çalışmada ise, baskın SFT bozukluğunun küçük hava yolları obstrüksiyonu olduğu bildirilmiştir^{78,90-92}. Priftis ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 7-20 arasında değişen transfüzyon programındaki 6 talasemi majör, 4 kez transfüzyon öyküsü olan 1 herediter sferositoz ve transfüzyon öyküsü bulunmayan 1 orak hücreli anemi tanılı hastaya SFT ve fiberoptik bronkoskopi yapılmıştır. Bu hastalardaki alveoler lavaj örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda hemosiderin yüklü makrofajlar görülmüş, baskın solunum fonksiyon bozukluğu tipinin küçük hava yolları obstrüksiyonu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada küçük hava yolu obstrüksiyonuna neden olan faktörün bronş epitel hücrelerinde ve müköz bezlerde demir birikimi olduğu, bunun sonucunda da bronşiolerde obstrüksiyon ve yamalı tarzda inflamasyon geliştiği belirtilmiştir⁹².

Talasemili hastalarda görülen solunum fonksiyon bozukluklarının gelişmesine katkıda bulunan çok sayıda faktör olduğu düşünülmektedir. Bunlar demir birikimi, hepatosplenomegali ve zayıf kas gücü nedeniyle göğüs duvarı restriksiyonu, alveol gelişiminin hasar görmesi ve desferoksamin ilişkili pulmoner toksisitedir^{75,76,93}. Bunlardan en önemlisi kronik transfüzyonlar nedeniyle demirin depolanması ve dokularda birikimidir. Bunun restriktif paternin oluşumunda çok önemli bir etken olduğu düşünülmektedir^{75,83}. Artmış demir birikiminin serbest radikal oluşumuna neden olarak doku hasarının başlamasında öncü rol oynadığı düşünülmektedir⁸⁰. Ayrıca demire bağımlı mikroorganizmaların da doku hasarını kolaylaştırdığı tahmin edilmektedir.

Akciğerlerdeki demir depolanması teorik olarak serum ferritin düzeyi ve karaciğerdeki demir depoları ile bağlantılıdır⁷⁶. Serum ferritin düzeyi şelasyon tedavisinin takibinde en sık kullanılan parametre olmasına rağmen bazı yayınlarda total demir yükünü tam olarak yansıtmadığı bildirilmiştir⁸⁰. Bununla birlikte Borgna-Pignatti ve arkadaşları tarafından serum

ferritin düzeylerinin ≥ 3000 ng/dL olduğu düzeylerde yüksek olasılıkla akciğer hasarı geliştiği ; ≥ 2500 ng/dL düzeylerinde ölüm riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir⁹⁴. Her ne kadar serum ferritini seri ölçümlere izin veren, invazif olmayan bir demir yükü gösterme aracı olsa da hepatik demir birikimini öngörmede sıklıkla yeterli olabilmekle beraber, özellikle kalp başta olmak üzere diğer demir biriken ve komplikasyonlara yol açan organlarda demir birikiminin doğru ve hassas bir şekilde gösterilebilmesi için son derece önemlidir. Bu amaçla T2*/T2/R2* ya da R2 MRG yöntemleri de kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemi sayesinde semptomatik olmadan ve organ yetmezliği bulguları gelişmeden kalp ve karaciğer demir birikimi yanında, hipofiz, pankreas ve tiroide de demir birikiminin gösterilmesi mümkündür^{36,95}.

Bourli ve arkadaşlarının çalışmasında transfüzyon programında olan ve şelasyon tedavisi alan 52 çocuk ve adolesan hastada %38.46 oranında restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Serum ferritin düzeylerinin restriktif patern saptanan grupta, normal SFT olan gruba göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir⁸². Srittipayawan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 9-15 yaş arası, ayda bir kez transfüze edilen, şelasyon tedavisi almayan 21 talasemi majör tanıli hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada küçük hava yolları obstrüksiyonu (%62) en sık görülen pulmoner disfonksiyon olup, % 24 oranında restriktif akciğer hastalığı saptanmıştır. Bu çalışmada, transfüzyon sayısının ($p=0.03$) ve ferritin düzeyinin ($p=0.04$) restriktif bulgular ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁶. Guidotti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, β -TM'li hastalarda %35.6 oranında restriktif bozukluk saptanmış ve serum ferritin düzeyleri ile restriktif patern arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir⁹⁷. Arora ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise karaciğer demir yükünün non-invazif bir göstergesi olduğu düşünülen serum ferritin değerinin solunum fonksiyon testi anormalliği üzerine zayıf etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0.07$)⁹⁶.

Arora ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hepatosplenomegalinin göğüs duvarı kompliansını azaltarak akciğerlerde restriksiyon gelişimine katkıda bulunduğu, splenektomili hastalarda vital kapasitenin arttığı ve ekspiratuar rezerv volümün korunduğu iddia edilmiştir. Bu çalışmada transfüzyon programında olan 8 yaş üstü 30 hastaya SFT yapılmış; 26 hastada restriktif patern ve restriktif patern ile splenektomi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.36$). Aynı çalışmada hastaların yaşı ($p=0.93$), transfüzyon sayısı ($p=0.84$) ve hemoglobin değerleri ($p=0.45$) ile restriktif patern arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$)⁹⁶. Fung ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise, hepatosplenomegalinin restriktif solunum fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir⁹⁷. Başka bir çalışmada

ise, splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalar ile restriktif SFT bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır⁸².

Sonuç

Sonuç olarak talasemili hastalarda solunum sistemi bozukluklarının gelişmesinde çok sayıda etken rol oynamaktadır. Bu hastalarda transfüzyon ve şelasyon tedavisi birçok komplikasyonda olduğu gibi akciğer tutulumunu önlemede de yararlı ve gereklidir. Ayrıca bu hastalar solunum sistemi ve akciğer fonksiyonları açısından da düzenli aralıklarla takip edilmeli; rutin kontroller sırasında solunum yolları enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik genel önlemlerin alınması için ailelerin bilinçlendirilmesi, influenza ve pnömokok gibi aşıların önerilmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Cunningham M. The thalasseмии. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th edition (Eds SH Orkin, DG Nathan, D Ginsburg, AT Look, DE Fisher, SE Lux):1015-106. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009.
2. Keser I. Hemoglobinopatilerde moleküler çalışmalar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2007;3:9.
3. Martin A, Thompson A. Thalasseмии. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1383-91.
4. Whetherrall DJ. Pathophysiology of thalasseमी. Bailliere's Clinical Hematology. 1998;11:127-46.
5. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalasseमी. N Engl J Med. 2005;353:1135-46.
6. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalasseमी. Blood. 2011;118:3479-88.
7. Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1393-406.
8. Lands LC, Woods S, Katsardis CH, Desmond K, Coates AL. The effects of diuresis and transfusion on pulmonary function in children with thalasseमी Major. Pediatr Pulmonol. 1991;11:340-4.
9. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. Biochemistry. 2013;52:8539-55.
10. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2nd edition. Nicosia (CY), Thalassaemia International Federation, 2008.
11. Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S et al. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. Blood. 2013;122:3088-9.

12. Hoffman R. Thalassemia syndromes. In Hematology Basic Principles and Practice, 3rd edition (Eds R Hoffman, EJ Benz, SJ Shattil):485-509. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.
13. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th edition (Eds SH Orkin, DG Nathan, D Ginsburg, AT Look, DE Fisher, SE Lux):1054-74. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009.
14. Başak N. Beta Talasemide moleküler tanı ve yöntemleri. In Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi (Eds D Canatan, Y Aydınok):49-60. Antalya, Talasemi Federasyonu, 2007.
15. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In The Thalassemia Syndromes, 4th edition (Eds DJ Weatherall, JB Clegg):65-120. Oxford, Blackwell Science, 2001..
16. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da alfa talasemi genotipleri ve Hb H hastalığı. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2007;3:17-23.
17. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:180-7.
18. Higgs DR. Alpha thalassemia: an overview. Current Views on Thalassemia. 1992;31-40.
19. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013;98:833-44.
20. Gümruk F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. Ankara, Türk Hematoloji Derneği, 2006.
21. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86:480-7.
22. Kocak R, Alparslan ZN, Agrıdag G, Başlamisli F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol. 1995;11:181-4.
23. Canatan D. Türkiye'de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. Hematolog. 2014;4-1:11-21.
24. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. Beta-thalassemia intermedia: a clinical perspective. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a013482.
25. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;21:5-11.
26. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in beta-thalassemia intermedia: an emerging concern. Curr Opin Hematol. 2013;20:187-92.
27. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. 2012;26:3-6.
28. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. Blood Rev. 2012;26:24-7.
29. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. 2012;26:12-5.
30. Akar N. Thalassemia Sendromları. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.

31. Lanskowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 5th edition. Oxford, Academic Press, 2011. 200-7.
32. Izadyar S, Fazeli M, Izadyar M, Salamati P, Gholamrezanezhad A. Bone mineral density in adult patients with major thalassaemia: our experience and a brief review of the literature. *Endokrynol Pol*. 2012;63:264-9.
33. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, Byers M, Sooranna D, Bajoria R et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in beta-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol*. 2012;159:462-71.
34. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes*, 4th edition (Eds DJ Weatherall, JB Clegg):287-356. Oxford, Blackwell Science, 2001.
35. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37:12-20.
36. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med*. 2000;343:327-31.
37. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:379-85.
38. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D et al. Beta-thalassaemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010;3:451-8.
39. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W et al. How early can myocardial iron overload occur in beta thalassaemia major? *PLoS One*. 2014;9:e85379.
40. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A et al. Guideline recommendations for heart complications in thalassaemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-25.
41. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today--prediction, prevention and management. *Eur J Haematol*. 2008;80:93-106.
42. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:20.
43. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia. *N Engl J Med*. 1994;331:574-8.
44. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9.

45. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB et al. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol.* 2014;164:579-85.
46. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol.* 2013;163:520-7.
47. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med.* 1996;36:16-20.
48. Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessì C et al. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2013;163:400-3.
49. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001;111:349-54.
50. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C et al. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid.* 2002;12:151-4.
51. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187-93.
52. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol.* 2009;146:546-56.
53. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:581-6.
54. Jaruratanasirikul S, Chareonmuang R, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Prevalence of impaired glucose metabolism in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167:873-6.
55. Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:850-4.
56. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism.* 1995;44:281-6.
57. Sougleri M, Labropoulou-Karatza C, Paraskevopoulou P, Fragopanagou H, Alexandrides T. Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1195-9.

58. Au WY, Lam WM, Chu WC, Tam S, Wong WK, Pennell DJ et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc.* 2007;39:3369-74.
59. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, Maris T, Berdousi H, Kattamis C et al. The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol.* 2007;17:1535-43.
60. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol.* 2012;87:155-60.
61. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010;148:466-75.
62. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int.* 1992;50:397-9.
63. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol.* 2006;61:40-52.
64. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In *Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition* (Eds GR Lee, J Foerster, J Lukens, F Paraskevas, JP Greer, GM Rodgers):1405-48. Philadelphia, Williams&Wilkins,1999.
65. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, Bowden DK, Kean AM, Obaid M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:138-44.
66. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S. Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156:561-5.
67. Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol.* 2000;55:610-4.
68. Kellenberger CJ, Schmugge M, Saurenmann T, Di Gennaro L, Eber SW, Willi UV et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta-thalassemia. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:989-94.
69. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol.* 1995;93:20-4.
70. Bucher U, Reid L. Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intra-uterine life. *Thorax.* 1961;16:207-18.

71. Cooper DM, Mansell AL, Weiner MA, Berdon WE, Chetty-Baktaviziam A, Reid L et al. Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia major. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:639-46.
72. Carnelli V, D'Angelo E, Pecchiari M, Ligorio M, D'Angelo E. Pulmonary dysfunction in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:180-4.
73. Landing BH, Nadorra R, Hyman CB, Ortega JA. Pulmonary lesions of thalassemia major. *Perspect Pediatr Pathol.* 1987;11:82-96.
74. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest.* 1990;98:1138-42.
75. Factor JM, Pottipati SR, Rappoport I, Rosner IK, Lesser ML, Giardina PJ. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major and the role of iron overload. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1570-4.
76. Arora M, Chandra J, Suri JC, Narayan S, Dutta AK. Pulmonary function tests in beta thalassemia. *Indian J Pediatr.* 2001;68:239-42.
77. Fung KP, Chow OK, So SY, Yuen PM. Pulmonary function in thalassemia major. *J Pediatr.* 1987;111:534-7.
78. Keens TG, O'Neal MH, Ortega JA, Hyman CB, Platzker AC. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion program. *Pediatrics.* 1980;65:1013-7.
79. Santamaria F, Villa MP, Werner B, Cutrera R, Barreto M, Ronchetti R. The effect of transfusion on pulmonary function in patients with thalassemia major. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18:139-43.
80. Li AM, Chan D, Li CK, Wong E, Chan YL, Fok TF. Respiratory function in patients with thalassaemia major: relation with iron overload. *Arch Dis Child.* 2002;87:328-30.
81. Abu-Ekteish FM, Al-Rimawi HS, Al-Ali MK, Shehabi IM. Pulmonary function tests in children with beta-thalassemia major. *Chron Respir Dis.* 2007;4:19-22.
82. Bourli E, Dimitriadou M, Economou M, Vlachaki E, Christoforidis A, Maratou E et al. Restrictive pulmonary dysfunction and its predictors in young patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:801-7.
83. Piatti G, Allegra L, Ambrosetti U, Cappellini MD, Turati F, Fiorelli G. Beta-thalassemia and pulmonary function. *Haematologica.* 1999;84:804-8.
84. Jamal R, Baizura J, Hamidah A, Idris N, Jeffrey AH, Roslan H. Abnormalities in lung function among multiply-transfused thalassemia patients: results from a thalassemia center in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36:265-9.
85. Dimopoulou I, Kremastinos DT, Maris TG, Mavrogeni S, Tzelepis GE. Respiratory function in patients with thalassaemia and iron overload. *Eur Respir J.* 1999;13:602-5.
86. Canatan D, Koc N. The effect of transfusion on pulmonary function tests in patients with thalassemia. *Turk J Haematol.* 2004;21:137-9.

87. Khong PL, Chan GC, Lee SL, Au WY, Fong DY, Tsang KW et al. Beta-thalassemia major: thin-section CT features and correlation with pulmonary function and iron overload. *Radiology*. 2003;229:507-12.
88. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Muñoz P, Marks GB et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J*. 2005;25:896-901.
89. Witzleben CL, Wyatt JP. The effect of long survival on the pathology of thalassaemia major. *J Pathol Bacteriol*. 1961;82:1-12.
90. Hoyt RW, Scarpa N, Wilmott RW, Cohen A, Schwartz E. Pulmonary function abnormalities in homozygous beta-thalassemia. *J Pediatr*. 1986;109:452-5.
91. Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, Kato R, Coates TD, Harmatz P et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol*. 2011;155:102-5.
92. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Tsakanika C, Tapaki G, Ladis V, Bush A et al. Quantification of siderophages in bronchoalveolar fluid in transfusional and primary pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:972-7.
93. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, MacLusky I, Thorne PS. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am J Dis Child*. 1990;144:565-9.
94. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. (Eds JP Greer, J Foerster, GM Rodgers, F Parakevas, B Glader, RT Means):1082-131. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
95. Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpınar B, Gümruk F, Alibek S et al. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:59-62.
96. Sritippayawan S, Lekhanont P, Harnruthakorn C, Samransamruajkit R, Deerojanawong J, Seksarn P et al. Restrictive lung disease and serum TGF-beta1 in thalassemia major children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23:121-6.
97. Guidotti F, Piatti G, Marcon A, Cassinerio E, Giuditta M, Roghi A et al. Pulmonary dysfunction in thalassaemia major: is there any relationship with body iron stores? *Br J Haematol*. 2017;176:309-314.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Begül Yağcı-Küveli
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Adana Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Adana, Turkey
e-mail: drbegul@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 20.03.2017

Kabul tarihi/Accepted: 10.04.2016