



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYON BAĞIMLI B TALASEMİ MAJORLÜ
ÇOCUKLARDA AKCİĞER FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice Kübra ÖZMAYA
UZMANLIK TEZİ

Diyarbakır-2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYON BAĞIMLI BETA TALASEMİ MAJORLÜ
ÇOCUKLARDA AKCİĞER FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice Kübra ÖZMAYA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat SÖKER

Diyarbakır - 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Murat SÖKER'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalımızın değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen aileme ve bu süreçte bana destek olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hatice Kübra ÖZMAYA
Diyarbakır-2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: β Talasemi Major (β -TM) tanılı hastalarda uzun süreli kan transfüzyonu, ekstrasvasküler hemoliz ve artmış intestinal demir absorpsiyonu vücutta aşırı demir birikimine yol açar. Vücutta farklı organ ve dokularda demir birikimine bağlı klinik bulgular gelişebilmektedir. Bu çalışmamızda çocuk hematoloji kliniğimizde takipli olan transfüzyon bağımlı β TM tanılı hastaların klinik özelliklerini, akciğer grafisinde saptanan bulguları ve solunum fonksiyon testlerinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli olan 12-18 yaş arası transfüzyon bağımlı β -TM tanılı çocuklarda akciğer fonksiyonları vaka-kontrol yöntemi ile araştırıldı. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Yapılacak solunum fonksiyon testlerine uyum sağlayabilmesi için 12 yaşından büyük çocukların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya genetik ve klinik olarak kesinleşmiş β -TM olan, en az iki yıldır düzenli kan transfüzyonu yapılan, düzenli demir şelatörü kullanan ve SFT uyumu tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen astım ve amfizem gibi bilinen akciğer hastalığı olan, ekokardiyografide herhangi bir patoloji saptanan, takiplerine düzenli gelmeyen, sigara ve diğer tütün ürünlerini kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet, hastalık tanı yaşı, takip süresi, kullandığı şelatör adı ve dozu), laboratuvar sonuçları (hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, ferritin), SFT sonuçları ve PAAC grafisi değerlendirme konusunda deneyimli uzman tarafından saptanan bulgular kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşı 14.77 ± 2.97 yıl olan 16'sı erkek ve 10'u kız olmak üzere toplam 26 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama hgb düzeyi 8.56 ± 0.73 g/dL, ferritin düzeyi 2837 ± 3199 ng/dL olarak bulundu. Hastaların tümü deferasiroks (DFX) kullanmaktaydı ve ortalama DFX dozu 1096.15 ± 316.85 mg olarak bulundu. Hastaların PAAC grafilerinde; 13 (%50)'ünde normal, 4 (%15,4)'ünde sağ bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde bilateral bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde sağ hiler dolgunluk olarak bulundu. Hastaların 13 (%50)'ünde normal, 7 (%26,9)'sinde restriktif, 4 (%15,4)'ünde mik

ve 2 (%7,7)'sinde obstruktif tipte SFT sonucu saptandı. Splenektomi yapılan 5 hastanın tümünün 14 yaşından büyük olduğu saptandı ($p=0.004$). Hastalardan ferritin düzeyi <1500 ng/ml ve >1500 ng/ml olan iki grup arasında SFT sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 11 (%42,3) hastanın FVC değerinin %80'in altında olduğu saptandı. Büyük çocuklarda ve daha uzun süre takip edilen çocuklarda FVC değerinin daha düşük olduğu ($<\%80$) saptandı (sırasıyla; $p=0.018$ ve $p=0.025$). Cinsiyetler arasında SFT sonuçları ve splenektomi yapılması açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Erkek hastaların kız hastalara göre daha geç dönemde (18 aya karşın 7,5 ay) β -TM tanısı aldığı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0.024$). VKİ <18 kg/m² olan çocuklardaki IgE düzeyleri VKİ >18 kg/m² olan çocuklardan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (36.6'ya karşın 18.8 IU/mL) ($p=0.003$).

Sonuç:Transfüzyon bağımlı β -TM tanılı hastaların asemptomatik dönemlerinde akciğer grafisinde yüksek oranda patolojik bulgular, SFT sonuçlarında büyük restriktif ve miks tipte solunum sıkıntısı ile birlikte daha az oranda obstruktif solunum sıkıntısı ile uyumlu bulgular saptadık. B-TM tanılı hastaların solunum problemlerinin erken dönemde saptanması ile beklenen yaşam süresinin ve yaşam kalitesinin artırılabilceğini düşünmekteyiz. Bu hastaların klinik izleminde farklı SFT yöntemleri ve akciğer bulgularının daha ayrıntılı değerlendirildiği HRCT ile takibi konusunda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Talasemi Majör, SFT, PAAC, Demir, Şelatör.

ABSTRACT

Background and Aim: Long-term blood transfusion, extravascular hemolysis and increased intestinal iron absorption in patients with β Thalassemia Major (β -TM) lead to excessive iron accumulation in the body. Clinical manifestations of iron overload may occur in different organs and tissues in the body. In this study, we aimed to evaluate the clinical features, findings of the chest X-ray and the results of pulmonary function tests (PFT) of the transfusion-dependent β TM patients who were followed up in our pediatric hematology clinic.

Material and Methods: In this study, lung function was investigated by case control method in children aged between 12 and 18 years who were followed-up in Dicle University Medical Faculty Pediatric Hematology and Oncology Department. The study was approved by Dicle University Medical Faculty Ethics Committee. Children older than 12 years of age were planned to be included in the study in order to adapt to pulmonary function tests. The study included patients with genetically and clinically confirmed β -TM who underwent regular blood transfusions for at least two years, who had regular iron chelators, and had complete PFT compliance. Patients with known lung disease, known asthma and emphysema, who had any pathology on echocardiography, who did not follow their follow-up regularly, and who used cigarette and other tobacco products, were not included in the study. Demographic findings (age, gender, the first diagnosis age, duration of follow-up, name and dose of chelator used), laboratory results (complete blood count, renal function test, liver function test and ferritin value), results of PFT and findings detected by experienced specialist in chest x-ray were recorded.

Findings: A total of 26 patients (16 male, 10 female) with a mean age of 14.77 ± 2.97 years were included in our study. The mean hemoglobin level of the patients was 8.56 ± 0.73 g/dL and the ferritin level was 2837 ± 3199 ng/dL. All patients were using deferasirox (DFX) and the mean DFX dose was 1096.15 ± 316.85 mg. In the Chest x-ray findings of the patients; 13 (50%) had normal, 4 (15.4%) had right prominent bronchovascular markings, 2 (7.7%) had bilateral prominent bronchovascular markings, and 2 (7.7%) had right hilar fullness. 13 (50%) of the patients had normal, 7 (26.9%) had restrictive, 4 (15.4%) had mixed and 2 (7.7%)

had obstructive type of PFT. All 5 patients who underwent splenectomy were found to be older than 14 years ($p = 0.004$). There was no statistically significant difference between the two groups with ferritin levels <1500 ng / ml and > 1500 ng / ml in terms of PFT results ($p > 0.05$). FVC values of 11 patients (42.3%) were below 80%. FVC values were found to be lower ($<80\%$) in older children and longer follow-up children ($p = 0.018$ and $p = 0.025$, respectively). There was no significant difference between the genders in terms of PFT results and splenectomy ($p > 0.05$). It was determined that male patients were diagnosed with TM at a later stage (18 months versus 7.5 months) compared to female patients and this difference was statistically significant ($p = 0.024$). IgE levels in children with BMI <18 kg/m² were statistically significantly higher than in children with BMI > 18 kg/m² (36.8 versus 18.8 IU/mL) ($p = 0.003$).

Conclusion: In asymptomatic periods of patients diagnosed with transfusion-dependent β -TM, we found high pathologic findings on chest radiographs, large restrictive and mixed respiratory distress symptoms, and a lower rate of obstructive respiratory distress. We think that the life expectancy and quality of life can be increased by the early detection of respiratory problems of patients with β -TM. In the clinical follow-up of these patients, we think that more detailed studies should be done on HRCT with different PFT methods and lung findings.

Keywords: Thalassemia major, LFT, chest x-ray, iron, chelator

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Talasemiler	2
2.1.1. Tanımlama ve tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.2. Beta talasemi	5
2.2.1. Talasemi patofizyolojisi	7
2.2.2. Beta talasemide klinik sınıflama	7
2.2.3. β Talasemi majörde klinik bulgular ve tedavisi	11
2.2.4. Beta talasemi komplikasyonları	11
2.3. Solunum sisteminin değerlendirmesi	24
2.3.1. Solunum fonksiyon testleri (SFT)	24
2.3.2. Çocuklarda solunum fonksiyon testleri	24
2.3.3. SFT endikasyonları	25
2.3.4. Spirometre	31
3. MATERYAL ve METOD	37
3.1. Araştırmanın yeri ve zamanı	37
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri	37
3.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri	37
3.4. β talasemi majör (β -TM) tanılı hastaların takibi	38
3.5. Demir birikiminin takip edilmesi	38
3.6. Solunum fonksiyon testi sonuçları	38
3.7. Akciğer bulgularının ve PAAC grafisinin değerlendirilmesi	39

3.8. Çalışmada değerlendirilen parametreler	39
3.9. İstatistiksel analiz	39
4. BULGULAR	41
4.1. Demografik bulgular.....	41
4.2. Solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçları	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKÇA	63



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Heterozigot β talasemi sendromları ve çeşitleri (5).....	3
Tablo 2. Dünyada bir yıl içinde görülen doğumsal hemoglobin bozukluklarının dağılımı (14,15).	4
Tablo 3. Ülkemizde yapılmış olan beta talasemi tarama çalışmaları (18–20).....	5
Tablo 4. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan alfa talasemi, beta talasemi, Hb S ve Hb D insidansları.	6
Tablo 5. β Talasemi sendromları ve genotiplerinin belirtildiği tablo (32).	10
Tablo 6. Çocuklarda SFT endikasyonları ve göreceli kontrendikasyonları	26
Tablo 7. Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri.	31
Tablo 8. Solunum fonksiyon bozukluklarında sayısal spirometrik değerler ve akciğer hacim parametreleri	34
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.....	41
Tablo 10. Hastaların özellikleri ve PAAC grafisi bulgularının dağılımı.	43
Tablo 11. Hastaların yaşlarına göre iki gruba ayrıldığı tablo.	44
Tablo 12. Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları ve SFT sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. Hastaları VKİ değerlerine göre karşılaştırıldığı tablo.	48
Tablo 14. Hastaların Ferritin değerine göre gruplandırıldığı tablo.....	49
Tablo 15. Hastaların FVC (%) değerlerine göre karşılaştırıldığı tablo.	50
Tablo 16. Hastaların solunum patolojilerinin dağılımını gösteren tablo.....	51
Tablo 17. Hastaların splenektomi yapılma durumlarına göre SFT sonuçları ve IgE düzeyleri.	52

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Talasemi majörlü hastalarda demir birikim mekanizmaları ve komplikasyonların gelişimini gösteren şekil.....12

Grafik 1. Akciğer hacimlerini ve dağılımını özetleyen grafik28

Grafik 2. Spirometri ile ölçülen akım-hacim eğrisi (A) ve hacim-zaman grafiği (B).(96).....32



KISALTMALAR DİZİNİ

BT	: Beta Talasemi
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DFP	: Deferipron
DFS	: Desferrioksamin
DFX	: Deferasiroks
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERV	: Ekspiratuar Rezerv Volüm
Fe	: Demir
FEF25-75	: Ekspiryum Ortası Maksimum Akım Değeri
FEVT	: Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
Hb	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
IC	: İnspiratuar Kapasite
IL-8	: İnterlökin-8
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
OEhb	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
OEHK	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PFR	: Peak Flow Rate
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
Plt	: Platelet
RDW	: Kırmızı Küre Dağılım Geniğiği
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TGF-β1	: Transforming Growth Factor- β1
TI	: Talasemi Intermedia
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TM-β	: Talasemi Majör
TV	: Tidal Volüm

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

α : Alfa

β : Beta

γ : Gamma

δ : Delta

ϵ : Epsilon



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelisen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır(1). β -TMtanılı hastalarda anemiye bağlı komplikasyonların gelişimini azaltmak veya önlemek için yapılan düzenli kantransfüzyonları ve şelatör tedaviler sayesinde son yıllarda hastaların sağkalımında ciddi oranda düzelme sağlanmıştır. Ortalama yaşam süresinde gözlenen artış nedeni ile kan transfüzyonuna bağlı gelişen yan etkilerin farklı organ ve sistemlerdeki bulguları da görölmeye başlanmıştır. β -TM tanılı hastalara yapılan kan transfüzyonları nedeni ile vücut demir yükünde önemli artış olmaktadır.

Kronik transfüzyon bağlı olarak demir birikimi kalp, karaciğer, endokrin organları ve akciğerleri etkileyebilmektedir (2,3). Akciğer dokusu da demir birikiminden etkilenmektedir. Akciğerlerdeki demir birikimi akciğer dinamiklerinde önemli değişikliklere yol açmakta ve solunum fonksiyomlarında meydana gelen bozulmalar nedeni ile hastaların yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı transfüzyon bağımlı β -TM hastalardaki baskın olarak görölen solunum fonksiyon bozukluğunun tipini ve bunun demir aşırı birikimi ile ilişkisini tespit etmek ve bu duruma etki eden faktörleri araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemiler

Talasemiler, genellikle otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır (1). Talasemi, bir veya daha fazla globin zincirinin sentezinin azalması sonucu dengesiz globin-zincir sentezine, kusurlu hemoglobin üretimine ve kırmızı hücrelerin veya prekürsörlerinin globin alt birimlerinin etkilerinden zarar görmesine yol açan bir durum olarak tanımlanabilir.

Talasemi sendromları değişik derecelerde inefektif hematopoez ve artmış hemoliz ile karakterize olup, talasemi sendromları; α , β , γ , δ olarak tanımlanan Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda yapılması veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bununla birlikte çok çeşitli genetik bozukluklar ve bunlara karşılık gelen klinik sendrom çeşitliliğine sahiptir. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir. Çoğu beta talasemi, iki beta globin geninin (kromozom 11) bir veya her ikisindeki nokta mutasyonlarından dolayı oluşur (4). Bu durum messenger ribonükleik asit (mRNA) sentezinden, translasyon ve post translasyonel modifikasyonuna transkripsiyonun başlangıcından itibaren β -globin ekspresyonunun yolundaki her adımı etkileyebilir.

Tablo 1. Heterozigot β talasemi sendromları ve çeşitleri (5).

Tip	Hb A ₂	Hb F
β^+ - Talasemi	Artmış	Normal veya hafif artmış
β^0 - Talasemi	Artmış	Normal veya hafif artmış
$\delta\beta$ - Talasemi	Normal	Artmış (%5-15)
HPFH	Normal	Artmış (%15-30)

2.1.1. Tanımlama ve Tarihçe

İlk kez 1889 yılında von Jaksch, anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımlamış ve bu klinik duruma “von Jaksch anemisi” adını vermiştir. Yaşamın erken döneminde ortaya çıkan ve splenomegali ve kemik değişiklikleri ile ilişkili şiddetli anemi formu ilk olarak 1925 yılında Cooley ve Lee tarafından tanımlanmıştır (6). 1932’de, George H. Whipple ve William L. Bradford, bu hastalıktaki patolojik bulguları kapsamlı bir şekilde değerlendirmişlerdir. Yunan dilinde “deniz” anlamına gelen “thalassa” kelimesinden hareketle ortaya atılan “talasemi” kelimesini ise de ilk olarak Whipple ve Bradford ifade etmiştir (7,8). 1940’tan sonra bu talaseminin genetik bir temeli olduğu üzerinde duulmuştur. Şiddetli homozigot durum talasemi majör olarak bilinirken, heterozigot durumlar, talasemi özelliği, şiddetine göre talasemi minör veya minima olarak belirlendi. Daha sonra talasemi intermedia terimi, ana formdan daha hafif ancak özelliklerden daha şiddetli bozuklukları tanımlamak için kullanıldı (1). Yakın zamanlarda ise talaseminin tek bir hastalık olmadığı, ancak her biri globin üretiminin kalıtsal anormalliğinden kaynaklanan bir grup hastalık olduğu konusunda uzlaşıldı.

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun %3’ü beta talasemi taşıyıcısı olup Güneybatı Asya’da nüfusun %5-10’u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Beta globin genlerinin mutasyonları, ağırlıklı olarak Akdeniz, Güney ve Güneydoğu Asya kökenli çocuklarda görülür (8,9). Talasemi’ler, Akdeniz havzasından ve Afrika’nın bazı bölgelerine, Orta Doğu, Hint Yarımadası, Güneydoğu Asya ve Melanezya’dan Pasifik Adalarına uzanan geniş alanda yüksek bir insidansa sahiptir (10,11). Bu alanlarda β -talasemi için taşıyıcı

sıklıkları % 1 ila% 20 arasında değişir ve nadiren daha yüksek olabilir. Alfa talasemi'nin daha hafif biçimlerinin sıklığı, Sahra altı Afrika'nın bazı bölgelerinde% 10 ile 20 arasında değişen oranlarda, bazı Orta Doğu ve Hint popülasyonlarında % 40 veya daha fazla, Kuzey Papua Yeni'de% 80'e varan oranlarda daha fazladır (12).

Küresel olarak, anormal hemoglobinleri ve 80 milyonu beta talasemi taşıyıcısı olan 270 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, 300.000 ile 400.000 arasında bebeğin her yıl ciddi bir hemoglobin bozukluğu (talasemi majörlü 23.000) ile doğduğunu ve bu doğumların%90'ının düşük veya orta gelirli ülkelerde meydana geldiğini göstermektedir (12,13).

Tablo 2. Dünyada bir yıl içinde görülen doğumsal hemoglobin bozukluklarının dağılımı (14,15).

Majör hemoglobin bozuklukları ile doğum sayıları	Sayı (kişi)
Beta talasemi majör	22,989
HbE beta talasemi	19,128
HbH hastalığı	9568
Hb Bart's Hidrops (α^0/α^0)	5183
Orak Hücreli Anemi	217,331
S Beta talasemi	11,074
Hemoglobin SC hastalığı	54,736

2.1.2.1. Türkiyede Talasemi

Türkiye'de son yıllarda ciddi oranda bir azalma görülmekle birlikte yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında beta talasemi hastası olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek oranda taşıyıcı içeren ülkelerden göçün artışı ile bu azalmanın yavaşlayacağı öngörülmektedir (16).Türkiye, dünyadaki kıtalarının kesişme noktasında yerleşmiştir, bu nedenle dünya üzerinde, özellikle Asya, Avrupa ve Afrika arasındaki göçler, hemoglobin bozukluklarının evrimi de dahil olmak üzere, Türkiye'yi çeşitli yönlerde etkilemiştir. Hemoglobinopatilere ve talasemilere yönelik araştırmalar, Türkiye'nin birçok farklı bölgesinde gerçekleştirilmiş olup halen devam etmektedir ancak bu araştırmaların çoğu yerel bölgelerle sınırlıdır. Bu çalışmaların sonuçları ise talasemik sendromların özellikle

Türkiye'nin güney kısmında sıklıkla görüldüğünü göstermektedir. Sağlık Bakanlığı ile Altay ve ark. (17) tarafından değerlendirilen veriler (2000-2006 yılları arasında Türkiye'nin farklı bölgelerindeki yerel araştırma sonuçlarından elde edilen veriler) sonucunda beta talasemi ve anormal hemoglobinlerin insidansı ortalama 4,3% olup belirgin bölgesel farklılıklar nedeni ile % 0,6 ile % 13,0 arasında kadar değişim göstermektedir (17–19).

Tablo 3. Ülkemizde yapılmış olan beta talasemi tarama çalışmaları (18–20).

İl	Sıklık (%)	Yazarlar
Adana	3-13	Güvenç, Yüreğir
Adıyaman	1,06	Genç
Antakya	0,8-1,4	Aksoy, Altay, Özsoylu
Antalya	2-13,7	Aksoy, Bircan, Canatan
Bursa	2,6	Akar
Denizli	2,6-3,7	Keskin, Sözmen, Turan
Erzurum	0,68	Acemoğlu
Gaziantep	1,8	Gürbak
Isparta	2,5	Tunç
İzmir	2,1-4,9	Aydınoğlu, İrken, Uysal
Kahramanmaraş	0,68-2,8	Canatan, Güler, Yüreğir
Kayseri	2,1	Karakürkçü
Konya	2-3	Güler, Turan
Mersin	1,7-2,4	Aksoy, Altay, Tosun
Muğla	3,8	Arcasoy
Van	2,6	Aksoy
Batı Trakya	10,7	Aksoy
Doğu Anadolu	0,6	Kürkçüoğlu
Türkiye (Genel)	2,1	Arcasoy

2.2. Beta Talasemi

β talasemiler 11. kromozom üzerindeki β globin geninde oluşan nokta mutasyonlar sonucu oluşur (21,22). β talasemi, otozomal resesif (OR) geçişli olmakla

birlikte nadir olarak otozomal dominant (OD) kalıtılabilir (11). Bu nedenle 20 yıl öncesine kadar yüksek oranda görülen akraba evlilikleri nedeniyle ülkemizde halen çok sayıda β talasemi tanılı çocuk doğmaktaydı. Ülkemizde halen devam eden Ulusal Talasemi ile mücadele programı (2002) ile evlilik öncesi talasemi taramaları ile birlikte yeni doğan talasemi tanılı çocuk sayısında %90'lara varan azalma sağlanmıştır(19).

β talasemi taşıyıcılığı sıklığı ülkemizde %2.1, dünya genelinde ise %5.1 oranındadır (17,18). Fakat Akdeniz'e kıyısı olan bölgelerde bu sıklığın arttığı bilinmektedir. Türk toplumunda yapılan genetik çalışmalarda otuzu aşkın mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte, Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (%40), IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonlarıdır (9,23). Hastalarda β^0 ya da β^+ mutasyonlar olmak üzere klinik üzerine etkili iki farklı mutasyon grubu vardır (4,24,25).

Tablo 4. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan alfa talasemi, beta talasemi, Hb S ve Hb D insidansları.

Bölge	Alfa talasemi (%)	Beta talasemi (%)	Hb S (%)	Hb D (%)
Çukurova Yöresi	3.3*	2.3-4.6	3-47	0.3
Güney (Türkiye)	8	2.4-13.1	2.5	-
Batı (Türkiye)	-	0.7-3.6	0.5	-
Ege Bölgesi	-	2.6-5.1	0.5	-
Marmara Bölgesi	-	3.4-11.7	2.5	-
İç Anadolu	3.6**	2.1	-	-
*, Kolon kromatografi (HPLC); **, DNA Analiz yöntemi				

2.2.1. Talasemi Patofizyolojisi

β talasemi, β -globin mRNA yapımının azalmasını etkileyen genetik defektler sonucunda ortaya çıkar. Bu genetik defektler, β -globin üretimindeki minimal bir eksiklikten (hafif β^+ talasemi alleller) tam yokluğa (β^0 talasemi) kadar değişen bir şekilde ortaya çıkabilir. Talasemide, etkilenmemiş α -globin genleri sayesinde normal α -globin zincirlerinin sentezi normal olarak devam eder, bu durum ise eşlenmemiş α -globin zincirlerinin eritroid öncülleri içinde aşırı birikimine neden olur. Serbest α -globin zincirleri, canlı tetramer yapıları oluşturmaz ve bunun yerine, kemik iliği oluşturan kırmızı hücre prekürsörlerinin içinde inklüzyon cisimcikleri olarak çökelir. Bu α -zincir inklüzyonları, splenektomiye takiben periferik eritrositlerde olduğu gibi kemik iliğinde eritroid prekürsörlerinde hem düşük hem de elektron mikroskobu ile gösterilebilir (26,27). Eritroid öncüllerinin yoğun şekilde intramedüller yıkımdan ve dolayısıyla tüm β talasemilerin klinik tablolarının altında yatan etkisiz eritropoezin temel nedeni bu birikimdir.

Periferik dolaşımda yoğun α -zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış eritrositer seri hücreleri dalakta hemolize uğrar; bunun sonucunda dalakta hipertrofi gelişir. Hipersplenizm de kısır döngü sonucunda anemiye derinleştirir. B talasemide anemi; inefektif eritropoez, periferik hemoliz ve hemoglobin sentezinde genel bir azalmanın bir kombinasyonu ile gelişir. Talasemi hastalığındaki hastalığın şiddeti, α ve α -globin zincirleri arasındaki dengesizlik derecesi ve serbest α -zincir havuzunun büyüklüğü ile iyi ilişkilidir. Böylece, zincir dengesizliğinin derecesini azaltan faktörler ve kırmızı hücre öncülerindeki α -zincir fazlalığı hastaların fenotipleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Klinik çeşitliliğinin gözlenmesinin temel nedeni bu durumdur. Defektif eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesindeki azalma sonucunda da böbreklerden eritropoetin salgısı artar ve bunun sonucunda kemik iliğinde eritroid hiperplazi olur. Uzun süreli kemik iliği uyarımı ve inefektif eritropoez neden ile yüz, kafatası, kotalarda ve ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler ortaya çıkar.

2.2.2. Beta Talasemide Klinik Sınıflama

2.2.2.1. Sessiz β Talasemi Taşıyıcılığı

$\beta^{\text{sessiz}}/\beta$ genotipi birçok heterojen beta globin gen mutasyonu içermekle birlikte beta zincir üretiminde çok hafif bir azalma mevcuttur. Sessiz taşıyıcı

($\beta^{\text{sessiz}}/\beta$) normale yakın düzeyde α ve β zincir oranlarına sahip olup herhangi bir hematolojik anormallik gözlenmez (28). Bu tablo β talasemi minörlü aile fertlerinin ağır talasemi major tanılı çocuklarının doğması sonrasında yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Bu kişilerin HbA₂ düzeyleri normal sınırlardadır ve hafif bir mikrositoz görülebilir. Bazı bireylerde $\beta^{\text{sessiz}}/\beta^{\text{sessiz}}$ genotipi tanımlanmış olup bu kişilerde hafif talasemi intermedia ile benzer şekilde artmış Hb F ve Hb A₂ düzeyleri görülür (15,25).

2.2.2.2. β talasemi Minör

β Talasemi Minör bir globin geninin etkilenmiş olur diğer β -globin geninin normal olduğu heteroizgot bir durumdur. Bu bireylerde β -globin genlerinden birinde mutasyon mevcuttur. Bu tabloda hafif düzeyde anemi (erkeklerde Hb düzeyi 12,4 ile 14,2 g/dL ve kadınlarda 10,8 ile 12,8 g/dL) görülebilmektedir. Tam kan sayımında RBC (kırmızı kan hücreleri) sayısında hafif artış izlenir ve MCV (ortalama eritrosit hacmi) 75 fL'nin altındadır. Retikülosit düzeyi normal seviyede veya çok hafif artmış olabilir. Mikrositoz ve hafif ve asemptomatik anemi ile birlikte hemogloblin elektroforezinde HbA₂ düzeyi artmıştır. En sık görülen β Talasemi Minör sendromlarında (β^+/β ve β^0/β) HbA seviyeleri %92-95 olup HbA₂ düzeyleri ise %3-7 civarındadır. Periferik kan yaymasında mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, “target-hedef” hücreleri görülebilir. β talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırd edilmesi önemlidir. β talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir. β talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz görülür iken, demir eksikliği anemisinde eritrosit sayısı düşüktür. Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ise β Talasemi Minör’de sıklıkla normal, demir eksikliğinde ise artmış olarak saptanır. Bazı hastalarda HbF düzeyi de yüksek bulunabilir (%1-5). Demir eksikliği anemisinde (DEA), HbA₂düneyi de azalabildiğinden, β talasemi taşıyıcılığı tanısını güçleştirebilir.

2.2.2.3. β Talasemimajör (β -TM)

β TalasemiMajör (β -TM) düzenli transfüzyon gerektiren ciddi anemi ile karakterizedir. Genellikle yaşamın ilk 6 ayı ile 2. yılı aralığında HbA düzeyinin beklenen şekilde artmaması sonucunda tanı alır (γ ve β dönüşümünün gerçekleşmesi

ve HbF düzeyinin azalması sonucunda). Tedavi edilmeyen β -TM hastalarında Hb düzeyleri 3-4 g/dL düzeylerine kadar düşebilir. MCV seviyeleri 50-70 fL düzeyinde olup periferik kan yaymasında ciddi hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreler, gözyaşı hücreleri ve eliptositoz görülebilir. Kırmızı kan hücrelerinde bazofilik noktalanmalar sıklıkla görülür ve hematinize olmamış demir moleküllerinin birikimi nedeni ile periferik kan yaymasında Pappenheimer ve Howell Jolly cisimleri görünür. Ciddi şekilde artmış eritroid hiperplazi ve hemolize rağmen retikülosit sayısı hafif veya orta derecede artmış olarak saptanır. Hemoliz ile uyumsuz şekilde gözlenen retikülosit artış oranı kemik iliğindeki eritroid öncüllerin apoptozu ile ilişkilidir (inefektif eritropoez) (11).

Hemoglobin elektroforezinde HbA çok düşük orandadır veya saptanamaz. HbA sadece β^+ mutasyonu varlığında üretilebilir ve %10-30 civarındadır. HbF düzeyi ise %70 ile %90 arasında değişmektedir. HbA₂ düzeyleri ise değişken olup sıklıkla referans değerlere yakındır. Kemik iliği incelemesinde ise artmış Myeloid:Eritroid (M:E) (2-5:1)oranı ile ciddi eritroid hiperplazi görülür. Artmış eritroid hücre yıkımı ve salınan serbest hemoglobin salınımı nedeni ile haptogloblin düzeyi çok düşük olup laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi ciddi şekilde artmış saptanır (29).

2.2.2.4. β talasemi intermedia

Talasemi Intermedia tanımı talasemi minor tanılı hastalardan daha ciddi bulgulara sahip olmakla birlikte Hb seviyelerini koruyabilmek ve hayat kalitesini düzeltmek için düzenli transfüzyona ihtiyaç duyulmayan talasemi sendromlarıdır. Talasemi intermedia tanılı hastalarda Hb seviyeleri genellikle 7 g/dL'nin üzerinde olup klinik bulguların gelişmesinden önce rutin tetkikler sırasında Hb düzeylerindeki düşüklük saptanması ile tanı alırlar. Talasemi intermediada gözlenen genotip özellikler geniş bir heterojeniteye sahiptir. Bu genetik heterojeniteye bağlı olarak talasemi intermedia tanılı hastaların laboratuvar özellikleri önemli farklılıklar göstermektedir. Hastalardaki anemi ve sarılık derecesi α/β zincir imbalansı ile orantılı şekilde değişkenlik gösterir. Splenomegaliye sekonder trombosit ve lökosit sayılarında da düşme izlenebilir. Klinik bulgular egzersiz intoleransından patolojik fraktürlere kadar geniş bir yelpazede kliniğe yansır.

Talasemi Intermedia tanılı hastalarda transfüzyon yapılmısa da vücutta demir aşırı birikimi gelişebilmektedir. Ciddi derecede aktif olan inefektif eritropoez karaciğerden hepsidin salınımını azaltarak barsaklarda enterositlere demir emilimini artırmaktadır. Bu hastalarda düzenli transfüzyon yapılan hastalardan ortalama 10-20 yıl sonra karaciğer, endokrin organlar ve kardiyak demir birikimi bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle talasemi intermedia tanılı hastaların da demir aşırı birikimi açısından takibi, uygun hastalarda şelasyon ve diğer ek tedavilerin kullanılması önerilmektedir (30,31).

Tablo 5. β Talasemisendromları ve genotiplerinin belirtildiği tablo (32).

Genotip	Hb A	Hb A ₂	Hb F	Hb Lepore
Normal (Normal Hematolojik parametreler)				
β/β	N	N	N	0
Sessiz taşıyıcı durumu (Aseptomatik; Normal hematolojik bulgular)				
$\beta^{\text{sessiz}}/\beta$	N	N	N	0
Talasemi minor (Aseptomatik, hafif hemolitik anemi, mikrositer, hipokromik)				
β^+/β	↓	↑	N veya hafif ↑	0
β^0/β	↓	↑	N veya hafif ↑	0
$\delta\beta^0/\beta$	↓	N veya ↓	%5 - %20	0
$\delta\beta^{\text{Lepore}}/\beta$	↓	↓	↑	%5 - %15
Talasemi Majör (Transfüzyon bağımlı ciddi hemolitik anemi, Mikrositer, hipokromik)				
β^+/β^+	↓↓	Değişken	↑↑	0
β^+/β^0	↓↓↓	Değişken	↑↑	0
β^0/β^0	0	Değişken	↑↑	0
$\delta\beta^{\text{Lepore}}/\delta\beta^{\text{Lepore}}$	0	0	%80	%20
Talasemi Intermedia (Transfüzyon gerektirmeyen hafif veya orta düzeyde hemolitik anemi*, mikrositer, hipokromik)				
$\beta^{\text{sessiz}}/\beta^{\text{sessiz}}$	↓	↑	↑	0
$\beta^+/\beta^{\text{sessiz}}$ veya $\beta^0/\beta^{\text{sessiz}}$	↓	↑	↑	0
$\delta\beta^0/\delta\beta^0$	0	0	%100	0
$\beta^0/\delta\beta^0$	0	N	↑↑	0
↑, Artmış; ↓, Azalmış, 0, yok; Hb, Hemoglobin; N, Normal; *Bu hastaların hayatta kalabilmesi normal koşullarda transfüzyon ihtiyacı olmayıp enfeksiyon veya gebelik gibi özel durumlarda transfüzyon uygulanabilir.				

2.2.3. β Talasemi Majörde Klinik Bulgular Ve Tedavisi

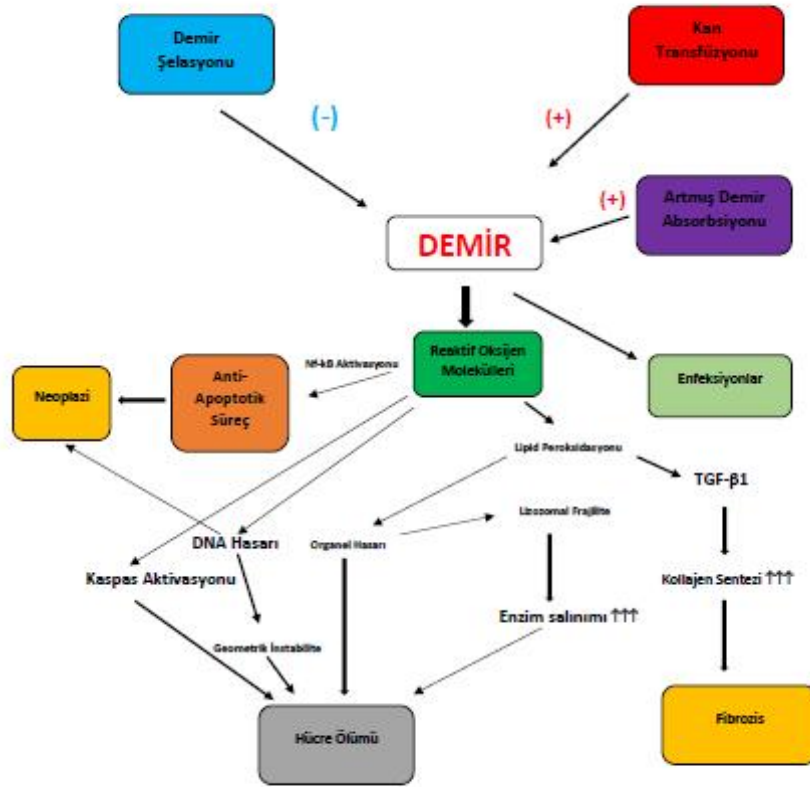
2.2.3.1. Klinik Bulgular

β -TM tanılı hastalarda artmış eritroid aktiviteye bağlı hipermetabolik bir tablo görülmektedir. Bu klinik tabloya bağlı olarak vücuttaki kas ve yağ dokusunda ciddi azalma görülür. Artmış eritroid hiperaktiviteye bağlı kemik yapısında değişiklikler görülebilir. Maksillada hipertrofi, malar çıkıntıların belirginleşmesi, burun kökünde basıklık, genu valgum gibi hastalığın tipik fenotipini oluşturan önemli iskelet değişiklikleri gelişir. İskelet değişikliklerine bağlpatolojik kırıklar oluşabilir. Hepatosplenomegali (HSM), hipersplenizm bulguları, safra taşları, işitme problemleri ve bacak ülserleri görülebilecek diğer klinik bulgulardır (33). Erken tanı alıp düzenli kan transfüzyonu programına alınan hastalar 10-11 yaşına kadar asemptomatik kalabilmektedirler. Bu yaştan sonra klinik durumları ise almakta oldukları şelatör tedavilerin etkinliğine bağlıdır. Şelasyon tedavisi etkin olmayan hastalarda ise demir birikimi ve toksisitesine bağlı kardiyak, hepatik, renal, endokrin ve pulmonersistemlerde ciddi komplikasyonlar görülmektedir (34).

2.2.4. Beta Talasemi Komplikasyonları

2.2.4.1. Demir Aşırı Birikimi

Transfüzyon bağımlı talasemi β -TM tanılı hastaların dokularında düzenli kan transfüzyonları ve azalmış hepsidin düzeyine sekonder artmış intestinal demir emilimi nedeniyle demir birikimi olmaktadır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200-250 mg demir içerir. Bunların her ikisi de talasemilerde meydana gelir, kan transfüzyonu tedavisi talasemi majöründe aşırı demir yükünün başlıca sebebidir ve artan gastrointestinal sistemden emilimi transfüzyona bağlı olmayan talasemide (NTDT) daha önemlidir (30). İnsan fizyolojisinde demir regülasyonu intestinal absorpsiyon düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir ekskresyon mekanizması bulunmaması nedeni ile parenteral yol ile yüksek miktarda alınan demirin vücutta birikimi kaçınılmaz olmaktadır. Demir birikimi birçok doku için toksiktir, kalp yetmezliğine, siroza, karaciğer kanserine, büyüme geriliği ve çoklu endokrin anormalliklere neden olur. Bu nedenle talasemimajör tanılı hastalarda demir şelasyonu önemli bir tedavi basamağını oluşturmaktadır (31).



Şekil 1. Talasemi majörlü hastalarda demir birikim mekanizmaları ve komplikasyonların gelişimini gösteren şekil

(“Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia. 3rd edition.” Kılavuzundan alıntı yapılmıştır) (35).

2.2.4.2. Hipersplenizm ve safra taşı oluşumu

Talasemi hastalarında deforme eritrositlerin artmış yıkımı ve ekstrasplendüler hematopoezin artması nedeniyle dalakta büyüme olur. Bu durum hipersplenizme yol açarak periferik lökosit ve trombosit düzeylerinde de ciddi azalmaya neden olur. Bunun sonucunda kanamaya eğilim ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşur. Talasemi majör hastalarında eritrositlerin yaklaşık %10-40’ı dalakta tutulma ve hemolize uğramaktadır. Artmış hemolize bağlı olarak da safra taşlarında (kalsiyum bilirubin taşları) önemli artış olmaktadır (36, 37). Splenektomi uygulanan hastalarda safra kesesinde taş saptanması durumunda eş zamanlı kolesistektomi de önerilmektedir (38).

2.2.4.3. Trombofili

β -TM tanılı hastalarda trombosit fonksiyon bozuklukları, endotelial inflamasyon ve oksidatif strese bağı artan trombin üretimi gibi nedenlerle tromboza eğilim ciddi şekilde artmaktadır. Talasemi major tanılı hastalar artmış tromboembolik (TE) olay açısından önemli bir risk grubunda yer almaktadırlar (39). Bu hastalarda genç yaşlarda periferik arteriyel veya venöz trombozlardan geçici ve tekrarlayan iskemik inme ataklarına kadar değişen birçok major iskemik olay sıklığında artış olduğu tanımlanmıştır. Bunun nedenini açıklamak amacı ile yapılan çalışmalarda dolaşımdaki trombosit agregasyonunun arttığı, trombosit ömrünün kısaldığı gösterilmiştir. Ayrıca talasemi tanılı hastaların plazma ve serumlarında endotelial adezyon proteinlerinin (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, vWF ve trombomodulin) artmış olduğu ve bu durumun endotel aktivasyonunda belirgin artışa neden olduğu düşünülmüştür. Az gelişmiş ülkelerde, düzenli transfüzyon almayan ve şelasyon tedavisini düzenli kullanamayan talasemi majörlü hastalarda VTE riskinin fazla olduğu bildirilmiştir(40). β -TM hastalarda akut trombotik olay geliştiğinde antitrombotik tedavinin daha uzun süre kullanılması önerilmektedir.

2.2.4.4. Kardiyak Komplikasyonlar

β -TM tanılı hastalarda, kardiyak demir birikimine bağı olarak gelişen ritim bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir. Kardiyak aşırı demir birikiminin yol açtığı komplikasyonlar; perikardit, dirençli aritmiler ve miyokard disfonksiyonuna bağı dekompanse kalp yetmezliğidir (41). Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Dirençli aritmilerin görülmesi ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması izleyen bir yıl içinde semptomatik kalp yetersizliği gelişeceğinin işareti olarak kabul edilir. Düzenli ve yeterli demir şelasyon tedavisi almayan, demir birikimine bağı ileride tedaviye dirençli sol ventrikül yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmanın en önemli yolu semptomlar ortaya çıkmadan önce kalpte demir birikimini göstermektir (2,42).

Miyokardiyal demir birikimi ölçümü için biyopsi yapılması oldukça invaziv bir işlem olduğundan, bu amaçla invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler MRG T2, miyokardiyal demir ölçümü ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için bu

hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (42). Kardiyak T2* MRG, GradyanEkokardiyografik (EKO) görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize edilmiş bir yöntem olup geçerliliği kanıtlanmıştır. MRG T2*'ın >20 ms bulunması kalpte normal değer olup, 14-20 msn olması hafif demir birikimini tanımlarken, 10–14 ms değerleri orta ve <10 ms şiddetli demir birikimine işaret etmektedir (43).

2.2.4.5. Endokrin Sistem Komplikasyonları

Endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hemoglobinopati hastalık grubunu β -TM'dir. Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan bu hasta grubunda özellikle vücutta biriken demir yükünün erken dönemde endokrin sistemde yaptığı ciddi etkiler nedeniyle, uygun zamanda şelasyon tedavisi başlanan olgularda dahi endokrin komplikasyonlara sık rastlanmaktadır (44). Bununla birlikte bazı şelatör ajanlarında nadiren endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Talasemili hastalarda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel disfonksiyon, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir. Hipofiz bezindeki demir birikimine bağlı gonadotropik hücrelerde hasarlanma sonucunda panhipopituitarizm ve hipogonadotropik hipogonadizm gelişebilmektedir(45). Bu durum özellikle erkek hastalarda fertilitateyi olumsuz etkileyebilmektedir. Yeterli miktarda şelasyon tedavisi alınması ile infertilite probleminin önüne geçilebilmektedir (46). Son yıllarda talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için endokrin komplikasyonların erken dönemde tanı ve tedavisinin önemini daha da arttırmıştır (47).

2.2.4.6. İmmün Sistem Problemleri ve Enfeksiyonlar

β -TM hastalarında kronik anemi, artmış demir yükü, düzenli kan transfüzyonları ve splenektomiye bağlı olarak enfeksiyon riski normal popülasyona oranla oldukça yüksektir. Yeterli transfüzyon almayan hastalarda anemiye, düzenli transfüzyon alan fakatdüzenli şelasyon tedavisi almayan hastalarda ise demir yüküne bağlı olarak enfeksiyon sıklığı belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca talasemi

hastalarında CD8 supressor hücre sayısı artmakta ve CD4/CD8 oranı azalmaktadır (48,49). B lenfositlerin sayısı ise artış göstermekte, ancak B hücre disfonksiyonu gelişmektedir. Bununla birlikte kompleman aktivitesi azalmakta ve özellikle kapsüllü ve fırsatçı bakterilere karşı immün sistem zayıf hale gelmektedir (50).

Ayrıca β -TM hastalarındaki demirden zengin ortam bazı bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli* bu tür bakterilere verilebilecek örneklerdir (51). Splenektomi, talasemi tedavisinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Talasemi hastalarında splenektomi sonrası kapsüllü bakterilerin yol açtığı enfeksiyon sıklığında artış olmaktadır. Talasemili çocuklarda en ciddi enfeksiyonlar pnömoni, perikardit, streptokok enfeksiyonu sekeli, menenjit, peritonit ve osteomyelittir. Splenektomi yapılan hastalarda streptokokus pnömoni, hemofilus influenza ve neisseria menenjit gibi patojenlere bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. Koruyucu penisilin ve aşılama pnömokok, meningokok ve *Haemophilus Influenzae* görülme sıklığını azaltmıştır. Talasemik hastalarda *Yersinia spp.* ile oluşan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir (52). Kan transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS (Acquired İmmune Deficiency Syndrome) başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir. Sıtmaya karşı talaseminin koruyucu etkisi istatistiksel; talaseminin hiçbir şekli enfeksiyona karşı tam olarak korumaz. Endemik bölgelerdeki kan vericilerinde kronik sıtma sıklığının yüksek olması kaçınılmazdır. Endemik bölgede yaşayan β -TM tanılı hastalarda sıtma belirtileri olduğu zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması yararlıdır (53).

2.2.4.7. Hepatik Komplikasyonlar

Karaciğer transfüzyona bağlı gelişen hemosideroziste temel hedef organlardan biridir. Hem aşırı demir birikimine hem de ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak karaciğerde büyüme görülebilir (3,54). Karaciğer demir dengesinin sağlanmasında önemli bir organdır ve vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır. Karaciğer hasarı ve fibrozis oluşumuna neden olan spesifik patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Lipid peroksidasyonunun organel membranlara hasar vermesi, lizozomal fragilitenin artması, mitokondriyal oksidatif metabolizma azalması,

mikrozomal enzimlerin bozulmasının karaciğer hasarına neden olduğu düşünülmektedir (55).

Karaciğerdeki demirden yola çıkarak toplam vücut demir yükü yaklaşık olarak tahmin edilebilmektedir. Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri ile kimyasal ölçümü sağlanabilmektedir. Ayrıca Manyetik Rezonans görüntüleme (T2 MRG); 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan hassas ve non-invaziv bir yöntemdir. Karaciğer T2 MR'da >6.3 msn normal; 2.8-6.3 msn hafif; 1.4-2.7 msn orta; <1.4 msn ciddi demir birikimine işaret etmektedir (56).

2.2.4.8. İskelet Sistemi Problemleri

β -TM tanılı hastalarda iskelet sistemine ait radyolojik bulgular bir yaşından itibaren belirginleşmeye başlar. İskelet değişikliklerinin temel nedeni kemik iliğindeki hiperplazidir. β -TMtanısıyla 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 olabilmektedir. Özellikle yetersiz transfüzyon alan hastalarda kemik iliği genişlemekte ve korteks incelmektedir. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü ile karakterizedir (57).

Radyolojik olarak uzun kemiklerde kortekste incelme ve medüller boşlukta genişleme görülür. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde görülür, kafatasında diploe mesafelerinde genişleme ve trabekülalarda vertikal düzleşme görülebilir. Ayrıca tipik kaba yüz olarak tanımlanan "talasemik yüz görünümü" maksillada ileri derecede hipertrofi ve genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi, orbitaların ayrık olması ile karakterizedir (58). Maksillada sinüs havalanmasında azalma ve medüller hiperplaziye bağlı üst dudak geri çekilir, üst kesi dişleri belirginleşir ve tipik talasemi yüz görünümü oluşur. Maloklüzyon maksillanın aşırı büyümesi, sinir kompresyonu ise vertebraların büyümesine bağlı olarak gelişebilir. Kemik deformiteleri, skolyoz, uzun kemiklerin korteksinde incelme ve osteoporoza bağlı kırıklar sık görülür.

Talasemi hastalarında kemik korteksinde incelme, hemakromatozis, hipogonadizm, gecikmiş puberte, şelatörlerin yan etkisi, parathormon-D vitamini eksikliğinin bozulması osteoporoz/osteopeniye neden olabilen diğer önemli faktörlerdir (59,60).

2.2.4.9. Renal Komplikasyonlar

β -TM hastalarında aşırı demir yükü kalp, karaciğer, akciğerler ve endokrin bezler gibi iç organları etkiler. Böbrekler üzerindeki etkisinin daha az olduğu bilinmekle birlikte kronik anemi, aşırı demir yükü ve demir şelatörlerinin yaygın kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Son yıllarda gelişen takip ve tedavi yöntemleri ile sağkalımın iyileşmesi nedeni ile kısmen yeni sayılabilecek komplikasyonlar tanımlanmaya başlamıştır(61). β -TM tanılı hastalarda tübüllerde demir birikimine bağlı üriner konsantrasyon defektleri ve renal tübüler asidoz gibi böbrek fonksiyon bozuklukları görülmektedir (62).

2.2.4.1. Solunumsal Komplikasyonlar

TM hastalarında çeşitli pulmoner fonksiyon anormallikleri tanımlanmıştır. Bunlardan, hastaların%80'ine kadar bildirilen restriktif anormallikler en sık görülen problemidir. Pulmoner disfonksiyonun kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Akciğerlerdeki fonksiyon bozukluklarını ve etiyolojisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (63–65). Ancak bu etkilenmenin patogenezi hakkında literatürdeki bilgiler birbiri ile çelişmektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu paterni olduğu bildirilmiştir. 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. Önceki postmortem çalışmalar, β -TM hastalarının akciğerlerinde demir varlığını göstermiştir. Filosa ve ark.(66)anormal pulmoner fonksiyona sahip β -TM hastalarının normal pulmoner fonksiyonu olanlara göre daha yüksek serum ferritin düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Factor ve ark. (67) tarafından yapılan bir çalışmada, toplam akciğer kapasitesi ile transfüzyonel demir yükün yaşam boyu tahminleri arasında ters bir korelasyon olduğunu saptanmıştır. Bu nedenle, demir yüklenmesinin bu hastalarda pulmoner anormalliklere neden olarak

önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, böyle bir iddia Tai ve ark. (68) yaptıkları daha sonraki bir çalışmasıyla desteklenmemiştir.

Ülkemizde son yıllarda bu konuda yeni çalışma sonuçları bulunmaktadır. Özyörük ve ark. 2015 yılında yaş ortalaması 10,8 yıl olan 49 β -TMtanılı çocukta yaptıkları çalışmada akciğerlerde restriktif özellikte SFT sonuçlarına ulaşmışlardır (69). Gülhan ve ark. (70) 2016 yılında 29 hasta ile yaptıkları çalışmada ise hastaların SFT sonuçlarında daha ağırlıklı olarak obstrüktif özelliklerin baskın olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada solunum disfonksiyonunun serum IL-8 ve TGF- β düzeyleri ile körele olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak transfüzyon bağımlı β -TM hastalarında immun sistem aktivasyonunun pulmoner disfonksiyonda önemli bir rolü olduğunu vurgulamışlardır.

2.2.4.2. β talasemi Tedavisi

2.2.4.2.1. Transfüzyon

β -TMhastalarında tedavi genel olarak eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır. β -TMtanılı hastaların klinik semptomları olması veya Hb<7 g/dL olduğu durumlarda transfüzyon tedavisi ana tedavi seçeneğidir. En sık kullanılan klinik uygulama ise Hb düzeyini mümkün olduğu süre boyunca 9,5 g/dL'nin üzerinde tutmaktır. Bu şekilde kemik iliğindeki artmış döngüde ve inefektif eritropoezde yavaşlama sağlanır. Hastalardaki aneminin tedavisi ve düzenli transfüzyon programındaki temel amaç; çocukların günlük yaşam aktivitelerinin düzeltilmesi, büyüme ve gelişmenin sağlanması ile birlikte ekstramedüller hematopoez ve kemik deformitelerinin önüne geçilebilmesidir (35).

Bu hastalara 2-5 haftalık aralar ile ortalama 10-15 ml/kg dozunda kan transfüzyonu yapılmaktadır. Alloimmunizasyonu ve ciddi alerjik reaksiyonları önlemek için daha önce transfüzyon yapılmamış kişilerden kan alınmasına ve lökosit filtresi kullanmaya dikkat edilmelidir (35).

2.2.4.2.2. Demir Şelasyonu

Birçok talasemi kılavuzunda önerildiği üzere demir şelasyonuna toplamda 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin düzeyinin 1000 ng/ml'i geçtiği durumlarda başlanması önerilir. Demir şelasyonuna başlanan hastalarda ise doku hasarının minimum düzeyde tutulması için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml seviyelerinde takip edilmesi hedeflenir. İdeal özellikte bir demir şelatörünün, Fe^{+3} afinitesinin yüksek, metabolizmasının yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonunun iyi olması ve negatif demir dengesini sağlaması gereklidir (71). Bununla birlikte aşırı demiri uzaklaştırırken demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemesi ve dokulara toksik olmaması gerekir. Demir aşırı birikiminin tedavisi ve izlemi için aşağıdaki algoritmaya uyulması oldukça önemlidir (35):

- 1- **Önleme:** Şelasyon tedavisinin birincil amacı, demir atılımının demir atılımı ile şelasyon yoluyla demir alımını dengeleyerek (demir dengesi) her zaman güvenli vücut demir düzeylerini korumaktır.
- 2- **Kurtarma tedavisi:** Demir aşırı yük biriktikten sonra, kan transfüzyonu sonucu birikenlerden daha fazla demir alınmalıdır. Depolama demirinin çıkarılması yavaş ve verimsizdir, çünkü herhangi bir zamanda şelasyon için sadece küçük bir miktar demir bulunur. Demir bazı dokularda biriktiğinde, hasar genellikle geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle tedaviyi kurtarmak için önleme tercih edilir. Bu nedenle şelasyon terapisi, zehirli demir seviyeleri birikmeden önce başlatılmalıdır.
- 3- **Acil tedavi:** Kalp yetmezliği gelişirse, genellikle tedaviyi değiştirmek ve / veya yoğunlaştırmak için acil tedavi gereklidir.
- 4- **İlaç dozunun düzenlenmesi:** Dozlama ve tedavi rejimleri değişen koşullara uyum gerektirir. Demir yükündeki (karaciğer demir düzeyi ve ferritin) ve demir dağılımındaki (kalp demir ve fonksiyonu) özellikler iki şekilde dikkate alınır:
 - a. Azalmış şelasyona bağlı aşırı demir birikimi,
 - b. Fazla şelasyona bağlı artmış şelatör toksisitesi.
- 5- **İlaç tedavisine uyumun değerlendirilmesi:** Şelasyon etkin bir şekilde çalışabilmesi için düzenli olarak alınmalıdır. Bu şelasyon rejimine iyi bağlılık gerektirir. Aralıklı yüksek doz şelasyonu, negatif demir dengesini

indükleyebilir, ancak kararsız demirden sürekli koruma sağlamaz ve demir şelatöründen artan toksisiteye neden olur. Kötü uyum, Desferoksamin (DFO) infüzyonları, belirli bir şelatörün hoşgörüsüzlüğü veya psikolojik/psikososyal sorunlar gibi pratik sorunlardan kaynaklanabilir. Tedavi merkezinin kilit rolü, ailelerinden aldığı desteğin yanı sıra şelasyona uyumun izlenmesi ve teşvik edilmesidir. Bununla birlikte, bir hastayı kontrol altına alma veya “kendini yönetme” için cesaretlendirmek, genellikle uzun vadeli fayda için yararlı bir yaklaşımdır.

Günümüzde demir şelasyonu için kullanılan üç temel şelatör bulunmaktadır:

2.2.4.2.3. Desferoksamin (DFO):

Desferoksamin (DFO) ilk kullanıma giren şelatör olup uzun süredir 2 yaşın üzerindeki hastalar için dünya çapında kronik demir transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisinde kullanılmaktadır. DFO iki yolla etkili olmaktadır: Birinci yol demiri bağlayarak Ferrioksamin-4'e dönüştürüp demiri vücuttan atması, ikinci yol ise serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmasıdır. Transfüze edilen veya üretilen eritrositlerin yıkımı sonucunda oluşan demir molekülü DFO'ya bağlanıp idrarda atılırken, hepatositlerde biriken demir ise DFO metaboliti (metabolit-B) ile bağlanarak gaita ile atılır. DFO'nun etkinliği veriliş dozuna, veriliş yoluna, demir moleküllerinin birikim düzeylerine, vücuttaki C vitamini düzeyine ve hastanın şelatör tedavisine uyumuna göre değişkenlik gösterir. Dört dekadı aşkın klinik deneyimler ferritinin, haftada en az 5 kez 8-10-saat infüzyon olarak uygulanan 40-50 mg/kg'da DFO monoterapisi ile kontrol edilebileceğini açıkça göstermektedir. Ancak çocuklarda, ortalama günlük dozlar, büyüme ve iskelet gelişimi üzerindeki etkilerden dolayı 40 mg / g'ı geçmemelidir (72,73).

Ağır demir birikimi olan hastalarda tüm hafta boyunca 24 saatlik sürekli infüzyonla ve intravenöz (iv.) kullanım ile daha etkin şelasyon sağlanabilmektedir. Ayrıca C Vitamini, şelatlı demirin kullanılabilirliğini artırarak demir atılımını artırır, ancak aşırı dozlarda verilmesi halinde demirin toksisitesini artırabilir. Bir hastanın DFO'ya yeni başladığı ve C vitamini verilmesine karar verildiğinde, vitamin

takviyesi birkaç hafta tedaviye kadar verilmemelidir. Desferoksamin kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek frekanslarda işitme kaybı ve/veya tinnitus komplikasyonu gelişebilir. Bu durum çoğunlukla kalıcı hale gelmektedir. DFO'nun ciddi yan etkileri sıklıkla doza bağımlıdır ve düşük demir yükü olan hastalarda daha sık görülür. Oküler veya işitsel toksisite gelişimi düşünüldüğünde, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO tedavisine ara verilmesi önerilir. Hızlı büyüme dönemindeki çocuklarda düşük demir yükünde yüksek dozlarda DFO verilmesi büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Desferoksamin kullanımındaki en önemli problem yan etkilerinden çok kullanım zorluğu nedeniyle yaşanan hasta uyum problemleridir. Tedavinin temel dezavantajları ise pahalı olması, iv. uygulanması nedeni ile rahatsız edici olması ve hastalarda sık görülen ilaca uyum sorununun görülmesi olarak sayılabilir (35,73).

2.2.4.2.4. Deferipron (DFP)

Deferipron (DFP), 1980'lerde Birleşik Krallık'ta klinik denemelere başlayan, oral olarak kullanılan bir demir şelatörüdür. Etkisi esas olarak plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin (NTBI) mobilizasyonu ve atılımı şeklindedir. 75-100 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda uygulanır. Yapılan birçok retrospektif çalışma, tek başına DFO ile karşılaştırıldığında tek başına DFP veya DFO ile sağkalım avantajı bildirmiştir (72,74). DFP tekli tedavisi bir yılın sonunda DFO'ya göre asemptomatik miyokardial demir birikimini azaltmada daha etkili bulunmuştur. Yapılan retrospektif analizler DFO ile karşılaştırıldığında DFP monoterapisi ile sağkalım avantajını desteklerken, bu sistematik meta-analizde doğrulanmamıştır (75). DFP'nin yan etkileri olarak nötropeni, agranülositoz, eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranülositoz olup olguların %0.5-1'inde idiyosenkratik agranülositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir. Bu nedenle haftada bir olmak üzere düzenli kan sayımı ile agranülositoz riski nedeniyle mutlak nötrofil sayım kontrolleri mutlaka yapılmalıdır (75,76).

2.2.4.2.5. Deferasirox (DFX)

Deferasirox (DFX), transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için günde bir kez oral monoterapi olarak geliştirilmiştir. İlaç, 100'den fazla ülkede dünya çapında β -TM için birinci basamak monoterapi olarak lisans almıştır. DFX, her demir atomunu bağlayan iki molekülü olan, oral olarak emilmiş bir tridentat demir şelatörüdür. Oral alımından sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar (77). DFX oral efervesan tabletlerle sabah saatlerinde alınmalıdır. Genellikle önerilen 30 mg/kg/gün dozunda günde bir kez şeklinde uygulama ile negatif şelasyon sağlanmasıdır. Yeterli yanıt alınmadığı alınamadığında 40 mg/kg dozuna kadar artırılabilir. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi orta-hafif derecede gastrointestinal yakınmalar olguların %26'sında gözlenmiştir. Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı bildirildiği için, tedavi başlangıcında ve ardından yılda bir kez lensin katarakt gelişimi açısından değerlendirilmesi ve hastaların odimetrik tetkiklerinin yapılması önerilir (78,79). DFX tedavisi sırasında da agranulositoz, nötropeni, anemide ağırlaşma ya da trombositopeni bildirilmiştir. DFX tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Genellikle bu yan etkiler hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (80).

2.2.4.3. Splenektomi

Sürekli transfüzyon ihtiyacı olup orta derecede anemisi olan β -TMtanılı hastalarda ekstrapmedüler eritropoeze bağlı olarak zamanla hipersplenizm görülür. Hipersplenizm gelişen hastaların transfüzyon gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir. 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6-8 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması veya hastanın yıllık transfüzyon ihtiyacının artması (200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla) durumlarında splenektomi düşünülmelidir (81).

Splenektomi nedeniyle akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Nisseria meningitidis*) enfeksiyonlarda artış gibi komplikasyonlar

izlenebilir. Enfeksiyon riskini azaltmak içinsplenektominin mümkünse 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve H. Influenzae aşılarının uygulanması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması gibi uygulamalar yapılabilir. Endemik yerlerde yaşayan bireylere splenektomi sonrası malaria (sıtma) için profilaksinin uygulanması gerekir (53,82).

2.2.4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

β -TM'de tek küratif tedavi seçeneği ise hematopoetik kök hücre naklidir. İyi düzeyde risk profiline sahip hastalarda (düzenli şelasyon tedavi rejimi uygulanan, hepatomegalisi veya karaciğer fibrozisi gelişmemiş) hastalıksız sağkalım %90'ın üzerindedir. En yüksek sağkalım oranı ise HLA uyumlu kardeşlerden yapılan nakillerde mümkün olmaktadır (83). Daha yaşlı veya bir veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda rejeksiyonsuz sağkalım % 75'in altındadır. Günümüzde için kök hücre nakli, sadece seçilmiş iyi riskli, HLA uygun donöre (özellikle uyumlu kardeş) sahip olan pediatrik adaylar için uygun bir seçenek olarak tavsiye edilmektedir (84).

2.2.4.4.1. HbF Düzeyini Artıran İlaçlar

HbF düzeyini artıran hidroksiüre, 5-azasitidin, kısa zincirli yağ asitleri, eritropoezi uyarıcı ilaçlar ve talidomid kullanılabilir. Hidroksiüre tedavisi bazı β -TM tanılı hastalarda etkili olmakta ve transfüzyon bağımlılığını ortadan kaldırmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunda fayda göstermemektedir (85,86).

2.2.4.4.2. Gen Tedavisi

Perrine ve ark.(87) 2010 yılında yaptıkları çalışmada ciddi beta talasemi majörlü erişkin bir hastada ($E-\beta^0$) lentilviral β -globin gen transferi ile hastanın transfüzyon bağımsız hale gelmesinin sağlandığını bildirmişlerdir. Bu başarının ardından β ve γ -globin gen transferi için lentilviral vektör kullanımı ile ilgili klinik çalışmalara ağırlık verilmiştir (88–90). Gelecekte talasemideki genetik defekti düzeltmek için gen terapisinin standart hale getirilmesi hedeflenmektedir.

2.2.4.5. Destek Tedavileri

Folik asid replasmanı, sürekli transfüzyon yapılan hastalarda gerekli olmamakla birlikte transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia tanılı hastalarda günlük 1 mg dozunda kullanılması önerilir (91). Bununla birlikte anti-oksidan etkinliği olan E vitamini ve çinko kullanımı öneren yazarlar da mevcuttur (92). Hepatit B aşısının bütün hastalara yapılması gerekir. Endokrinolojik anormallikler olması durumunda endikasyona uygun şekilde tiroksin, büyüme hormonu, östrojen, testosteron gibi hormonların yerine konulması önerilir (93).

2.3. Solunum Sisteminin Değerlendirmesi

2.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Solunum fonksiyon testleri (SFT) çocuklardaki solunum hastalıklarının klinik olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Hastalıkların solunum fonksiyonlarına etkisinin saptanması, obstrüktif, restriktif veya mikst tip solunum bozukluklarının ayrımı, preoperatif değerlendirme, hastalık seyri ve prognozu, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, ilaçlara ikincil oluşabilecek akciğer hasarının tedavi öncesi ve sonrasında yapılacak ölçümlerle gösterilmesi amacıyla kullanılır (94,95). SFT'lerin klinikte en sık kullanım alanları aşağıda belirtilmiştir (96):

- Hastalık varlığını doğrulamak / dışlamak amacı ile,
- Hastalık şiddetini / ilerlemesini değerlendirmek için bir rehber olarak,
- Obstrüktif ve kısıtlayıcı kusurları ayırt etmek için,
- Hastalığın seyrini veya tedavinin etkilerini izlemek için kullanılmaktadır.

2.3.2. Çocuklarda Solunum Fonksiyon Testleri

Bazı çocuklarda, SFT ile akciğer muayenesinde veya göğüs röntgeninde (PAAC) bulgular ortaya çıkmadan önce akciğerlerdeki anormal değişiklikleri tespit edilebilir (97). Geçmiş yıllarda, okul öncesi çocuklarda (2-6 yaş arası) etkili solunum manevralarının mevcut cihazlar ile gerçekleştirilememesi nedeniyle spirometrik ölçümlerin doğru şekilde yapılamadığı vurgulanmaktaydı(98).Günümüzde ise bu yaş grubu çocuklarda da spirometrik testler, çocuklara için özel olarak geliştirilen

spirometre cihazları ile yüksek kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik özelliklerine sahiptir (98–100).

Testler, elle kullanılan veya elektronik aletlerle yapılan basit spirometriden, sadece özel laboratuvarlarda yapılabilen komplike testlere kadar değişebilir. Solunum fonksiyonlarının hangi özelliğini ölçtüklerine göre kategorize edilmişlerdir. Hava yolu fonksiyonu (solunan havanın hacmi, akım hızı, rezistans, kompliyans), akciğer hacimleri (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, alveolar ventilasyon), gaz difüzyon kapasitesi, kan gazı ölçümleri, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve metabolik ölçümler sıklıkla kullanılan testlerdir. Sonuçlar genellikle ırk, yaş, cinsiyet, boy ve kilo için beklenen değerlerle kıyaslanarak yorumlanır (101).

Çocuklarda akciğer hacim ve akım hızları düşük olduğu için, kullanılan aletlerin düşük hacimlerde de doğru ölçüm yapabilmesi gereklidir. Doğru ölçüm için aletlerin ilk kalibrasyonundan sonra her gün yeniden kalibre edilmesi gerekir. Çocuklarda solunum fonksiyon testi uygulaması önemli düzeyde beceri, tecrübe ve sabır gerektirir. Testi uygulayan kişinin çocuklarla çalışma konusunda tecrübeli ve sabırlı olması, testler için yeterince zaman harcaması gerekir (102–104).

2.3.3. SFT Endikasyonları

Çocuklarda solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için önerilen endikasyonlar tabloda özetlenmiştir (Tablo 6) (97,105).

Tablo 6. Çocuklarda SFT endikasyonları ve göreceli kontrendikasyonları

Çocuklarda Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)Endikasyonları
• Solunumsal şikayeti olan çocuklarda akciğerdeki mekanik anormallığı saptamak
• Akciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini belirlemek
• Fonksiyon bozukluğunun tipini belirlemek (obstrüktif, restriktif, miks)
• Obstrüksiyonun yerini küçük ya da büyük hava yolu olarak belirlemek
• Obstrüksiyonu sabit/değişken ya da intratorasik/ekstratorasik olarak ayırt etmek
• Akciğer hastalığının gidişatını değerlendirmek
• Tedavi yöntemlerinin etkisini değerlendirmek ve bunlarla tedaviye yön vermek
• Hiperreaktiviteyi değerlendirmek
• Anestezi ile yapılan tanı ve tedavi işlemlerinin riskini değerlendirmek
• Kemoterapi ve radyoterapinin akciğerlerdeki yan etkilerini gözlemlemek
• Akciğer yetersizliğinin derecesini belirlemek ve prognozunu öngörmek
• Akut ve kronik hastalıkların akciğer gelişimi üzerindeki etkisini incelemek
Çocuklarda SFT için göreceli kontrendikasyonlar
• Küçük yaşta olması ve emirleri yerine getirmede zorlanması
• Nedeni belirlenemeyen hemoptizi
• Pnömotoraks öyküsü olması
• Unstabil kardiyovasküler durumlar
• Torasik, abdominal ve serebral anevrizma
• Yakın zamanda geçirilmiş göz operasyonu
• Bulantı kusma veya ağrı
• Yakın zamanda geçirilmiş torasik veya abdominal cerrahi

2.3.3.1. Spirometri ile Ölçülen Akciğer Hacimleri (106):

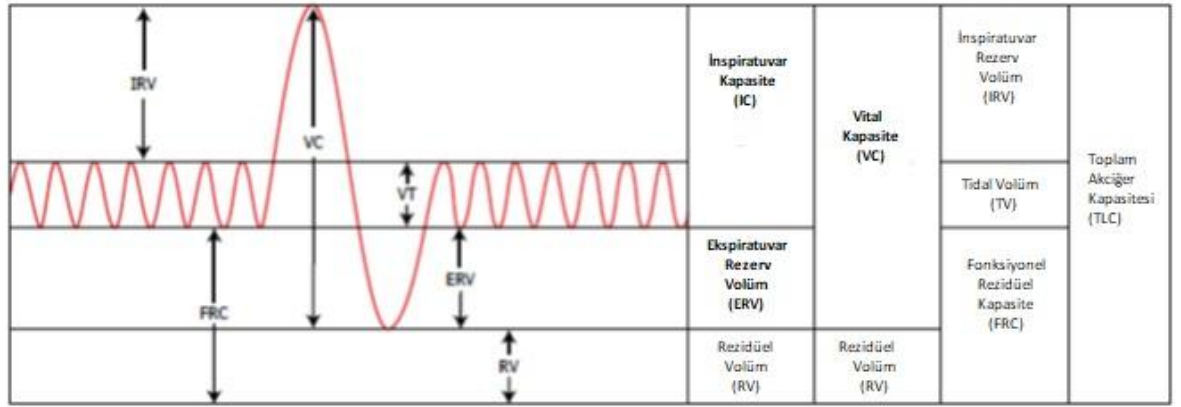
- **Tidal volüm (TV):** Sakin solunum sırasında akciğere giren ve zorlama olmaksızın çıkan hava hacmidir (erişkinde yaklaşık 500 ml, çocuklarda yaklaşık 6-8 mL/kg).
- **Rezidüel volüm (RV):** Zorlu ekspirasyonun ardından akciğerde kalan hava hacmidir. Total akciğer kapasitesinin %25-30'unu oluşturur ve toplam hacmi yaklaşık 1 litredir. Basit spirometreyle ölçülemez ve klinik gereklilik halinde tüm vücut pletismografisi ile ölçülebilir.
- **İnspiratuar rezerv volüm (IRV):** Normal bir inspirasyonun ardından zorlu bir inspirasyonla alınan hava hacmi olup vital kapasitenin %45-50'sini oluşturur.

- **Ekspiratuvar rezerv volüm (ERV):** Normal bir ekspirasyonun ardından zorlu bir ekspirasyonla çıkartılan hava hacmidir. Vital kapasitenin %25'i olup erişkinde yaklaşık 1 litredir.
- **Zorlu eksiratuvar hacim (FEV_t):** FVC manevrasının başlangıcından itibaren belirtilen sürede (t) çıkartılan hava hacmidir. En sık birinci saniyedeki (1. sn.) zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) kullanılmaktadır.
- **FEV₁/FVC** ispirometrik değerlendirmelerinde mutlaka hesaplanması gereken ve sık kullanılan bir orandır. Normal kişilerde beklenen FEV₁/FVC oranı %80'nin üzerindedir. Obstrüktif hastalıklarda bu oran beklenenden düşük olmakla birlikte restriktif durumlarda bu oranın normal ya da artmış olması beklenir.
- **Ekspiryum ortası maksimum akım değeri (FEF₂₅₋₇₅):** FVC manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25'i ile %75'i arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarındaki hava akımının değerlendirilmesinde kullanılması önerilir.

2.3.3.2. Akciğer Kapasitesi Ölçümleri

2.3.3.2.1. Akciğer Hacimleri

Akciğer hacimleri ve total akciğer kapasitesi (TLC), pletismografi veya gaz dilüsyonu kullanılarak toraks içindeki tüm hava içeren alanların hacimlerinin ölçülmesi ile elde edilir. Akciğer hacimleri, normal fizyolojik işleve bağlı fraksiyonlara ayrılır. Akciğer hacimlerinin ölçümleri için pletismograf ya da “vücut kafesi” gerektirir ve genellikle sadece özel bir SFT laboratuvarında yapılır. Kısıtlayıcı akciğer defektlerini (azalmış TLC) doğrulamaya özellikle yardımcı olurlar, fakat aynı zamanda obstrüktif akciğer defektleri olan hastaları değerlendirmede yardımcı olurlar (artmış RV veya FVC) (96,107–109).



Grafik 1. Akciğer hacimlerini ve dağılımını özetleyen grafik.

- **Vital kapasite (VC):** Akciğerlerde tam inspirasyon ve maksimum ekspirasyon arasında değişen hava hacmidir ($VC = TV + IRV + ERV$). Derin bir inspiryumdan sonra hem yavaş hem de kuvvetli bir ekshalasyonun hacmini ölçmek mümkündür. Maksimum inspirasyondan sonra ekspirasyon yavaş ve zorlama olmaksızın yapılırsa buna “yavaşvital kapasite (YVK)”, ekspirasyon zorlu şekilde yapılırsa ise “zorlu vital kapasite” (FVC) elde edilir. Sağlıklı bireylerde YVK ve FVC değerlerinin eşit olması beklenir. Ancak hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda kuvvetli ekshalasyonla hava yolu daralması olur ve akciğerde fazla hava birikimi nedeniyle rezidüel hacim artar. Böylece FVC azalır. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda yavaş vital kapasite, zorlu vital kapasiteden fazladır (96,108).
- **İnspiratuvar kapasite (İK):** İstirahatte derin ekspirasyonun ardından yapılan derin bir inspirasyonla akciğerlere alınan hava hacmidir ($İK = TV + IRV$).
- **Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC):** Normal bir ekspiryumun sonunda akciğer ve havayollarında bulunan hava hacmidir ($FRC = ERV + RV$).
- **Zorlu vital Kapasite (FVC):** Derin ve maksimum bir inspirasyondan sonra maksimum zorlu ve hızlı ekspirasyonla akciğerden dışarı atılan hava hacmidir. Derin inspiryumunu takiben hızlı ve güçlü ekshalasyonla

çıkan hava hacmidir. Sağlıklı kişiler normal olarak akciğer hacimlerinin %80'ini altı saniye ya da daha kısa sürede ekshale edebilir. Ağır obstrüksiyonu olan kişilerde bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilir. Zorlu vital kapasite, mukus tıkaçları, kistik fibrozis, bronşektazi, astım, göğüs duvarı deformiteleri ile nöromusküler hastalıklar gibi obstrüktif ve restriktif hastalıklarda azalabilir(95,98).

- **FEV₁:** Maksimum inspirasyonun ardından yapılan zorlu ekspiryumun ilk 1 saniyesinde dışarı atılan (ekspire edilen) hava hacmidir. Zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. Genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlılık hakkında bilgi verir. FEV₁/FVC oranının azalması obstrüksiyonu, FEV₁ ise obstrüksiyonun şiddetini gösterir. Bronkospazm, astım, mukus sekresyonu gibi obstrüktif hastalıkların yanı sıra akciğer fibrozisi, nöromusküler hastalıklar ve akciğerde yer kaplayan lezyon gibi restriktif durumlarda da azalma görülür (110,111).
- **FEV₁/FVC (Tiffeneau oranı):** En az 3 kabul edilebilir FVC manevrasından elde edilen en yüksek FEV₁ ve en yüksek FVC değerleri kullanılarak hesaplanır. Havayolu obstrüksiyonu ve restriktif hastalıkları ayırt etmede oldukça kullanışlıdır. Obstrüksiyonlarda FEV₁, FVC den daha fazla azalma gösterdiğinden dolayı oran genellikle < %70 iken, restriktif durumlarda iki parametrede de aynı oranlarda azaldığından oran sıklıkla normale yakın düzeyde kalır. Obstrüksiyonun varlığını ortaya koymada ve ciddiyetini derecelendirilmesinde kullanılır.
- **FEF₂₅₋₇₅:** Zorlu vital kapasite manevrasının %50'sindeki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlardaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar. FEV₁/FVC oranının sınırda olduğu bir dönemde FEF₂₅₋₇₅ hava yolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcı olur. Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça FEF₂₅₋₇₅ değerinde de dolaylı azalmalar izlenebilir.

- **Zirve ekspiratuvar akım hızı (PEF):** Maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülür. Büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Genellikle FEV1 ölçümleriyle koreledir. Hem erişkin hem de beş yaşından büyük çocuklar için evde ölçüm yapılabilecek taşınabilir aletleri (pefmetre) mevcuttur. Uzun dönemli ölçümü, özellikle çocukluk çağı astımı takibinde çok yararlı bir göstergedir. Önceden bazal değerleri bilinen çocuklarda değişikliklerin takibinde önemli bir belirteç olarak kullanılır. Derin bir inspiryumun ardından yapılan hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir (112).

Zorlu ekspiryumun 1.saniyesinde çıkarılan hava hacminin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC) oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF_{25-75}), zirve ekspiratuvar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuvar hacim (IV) ve ekspiratuvar rezerv hacmi (ERV) mutlak değerleri basit spirometre ile ölçülebilir ve aynı yaş, boy, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı çocuk verilerinden elde edilen referans değerleri ile karşılaştırılarak beklenen ve saptanan(%) değerleri belirlenir.

Ancak FRC, RV ve TLC ölçümleri spirometri ile yapılamaz. FRC ve TLC ölçümünde alveoler-kapiller sisteme geçmeyen helyum, nitrojen gibi gazların kullanıldığı testler veya vücut pletismografisi yöntemleri kullanılır. Bunlardan FRK ve TLC direk olarak fakat RV değeri FRC'den ERV çıkartılarak hesaplanır ($RV=FRC-ERV$).

FRC ölçümü üç yöntemle yapılır:

- Çok soluklu nitrojen arınma testi (multiple breath nitrogen washout),
- Çok soluklu helyum dilüsyon testi,
- Tüm vücut pletismografisi (TVP)

Tablo 7.Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri

Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri	
Test Sonucu	Normal Değerler (%)
FEV1	>80
FVC	>80
FEV1/ FVC	>80
FEF25-75	>70
TLC	80-120
FRC	75-120
RV	75-120
DLCO	60-120

2.3.4. Spirometre

Kliniklerde SFT değerlendirmek için en yaygın kullanılan pratik ölçüm cihazı spirometredir. Cihazların ucuz, taşınabilir, evlerde kullanılabilecek tiplerinin olması ve uygulama kolaylığı sağlamalarına karşın bu testin yapılması hasta ve çalışanın iyi düzeyde koordine olmasını gerektirir. SFT konusunda düzenlenen kılavuzlarda beş yaşından itibaren spirometrik testlerin yapılabileceği belirtilmektedir (98,107). Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üfleyemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspirasyon yapılmalıdır. Ekspirasyon süresi en az altı saniye olmalı ve gerekirse 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Öksürükle test kesilirse çocuk en az 20 dakika dinlendikten sonra test tekrarlanmalıdır. Bir seansta sekiz tekrardan fazlası önerilmez. Derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuar manevra sonucunda hava yolu ve akciğer hacimleri ölçülür (98,113).

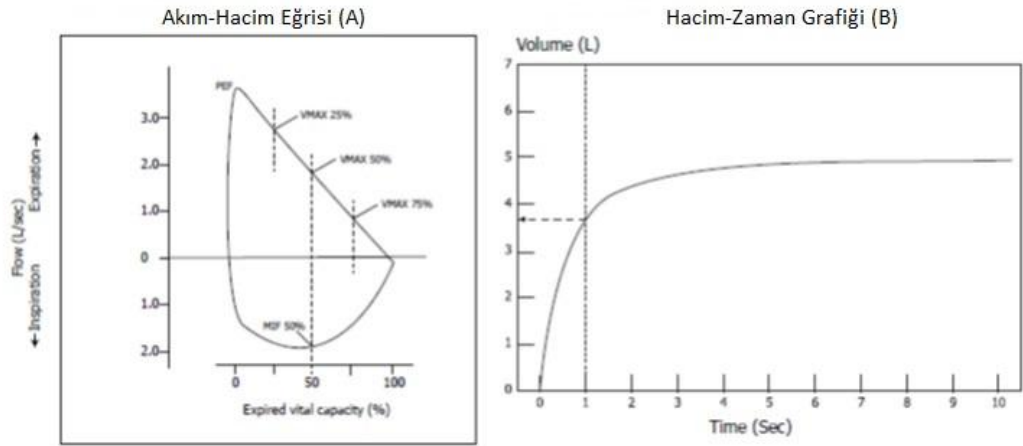
Spirometri inspiratuar ve ekspiratuar akış hızlarını ölçer ve çocuğun mutlak değerlerini (L) tahmin edilen değerlerle karşılaştırmamıza yardımcı olur. Tahmin edilen değerler, uygun referans denklemleri kullanılarak boy, cinsiyet, ırk ve yaşa dayanmaktadır. Sonunda, her çocuk için diğer benzer çocuklarla karşılaştırıldığında tahmin edilenlerin yüzdelik birimde değerleri vardır (102,108). Spirometriden elde edilen önemli parametreler şunları içerir:

- Zorlu vital kapasite (FVC)

- 1. Saniyedeki zorlu vital kapasite volümü (FEV_1)
- Vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki akım hacmi (FEF_{25-75})
- Tepe eksipratuvar akım oranı (PEFR)

Ayrıca ek olarak şu bilgileri de sağlar:

- Akım hacim eğrileri
- Hacim zaman grafikleri



Grafik 2. Spirometri ile ölçülen akım-hacim eğrisi (A) ve hacim-zaman grafiği (B)(108).

2.3.4.1. Spirometre Uygulaması

Spirometrik test uygulanırken aşağıdaki basamaklar izlenmelidir:

1. Hastanın boyu, vücut ağırlığı ölçülür ve yaşıyla birlikte kaydedilir.
2. Hava kaçışını önlemek amacıyla hastanın burnuna mandal takılır.
3. Hasta ağzına uygun tek kullanımlık ağızlığı dudakları arasına alıp sıkıca tutar.
4. 4-5 defa normal ve sakin şekilde tidal solunum yapar.
5. Test uygulayıcının uyarısı ile olabildiğince derin ve kuvvetli bir nefes alır.
6. Hiç beklenmeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefes verir.
7. Bu şekilde zorlayarak en az 6 saniye süreyle nefes vermeye devam eder.
8. Yeterli sürede nefes verdikten sonra tekrar derin nefes alması sağlanarak test sonlandırılır.

9. Doğru şekilde art arda yapılmış en az üç test içinden en yüksek değerlere sahip olan test sonucu seçilir.

Spirometrik test uygulamasında her çocuğa en az iki veya üç ölçüm yapılması gereklidir. Art arda yapılan iki testte FVC ve FEV₁ değerleri arasındaki değişkenlik %5'ten az ise üçüncü teste gerek yoktur. Aynı anda tekrarlanan testler arasında %10'dan fazla değişkenlik kabul edilemez. En iyi test, akım volüm eğrisi uygun bulunan testler içinde FVC ve FEV₁'in mutlak değerleri toplamı en yüksek olan testtir (107,108,114).

2.3.4.1.1. SFT Sonuçlarının Kabul Edilebilirlik ve Tekrarlanabilirlik Kriterleri (99,113):

- 1- Öksürük, glottisin kapanması, kaçak, erken bitirme, efor değişkenliği gibi artefaktların bulunmaması gerekmektedir.
- 2- Başlangıçta ekspirasyon başlangıcının sıfır noktasının bulunması için gerekli hacim FVC'nin %5'inden veya 150 ml'den küçük olması gerekir.
- 3- İnspirasyon ve ekspirasyon maksimum efor ile yapılmalıdır.
- 4- Ekspirasyonun 10 yaş altı çocuklarda 3 saniye; daha büyüklerde 6 saniyeden uzun olması ve plato oluşturması gerekir.
- 5- Kabul edilebilirlik kriterlerine uyan en az üç manevradan en iyi ikisindeki FVC ve FEV₁ değerleri arasında 150 ml'den fazla fark olmaması gerekir.

2.3.4.2. Spirometrik Testlerin Yorumlanması

SFT sonuçları hastanın uyumu ve uygulanan tekniğe bağlıdır. Örneğin, kısa veya eksik ekshalasyonlar, uygulanan yöntemin değiştirilmesi, optimal olmayan soluk alma çabası, akciğer fonksiyonunu doğru şekilde göstermeyip sonuçları önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu nedenle SFT'yi uygulayan kişinin ve SFT uygulanan çocukların uyması ve test sonuçlarının güvenilir olması için Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) tarafından standartları belirlenmiştir (101,113,115). Bu standartlar, kabul edilebilir bir ölçümün ne olduğu, testin tekrarlanabilir olması ve test sonuçlarının değerlendirilmesi konusundaki aşamaları belirler. Bu sayede çocuklarda SFT uygulama başarı oranları artırılabilir.

Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, ölçülen değer, sağlıklı kişilerden elde edilen kaynak (beklenen/predicted) değerlerle karşılaştırılması esasına dayanır. Beklenen değerler aynı antropometrik (yaş, cinsiyet, boy gibi) ve etnik özellikleri olan “normal” veya “sağlıklı” bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. SFT’nin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler FVC ve FEV₁’dir (102,116,117).

Ventilasyon testlerinin değerlendirmesine klasik olarak öncelikle hastanın SFT manevrasını uygun yapıp yapmadığı değerlendirilerek başlanır. İlk olarak zorlu ekshalasyon süresine bakılmalıdır. Bu süre altı saniyeden kısa olmamalıdır. İkinci adım, akım hacim eğrisinin incelenmesidir. Bu eğri hem hastanın teste uyumu, hem de olası patolojinin tipi konusunda fikir verir. Test sırasında öksürük veya hava kaçağı gibi olayların yol açtığı artefaktların varlığı da bu eğriden anlaşılabilir.

Tablo 8. Solunum fonksiyon bozukluklarında sayısal spirometrik değerler ve akciğer hacim parametreleri

Solunum fonksiyon bozukluklarında sayısal spirometrik değerler ve akciğer hacim parametreleri			
Parametre	Obstruktif	Restriktif	Miks Tip
FVC	Normal veya ↓	↓	↓
FEV ₁	↓	Normal veya ↓	↓
FEV ₁ / FVC	↓	Normal	↓
FEF ₂₅₋₇₅	↓	Normal veya ↓ veya ↑	↓
TLC	Normal veya ↑	↓	↓
RV	↑	↓	↓

- **Ekspirasyon akım sınırlaması:** Obstrüksiyonu gösterir. Zorlu ekspirasyon akım hızı azalmıştır. FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ azalır. Akım volüm eğrisinde ekspirasyonu gösteren tarafta V_{max50}’nin azalması önemli bir parametredir.
- **Üst hava yolu obstrüksiyonu:** Üst hava yollarındaki darlıkta nefes darlığı ve KOAH’a benzer muayene bulgularına neden olabilir. Üst hava yolu darlıklarını alt solunum yoluna bağlı darlıklardan ayırmada,

darlığın lokalizasyonunu saptamadamaksimum ekspirasyon ve inspirasyon akım volüm eğrileri kullanılır.

- Üst hava yolu darlıklarında akım volümüne göre 3 farklı tipte görüntü meydana gelir:
 - a- Fiks (sürekli) obstrüksiyon,
 - b- Trakeanın intratorasik bölümünün fiks olmayan lezyonla obstrüksiyonu,
 - c- Trakeanın ekstratorasik bölümünün fiks olmayan lezyonla obstrüksiyonu.
- **Küçük hava yolu obstrüksiyonu:** KOAH'taki erken değişiklikler daha çok küçük havayollarında (çapı 2mm'nin altında) meydana gelir. Spirogramda FEF25-75, akım volüm eğrisinde V_{max50} ve V_{max25} küçük hava yollarındaki akım hızlarını gösterir. Küçük hava yolu hastalığında diğer değerler normal olsa bile bu parametreler düşük saptanır.

Spirometrik ölçümlerde bozukluğun obstrüktif, restriktif veya miks tipte olup olmadığı FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅'in sayısal değerlerinin, referans değerlerine göre %'sine bakılarak değerlendirilebilir. FVC obstrüktif bozukluklarda normal aralıktadır (>%80). Ancak ağır obstrüktif bozukluklarda FVC de azalabilir (<%80). Obstrüktif hastalıkların semptomatik dönemlerinde hemen hemen daima FEV₁ düşer (< %80). FEV₁'deki bu düşüş, ağır obstrüktif bozukluklarda FVC'den daha belirgin olur. Bu nedenle FEV₁/FVC oranının düşüklüğü (< %80) primer obstrüksiyon parametresi olarak kullanılır. Obstrüktif hastalıklarda orta-küçük çaplı hava yolları da etkilenmişse FEF25-75 değeri de düşer (< %70). Restriktif hastalıklarda VC ve FVC düşer (< %80), FEV₁ de bu düşüşle orantılı olarak azalır (< %80), ancak FEV₁/FVC oranı normal kalır. Restriktif hastalık tanısını kesinleştirmek için akciğer hacimleri de ölçülmelidir. Hem obstrüktif hem de restriktif yani miks tip hastalığı olan çocukta ise FVC ve FEV₁ yanında FEV₁/FVC oranı da düşük bulunur (98,113).

2.3.4.3. Reversibilite Testi ile Yapılan SFT

Bir hastaya obstrüktif bir bozukluk teşhisi konulursa, obstrüksiyonun reversibilitesi, bir bronkodilatörün (örneğin albuterol) inhalasyonu sonrasında FEV₁ tekrar ölçülerek değerlendirilmelidir. FEV₁ değerinde bronkodilatör sonrası %12'lik bir FEV₁ artışı tahmin edilmektedir (veya FEF₂₅₋₇₅'te tahmin edilen %25'ten fazla artış).

Bronkodilatöre yanıt pre-bronkodilatör FEV₁ ve bronkomotor tonus ile ilişkilidir. Pre-bronkodilatör FEV₁ açısından başlangıç FEV₁'i normal sınırlarda olan sağlıklı ya da inhaler kortikosteroid tedavisi altında asemptomatik astımlı çocuklarda bronkodilatörle artacak hava hacmi azalır ve bronkodilatör yanıtı görülmeyebilir. En iyi bronkodilatör yanıtı başlangıç FEV₁'i hafif-orta derecede düşük olanlarda izlenir. Ancak başlangıçta çok düşük FEV₁ değerlerinde solunum yolu inflamasyonu daha ağır basıp, bronkodilatöre yanıt izlenmeyebilir. Bu durumda inhaler budesonid 400 µg/ gün, altı hafta veya oral prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün, 10-15 gün tedavileri sonrasında FEV₁ değerinde >%12 iyileşme izlenebilir ve geç reversibilite olarak adlandırılır (118,119).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü Kliniği'nde takipli olan 12-21 yaş arası transfüzyon bağımlı β -talasemi majör tanılı çocuklarda akciğer fonksiyonları vaka-kontrol yöntemi ile araştırılacaktır. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alınarak yapılmıştır (Tarih: 17.10.2018ve Karar No:293).

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- Genetik ve klinik olarak kesinleşmiş β -TM tanısı olması
- 2- En az son iki yıldır düzenli eritrosit transfüzyon yapılıyor olması
- 3- Şelasyon tedavisine tam uyum göstermesi
- 4- Son bir ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon veya operasyon öyküsünün olmaması
- 5- Testlerin yapıldığı dönemde herhangi bir şikayetin olmaması
- 6- Solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilmesi
- 7- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun hasta çocuk ve yakınları tarafından onaylanmış olması.

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 1- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun kabul edilmemesi,
- 2- Bilinen kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, hemokromatoz ile uyumlu olabilecek bulgular (Ekokardiyografi ile doğrulanmış olacak şekilde) veya ileri derecede karaciğer hastalığı gibi hemokromatoz ile ilgili bilinen kronik bir hastalık öyküsü olması
- 3- Solunum fonksiyon testlerine uyum göstermemesi
- 4- Aktif tütün veya tütün ürünlerini kullanıyor olması
- 5- Geçirilmiş akciğer veya kardiyak operasyon öyküsü olması
- 6- Astım, amfizem veya KOAH gibi kronik akciğer hastalığı tanılarının olması

- 7- Aktif enfeksiyonu olması veya SFT yapmasını engelleyecek kontrendikasyonlarına sahip olması
- 8- Kemik iliği transplantasyonu öyküsü olması
- 9- Demir şelatör tedavilerine ve takibine düzenli gelmemesi olarak belirlenmiştir.

3.4. β -Talasemi Majör (β -TM) Tanılı Hastaların Takibi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde takipte olan β -TMtanılı çocukların öyküleri ve muayene bulguları kayıt edildi. Özellikle akciğer muayenesinin normal olup olmadığı değerlendirildi. Polikliniğimizdeki tüm hastalar Uluslararası Talasemi Federasyonu (TIF: Thalassemia International Federation) ve Türk Hematoloji Derneği (THD) rehberleri doğrultusunda takip edildi. Hgb düzeyini 9-10,5 g/dL üzerinde tutacak şekilde takip edilen hastalara gerekli durumlarda kan grubu ve subgrub uyumlu, filtre edilmiş ve serolojik testleri (anti-HIV, HbsAg, Anti-HbsAg ve Anti-HCV) normal saptanan, alınışının üzerinden 7 gün geçmemiş eritrosit süspansiyonu replasmanları yapıldı. Hastaların hastalık ciddiyetine göre 3-4 haftalık aralar ile kontrole gelmesi önerildi.

3.5. Demir Birikiminin Takip Edilmesi

Hastaların almakta oldukları şelatör, dozu ve düzenli kullanıp kullanmadıkları not edildi. Transfüzyon uygulanacak tüm hastalardan transfüzyondan hemen önce tam kan sayımı yapıldı (Cell-Dyn Ruby® Kan Sayım Cihazı, Abbott Dagnostics, ABD.). Çalışmamıza alınacak tüm hastalardan transfüzyon öncesi son beş ferritin ölçümünün ortalaması, Hemogloblin(Hgb), Hematokrit (Hct) (%), Toplam Lökosit sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, eozinofil, Trombosit(Plt) ve immunoglobulin E (IgE) düzeyleri kayıt edildi.

3.6. Solunum Fonsiyon Testi Sonuçları

Tüm hastalara Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Allerji-İmmünoloji Polikliniği Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda SFT konusunda tecrübeliteknisyenler tarafından transfüzyon öncesinde (Flow Handy ZAN 100® Spirometri Cihazı, Revival Medikal, Türkiye, Seri No: 9-1310357)

spirometrik testler yapıldı. Spirometri öncesinde, hastalar test konusunda bilgilendirildi. Test tarihi, hastaların yaşı, cinsiyeti, aynı gün içerisinde elde edilen transfüzyon öncesi tam kan sayımı sonuçları kayıt edildi.

Tüm çocukların spirometrik testleri sırasında burunları mandalla kapatıldıktan sonra oturur pozisyonda tek kullanımlık ağızlık ile derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuvar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer hacimleri ölçüldü. Ekspirasyon süresinin en az 6 sn olmasına özen gösterilerek doğru şekilde ardarda yapılan 3 ölçümden en yüksek değere sahip olan seçildi. Testin doğru yapılıp yapılmadığı akım-hacim eğrisine bakılarak kontrol edildi.

3.7. Akciğer Bulgularının ve PAAC Grafisinin Değerlendirilmesi

Hastaların kontrolleri sırasında çekilen PAAC grafilerindeki bulgular (kardiyotorasik orandaki artış, hiler bölge, bronkovasküler yapılarıdaki değişimler, plövrall efüzyon, kardiyak konturların durumu) çalışmadan bilgisi olmayan iki deneyimli çocuk göğüs ve allerji hastalıkları uzman hekimleri tarafından değerlendirildi. PAAC grafisi değerlendirmeye uygun olmayan ve kardiyak patoloji düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.8. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Hastalar yaş, ilk tanı yaşı, cinsiyeti, takip süresi, transfüzyon sıklığı, kullandıkları demir şelatörleri, şelatör dozları, labaratuvar parametreleri, paac grafilerindeki bulgular, solunum fonksiyon test sonuçları ile birlikte değerlendirilecektir.

3.9. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0[®] (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların nicel değişkenlerine göre birbiri ile karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde Independent Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla kullanılırken normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Fisher Exact testi Exact

sonuçlarıyla kullanılırken Fisher-Freeman-Holton testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda Ortalama $\pm$ SS (Standart sapma) ve medyan (Minimum/Maximum) ile gösterilirken kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza 20 Ekim 2018 ve 1 Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde β talasemi majör (β -TM) tanısı ile izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek imzalı onam formu alınan toplam 26 hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 14.77 ± 2.97 yıl (kızlarda $14,3 \pm 2,67$ ve erkeklerde $15,06 \pm 3,2$) (12-20) idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 15.38 ± 12.66 ay (kızlarda $8,8 \pm 4,99$ ve erkeklerde $19,5 \pm 14,32$) (3-60) olarak bulundu. Hastaların kliniğimizde ortalama takip süresi ise (kızlarda $13,4 \pm 2,39$ ve erkeklerde $13,31 \pm 3,53$) 13.35 ± 3.08 (7-19) yıl olarak bulundu. Hastaların transfüzyon sıklığı ortalama 3.11 ± 0.65 haftada bir (kızlarda $3,1 \pm 0,57$ ve erkeklerde $3,13 \pm 0,72$) (2-4 haftada bir) olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.

	Ortalama $\pm$ SS.	Medyan (Min. / Max.)
Yaş (Yıl)	14.77 ± 2.97	13 (12 / 20)
Talasemi Tanı Yaşı (Ay)	15.38 ± 12.66	11.5 (3 / 60)
Takip Süresi (Yıl)	13.35 ± 3.08	12.5 (7 / 19)
Boy (cm)	151.04 ± 10.17	152 (135 / 176)
Ağırlık (kg)	40.81 ± 9.08	41.5 (27 / 71)
VKİ (kg/m^2)	17.66 ± 1.88	17.5 (14.18 / 22.92)
Şelatör Dozu (Deferasiroks) (mg)	$1,096.15 \pm 316.84$	1000 (500 / 2000)
Hemoglobin (g/dL)	8.56 ± 0.73	8.65 (7.3 / 9.8)
Nötrofil ($\times 10^9/\text{L}$)	5.11 ± 2.90	4.2375 (1.318 / 13.02)
Lenfosit ($\times 10^9/\text{L}$)	4.69 ± 4.54	2.55 (0.8 / 18)
Trombosit ($\times 10^9/\text{L}$)	431.05 ± 306.39	293.35 (149.1 / 1167)
Eozinofil ($\times 10^9/\text{L}$)	0.30 ± 0.27	0.1885 (0.033 / 1.117)
Toplam Lökosit Sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	10.99 ± 7.56	7.605 (2.78 / 31.28)
AST (U/L)	30.58 ± 33.10	22.5 (12 / 186)
ALT (U/L)	26.73 ± 34.61	16 (6 / 181)
Kreatinin (mg/dL)	0.57 ± 0.08	0.545 (0.46 / 0.79)
GFR (ml/dk)	117.85 ± 19.45	115.67 (76.98 / 159.42)
IgE (IU/mL)	39.59 ± 38.13	18.9 (18.7 / 168)
Ferritin (ng/mL)	$2,837.11 \pm 3,199.90$	1752.5 (178 / 15205)

FVC (%)	80.88±11.76		82.5 (56 / 102)
FEV₁(%)	87.85±14.40		91.5 (59 / 106)
FEV₁/FVC (%)	106.04±8.25		107.5 (89 / 118)
PEF (%)	82.65±16.65		85.5 (51 / 118)
FEF₂₅₇₅ (%)	91.42±25.44		93 (44 / 141)
SS.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum, VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, IgE: Immunglobulin E, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁: Zorlu ekspirasyon hacmi (1. saniye), PEF: Tepe akım hızı, FEF: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı			

Hastaların ortalama Hgb düzeyi 8.56±0.73 g/dL olarak bulundu(kızlarda 8,85±0,67 ve erkeklerde 8,38±0,73). Hastaların ortalama ferritin düzeyi 2837±3199 ng/dL olarak bulundu(kızlarda 2096±1456 ve erkeklerde 3300±3898).

Hastalar FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₇₅ sonuçlarına göre değerlendirildi. Yapılan solunum fonksiyon testi parametrelerinde ortalama FEV₁ değeri %87,85 ± 14,40 (59-106), ortalama FVC %80,88 ± 11,76 (56-102), ortalama FEV₁/FVC değeri 106.04±8.25 (89-108), ortalama PEF (%) değeri 82.65±16.65 (51-118) ve ortalama FEF₂₅₇₅ (%) değeri ise 91.42±25.44 (44-141) olarak bulundu (**Tablo 9**).

Hastaların 5 (%19,23)'ine (üç erkek, iki kız) hipersplenizm bulguları nedeniyle splenektomi yapılmıştı. Çalışmaya alınan bütün hastalar şelatör kullanmaktaydı. Hastaların tamamı (%100) Deferasiroks (DFX) kullanmaktaydı. Kombine şelasyon tedavisi alan yoktu. Hastaların kullandığı deferasiroks dozu ortalaması ise 1096.15±316.85 mg olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların özellikleri ve PAAC grafisi bulgularının dağılımı.

	n		%
Cinsiyet			
Erkek	16		61.5%
Kız	10		38.5%
Transfüzyon Sıklığı			
2 Haftada bir	4		15.4%
3 Haftada bir	15		57.7%
4 Haftada bir	7		26.9%
Kan Grubu			
A Rh+	10		38.5%
B Rh+	5		19.2%
0 Rh+	11		42.3%
PAAC grafisi yorumu			
Normal Akciğer Bulguları	13		50.0%
Sağ hiler dolgunluk	2		7.7%
Sağ bronkovasküler işaretlerde belirginleşme	4		15.4%
Bilateral bronkovasküler işaretlerde artış	2		7.7%
Sol hiler lap	1		3.8%
Bilateral hiler dolgunluk	1		3.8%
Sol hiler dolgunluk	1		3.8%
Kardiyomegali	1		3.8%
Mediastinal ve paratrakeal yuvarlak doku artışı	1		3.8%
SFT Yorumu			
Normal	13		50%
Obstruktif	2		7.7%
Restriktif	7		26.9%
Miks	4		15.4%
Splenektomi durumu			
Var	5		19.2%
Yok	21		80.8%
SS.Standart Sapma, Min.:Minimum, Max.:Maximum			

Hastaların 10'ü kız, 16'sı erkek (K/E: 0.625) idi. Hastaların 15 (%57.7)'sine 3 haftada bir, 7 (%26.9)'sine 4 haftada bir ve 4 (%15.4)'üne 2 haftada bir kan transfüzyonu yapıldığı saptandı. Hastaların 11 (%42.4)'inin kan grubu 0 Rh+, 10 (%38.5)'unun A Rh+ ve 5 (%19.2)'inin B Rh+ olduğu saptandı (**Tablo 10**).

Hastalar uzman radyolog tarafından PAAC grafisi bulguları üzerinden değerlendirildi. Hastalardan 13 (%50)'ünde normal akciğer grafisi bulguları, 4 (%15,4)'ünde sağ bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde bilateral

bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde sağ hiler dolgunluk saptandı (**Tablo 10**).

Hastaların SFT sonuçlarına göre solunum yolu patolojileri sınıflandırıldı. Hastaların 13 (%50)'ünün normal, 7 (%26,9)'sinin restriktif, 4 (%15,4)'ünün miks ve 2 (%7,7)' hastanın da obstruktif tipte solunum fonksiyon testine sahip olduğu görüldü (**Tablo 10**).

Tablo 11. Hastaların yaşlarına göre iki gruba ayrıldığı tablo.

		Yaş		P
		≤14	>14	
		(n=16)	(n=10)	
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
VKİ (kg/m²)		17.26±1.67	18.30±2.11	0.196
		Medyan(Min/Max)	Medyan(Min/Max)	
Şelatör Dozu (mg)		1000 (500 / 1500)	1000 (750 / 2000)	0.235
Ferritin (ng/mL)		1921.5 (616 / 8755)	1540.5 (178 / 15205)	0.661
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Hemoglobin (g/dL)		8.66±0.79	8.41±0.62	0.366
FVC (%)		84.75±6.57	74.70±15.60	0.105
FEV₁ (%)		94.81±7.62	76.70±15.97	0.021
FEV₁/FVC (%)		109.81±6.25	100.00±7.63	0.007
FEF₂₅₇₅ (%)		103.38±20.09	72.30±21.56	0.003
PEF (%)		90.13±12.10	70.70±16.36	0.011
		n (%)	n (%)	
Transfüzyon Sıklığı				
	2 Haftada bir	3 (18.8)	1 (10)	0.010
	3 Haftada bir	12 (75) ^B	3 (30)	
	4 Haftada bir	1 (6.3)	6 (60) ^A	
SFT yorumu				
	Normal	10 (62.5) ^B	3 (30)	0.020
	Obstruktif	2 (12.5)	0	
	Restriktif	4 (25)	3 (30) ^A	
	Miks	0 (0)	4 (40) ^A	
Splenektomi durumu				
	Var	0 (0)	5 (50) ^A	0.004
	Yok	16 (100) ^B	5 (50)	
Independent Samples T Test(Bootstrap), Mann Whitney U test (Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), SS.:Standart sapma, Min.:minimum, Max.:Maximum, ^A Yaş ≤14 grubunua göre anlamlı, ^B Yaş >14 grubunua göre anlamlı SS.:Standart Sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum, VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, IgE: Immunglobulin E, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyon hacmi (1. saniye), PEF: Tepe akım hızı, FEF: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı				

Hastalar 14 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldığında, hemogram parametreleri, VKİ, kullandıkları Deferasiroks dozları ve Ferritin düzeyleri açısından

gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Hastalar SFT sonuçlarına göre karşılaştırıldığında ise FEV1, FEV1/FVC, FEF2575 ve PEF değerleri 14 yaşından küçük hastalarda 14 yaşından büyük hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.007$, $p=0.003$ ve $p=0.011$) (**Tablo 11**).

14 yaşından küçük hastalarda üç haftada bir transfüzyon daha yüksek oranda yapılır iken (12 hasta) 14 yaşından büyük hastalarda ise sıklıkla dört haftada bir transfüzyon yapıldığı saptandı ($p=0.010$). 14 yaşından küçük ($\leq$) hastalarda SFT sonuçları değerlendirildiğinde ise 10 (%62.5) hastanın normal, 2 (%12.5) hastanın obstruktif ve 4 (%25) hastanın da restriktif tipte solunum sıkıntısı olduğu saptandı. 14 yaşından büyük çocuklarda ise 3 (%30) hastanın normal, 3 (%30) hastanın restriktif ve 4 (%40) hastanın miks tipte solunum sıkıntısı olduğu saptanırken hiçbir hastada obstruktif tipte solunum sıkıntısı olmadığı saptandı (**Tablo 11**). Çalışmaya dahil edilen hastalardan splenektomi yapılan 5 hastanın tümünün 14 yaşından büyük olduğu saptandı ($p=0.004$) (**Tablo 11**).

Tablo 12. Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları ve SFT sonuçlarının karşılaştırılması.

		Cinsiyet		P
		Erkek	Kız	
		(n=16)	(n=10)	
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Yaş (yıl)		15.06±3.19	14.30±2.67	0.353
VKİ (kg/m ²)		17.46±1.96	17.98±1.81	0.506
Boy (cm)		152.69±11.05	148.40±8.45	0.298
		Medyan(Min/Max)	Medyan(Min/Max)	
Kilo (kg)		41 (28 / 71)	42.5 (27 / 49)	0.906
Talasemi Tanı Yaşı (ay)		18 (3 / 60)	7.5 (3 / 20)	0.024
Takip Süresi (yıl)		12.3 (7 / 19)	12.5 (11 / 18)	0.825
Şelatör Dozu		1000 (750 / 2000)	1125 (500 / 1500)	0.952
Nötrofil (*10 ⁹ /L)		4 (2 / 13)	4.5 (1.3 / 9.6)	0.660
Lenfosit (*10 ⁹ /L)		2.7 (0.8 / 18)	2.2 (1.2 / 13.8)	0.334
Trombosit (*10 ⁹ /L)		293.4 (161.8 / 1167)	305.8 (149.1 / 854.9)	0.983
WBC (*10 ⁹ /L)		7.7 (3 / 31.3)	6.9 (2.8 / 23.1)	0.743
AST (U/L)		23 (14 / 186)	21.5 (12 / 36)	0.815
ALT (U/L)		14.5 (6 / 181)	20.5 (7 / 45)	0.688
IgE (IU/mL)		18.9 (18.8 / 128)	19.8 (18.7 / 168)	0.585
Ferritin (ng/mL)		1773 (178 / 15205)	1670.5 (598 / 4550)	0.487
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Hemoglobin (g/dL)		8.38±0.73	8.85±0.67	0.107
GFR (ml/dk.)		123.26±18.49	109.18±18.58	0.074
SFT Yorumu				
	Normal	7 (43.75)	6 (60)	0.999
	Obstruktif	2 (12.5)	0 (0)	
	Restriktif	4 (25)	3 (30)	
	Miks	3 (18.75)	1 (10)	
Splenektomi Durumu				
	Var	3 (18.8)	2 (20)	0.999
	Yok	13 (81.3)	8 (80)	
Independent Samples T Test(Bootstrap), Mann Whitney U test (Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), SS.:Standart sapma, Min.:minimum, Max.:MaximumSS.:Standart Sapma, Min.:Minimum, Max.:Maximum, VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, IgE: Immunglobulin E				

Hastalar erkek ve kız cinsiyetlerine göre karşılaştırıldı (**Tablo 12**). Cinsiyete göre SFT parametreleri açısından (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF) cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı (p>0.05).

Hastaların boy ortalamaları (erkeklerde $152,69 \pm 11,05$ ve kızlarda $148,4 \pm 8,45$) $151 \pm 10,17$ cm, vücut ağırlıkları ortalamaları (erkeklerde $41,31 \pm 10,1$ ve kızlarda $40 \pm 7,49$) $40,80 \pm 9,07$ kg, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları (erkeklerde $17,46 \pm 1,96$ ve kızlarda $17,98 \pm 1,81$) $17,66 \pm 1,88$ kg/m² olarak bulundu. Erkek ve kız cinsiyetleri arasında boy, ağırlık ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 12**).

Cinsiyetler arasında yaş, talasemi takip süresi, kullanılan şelatör dozları ve laboratuvar sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Cinsiyetler arasında SFT sonuçları ve splenektomi yapılması açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Erkek hastaların kız hastalara göre daha geç dönemde (18 aya karşın 7,5 ay) TM tanısı aldığı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (**p=0.024**) (**Tablo 12**).

Hastalar ayrıca cinsiyetlerine göre SFT bulguları ile değerlendirildi. Erkeklerin 7 (%43.75)'ünde ve kızların 6 (%60)'sında SFT bulguları normal saptandı. Erkeklerin 2 (%12.5)'sinde obstruktif tipte SFT bulgusu saptanırken kızlardan hiçbirinde obstruktif tipte solunum sıkıntısı saptanmadı. Erkeklerden (%25)'inde ve kızların 3 (%30)'ünde restriktif tipte solunum sıkıntısı saptandı. Erkeklerin 3 (%18.75)'sinde ve kızların 1 (%10)'inde miks tipte solunum sıkıntısı saptandı. Kız ve erkek grupları arasında SFT bulgularının dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.999$) (**Tablo 12**).

Tablo 13. Hastaları VKİ değerlerine göre karşılaştırıldığı tablo.

	VKİ (kg/m ²)		P
	<18	>18	
	(n=15)	(n=11)	
Şelatör Dozu (mg)	1000 (500 / 2000)	1000 (750 / 1500)	0.629
Nötrofil (*10 ⁹ /L)	4.4 (2.2 / 13)	4.1 (1.3 / 10.5)	0.725
Lenfosit (*10 ⁹ /L)	2.6 (1.7 / 14.4)	2.2 (0.8 / 18)	0.533
Trombosit (*10 ⁹ /L)	297.6 (161.8 / 1037)	262.5 (149.1 / 1167)	0.613
Eozinofil (*10 ⁹ /L)	0.2 (0.1 / 1.1)	0.1 (0 / 0.7)	0.949
WBC (*10 ⁹ /L)	7.6 (4.8 / 24.3)	7.5 (2.8 / 31.3)	0.638
AST (U/L)	23 (14 / 57)	21 (12 / 186)	0.837
ALT (U/L)	15 (6 / 71)	19 (7 / 181)	0.890
IgE (IU/mL)	36.6 (18.8 / 168)	18.8 (18.7 / 32.7)	0.003
Ferritin (ng/mL)	1942 (753.9 / 8755)	1477 (178 / 15205)	0.330
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Hemoglobin (g/dL)	8.56±0.85	8.56±0.56	0.998
NLR	1.44±0.56	1.53±0.73	0.745
GFR (ml/dk.)	108.38±15.84	130.75±16.64	0.002
FVC (%)	82.27±11.81	79.00±11.99	0.487
FEV ₁ (%)	89.93±14.31	85.00±14.70	0.405
FEV ₁ /FVC (%)	106.13±8.90	105.91±7.71	0.720
FEF ₂₅₇₅ (%)	93.00±26.54	89.27±24.97	0.699
PEF (%)	86.40±17.51	77.55±14.62	
Independent Samples T Test(Bootsrap), Mann Whitney U test (Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), SS.: Standart sapma, Min.: minimum, Max.: Maximum SS.: Standart Sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum, VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, IgE: Immunglobulin E, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁: Zorlu ekspirasyon hacmi (1. saniye), PEF: Tepe akım hızı, FEF: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı			

Hastalar VKİ 18 kg/m² altı ve üstü olacak şekilde gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. VKİ<18 kg/m² olan çocuklardaki IgE düzeyleri VKİ>18 kg/m² olan çocuklardan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (36.6'ya karşın 18.8 IU/mL) (**p=0.003**). Hastaların VKİ değerine göre gruplara ayrılması sonrasında, laboratuvar parametreleri, ferritin düzeyleri hastaların kullandıkları şelatör dozları ve SFT sonuçları açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 13**).

Hastaların 15 (%57,69)'inin ortalama ferritin düzeyi > 1500 ng/ml, 11'inin ortalama ferritin düzeyi < 1500 ng/ml idi. Hastaların ortalama serum ferritin

düzeylerine göre SFT bulguları karşılaştırıldığında; ferritin düzeyi < 1500 ng/ml ve > 1500 ng/ml olan iki grup arasında FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF ortalama değerleri ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 13**).

Tablo 14. Hastaların Ferritin değerine göre gruplandırıldığı tablo.

		Ferritin		P
		<1500	>1500	
		(n=11)	(n=15)	
		Medyan(Min/Max)	Medyan(Min/Max)	
	Şelatör Dozu (Deferasiroks)	1000 (500 / 1500)	1000 (750 / 2000)	0.142
	Toplam Lökosit Sayısı	7.7 (2.8 / 20.7)	7.6 (4.8 / 31.3)	0.866
	AST (U/L)	20 (16 / 37)	23 (12 / 186)	0.804
	ALT(U/L)	17 (8 / 45)	15 (6 / 181)	0.718
	IgE (IU/mL)	18.9 (18.7 / 46.7)	28.9 (18.7 / 168)	0.164
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
	Hemoglobin (g/dL)	8.75±0.67	8.43±0.76	0.262
	FVC (%)	84.73±10.05	78.07±12.44	0.158
	FEV₁ (%)	89.91±12.15	86.33±16.09	0.543
	FEV₁/FVC (%)	104.73±9.49	107.00±7.42	0.499
	FEF₂₅₇₅ (%)	93.55±27.21	89.87±24.92	0.733
	PEF (%)	84.64±11.83	81.20±19.74	0.586
		n (%)	n (%)	
	Transfüzyon Sıklığı			
	2 Haftada bir	0 (0)	4 (26.7)	0.222
	3 Haftada bir	8 (72.7)	7 (46.7)	
	4 Haftada bir	3 (27.3)	4 (26.7)	
	SFT Yorumu			
	Normal	6 (54.5)	7 (46.7)	0.117
	Obstruktif	2 (18.2)	0	
	Restriktif	2 (18.2)	5 (33.3)	
	Miks	1 (9.1)	3 (20)	

Independent Samples T Test(Bootsrap), Mann Whitney U test (Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), **SS.:**Standart sapma, **Min.:**minimum, **Max.:**Maximum

SS.:Standart Sapma, **Min.:**Minimum, **Max.:**Maximum, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **WBC:** Toplam Lökosit Sayısı, **NLR:** Nötrofil-Lenfosit oranı, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **IgE:** Immunglobulin E, **FVC:** Zorlu vital kapasite, **FEV₁:** Zorlu ekspirasyon hacmi (1. saniye), **PEF:** Tepe akım hızı, **FEF:** Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

Hastalar ferritin düzeyleri 1500 ng/mL altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldığında gruplar arası toplam şelatör dozu, laboratuvar parametreleri, transfüzyon sıklığı ve SFT sonuçları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.005$).

Ferritin düzeyi <1500 ng/mL olan hastaların SFT sonuçları 6 (%54.5) hastada normal, 2 (%18.2) hastada obstruktif, 2 (%18.2) hastada restriktif ve 1 (%9.1) hastada ise miks tipte solunum sıkıntısı olarak bulundu saptandı. Ferritin düzeyi >1500 ng/mL olan hastaların SFT sonuçları 7 (%46.7) hastada normal, 5 (%33.3) hastada restriktif ve 3 (%20) hastada ise miks tipte solunum sıkıntısı saptanırken hiçbir hastada obstruktif tipte solunum sıkıntısı saptanmadı (**Tablo 14**).

4.2. Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Sonuçları

Tablo 15. Hastaların FVC (%) değerlerine göre karşılaştırıldığı tablo.

		FVC (%)		P
		<80	>80	
		(n=11)	(n=15)	
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Yaş (yıl)		16.45±3.21	13.53±2.13	0.018
		Medyan(Min/Max)	Medyan(Min/Max)	
Takip Süresi (yıl)		16 (7 / 19)	11.5 (10 / 17.5)	0.025
Şelatör Dozu (mg)		1250 (750 / 2000)	1000 (500 / 1500)	0.055
Ferritin (ng/mL)		1949 (178 / 15205)	1477 (598 / 8755)	0.263
		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Hemoglobin (g/dL)		8.29±0.56	8.77±0.79	0.090
Kreatinin (mg/dL)		0.56±0.10	0.57±0.07	0.584
		n (%)	n (%)	
Splenektomi Durumu				
	Var	3 (27.3)	2 (13.3)	0.620
	Yok	8 (72.7)	13 (86.7)	
Independent Samples T Test(Bootsrap), Mann Whitney U test (Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), SS.:Standart sapma, Min.:minimum, Max.:Maximum, ^A FVC % <80 grubunua göre anlamlı, ^B FVC % >80 grubunua göre anlamlı				

Hastalar FVC %80 altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. 11 hastanın FVC değerinin %80'in altında olduğu saptandı. Büyük çocuklarda ve daha uzun süre takip edilen çocuklarda FVC değerinin daha düşük olduğu (<%80) saptandı (sırasıyla; $p=0.018$ ve $p=0.025$) (**Tablo 15**).

Tablo 16. Hastaların solunum patolojilerinin dağılımını gösteren tablo.

Hasta No.	Normal Tip (n=13)	Obstruktif Tip (n=2)	Restriktif Tip (n=7)	Miks Tip (n=4)
1	**			
2	**			
3	**			
4	**			
5			**	
6	**			
7			**	
8			**	
9	**			
10			**	
11	**			
12	**			
13	**			
14	**			
15	**			
16			**	
17		**		
18			**	
19				**
20				**
21		**		
22			**	
23	**			
24	**			
25				**
26				**

Tablo 17. Hastaların splenektomi yapılma durumlarına göre SFT sonuçları ve IgE düzeyleri.

		Splenektomi		P değeri
		Var (n=5)	Yok (n=21)	
SFT Bulgusu	<i>Normal</i>	1	12	0.151
	<i>Obstruktif</i>	1	1	
	<i>Restriktif</i>	1	6	
	<i>Miks</i>	2	2	
IgE Düzeyi		28,42±17,57	42,38±41,6	0.268

Hastaların SFT sonuçları ile splenektomili olma durumu karşılaştırıldığında, solunum fonksiyon testi sonuçları açısından splenektomi olanlar (n=5) ve olmayanlar (n=21) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.151). Splenektomi yapılmayan hastalardaki toplam IgE düzeyi splenektomili hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (42,38±41,6'e karşın 28,42±17,57) (p=0.268) (**Tablo 17**).

5. TARTIŞMA

β -TM tanılı hastalarda uzun süreli kan transfüzyonu, ekstrasvasküler hemoliz ve artmış intestinal demir absorpsiyonu vücutta aşırı demir birikimine yol açar. Buna sekonder gelişen hemosiderozis ve demirin katalizör etkisi ile dokularda oluşan serbest oksijen radikalleri birçok dokuda önemli hasarlara neden olmaktadır (2). Bunun sonucunda kronik demir birikiminin daha az bilinen diğer organ ve sistemlerdeki etkileri daha sık görülmeye başlanmıştır. Son 3 dekatta yapılan çalışmalarda β -TM tanılı hastalarda demir şelatörlerinin düzensiz ve uygun olmayan şekilde kullanımı, sık yapılan kan transfüzyonları ve serum ferritin düzeylerinin düşürülememesi sonucunda akciğer dokusunda da demir birikiminin olduğu, bunun sonucunda solunumsal patolojilerde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (63,64,66–68). Bu çalışmalarda hemosiderozise bağlı oluşan akciğer hasarının solunum fonksiyon testlerine yansıyan bulgular önemli farklılıklar göstermektedir. Bu duruma yapılan testlerin çeşitliliği (Spirometri, Pletismografi, DLCO vb.), hasta gruplarının yaşları ve klinik özelliklerindeki farklılıkların etki ettiği düşünülmüştür (120). Bazı çalışmalarda obstruktif, bazı çalışmalarda ise restriktif özellikte akciğer patolojileri saptanmıştır (68,69,121–123). Bu çalışmamızda çocuk hematoloji kliniğimizde takipli olan transfüzyon bağımlı β TM tanılı hastaların klinik özelliklerini, akciğer grafisinde saptanan bulguları ve solunum fonksiyon testlerinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda hastaların büyük çoğunluğunda akciğer görüntüleme bulgularında sıklıkla nonspesifik anormal bulguların olduğu saptanır iken solunum fonksiyon testlerinde en sık restriktif ve miks özellik olmakla birlikte az sayıda obstruktif solunum fonksiyon bozukluğu geliştiğini saptadık.

İnsan vücuduna parenteral yol ile giren yüksek miktarda demirin uzaklaştırılması için fizyolojik bir yol bulunmamaktadır. Bu nedenle kan transfüzyonu ile hastalara verilen fazla miktarda demirin uzaklaştırılması ve hemokromatoz gelişimini önlemenin tek yolu demir şelasyon tedavileridir (Şelatör). Son yıllarda yeni demir şelatörlerinin klinik kullanıma girmesi ve bu hastaların takip ve tedavisindeki gelişmelerin neticesinde beklenen yaşam sürelerinde belirgin artış sağlanmıştır (45,71). Akciğerlerdeki demir depolanması teorik olarak serum ferritin

düzeyi ve karaciğerdeki demir depoları ile bağlantılıdır. Serum ferritin düzeyi şelasyon tedavisinin takibinde en sık kullanılan parametre olmasına rağmen bazı yayınlarda total demir yükünü tam olarak yansıtmadığı bildirilmiştir. Nandurkar ve ark. (124) 6-14 yaş arası 47 TM tanılı hastada yaptığı bir çalışmada ortalama ferritin düzeyinin 3217 ± 1351.853 ng/dL olduğu saptanmıştır. 18 (%38) hastada FEV1 ve FVC değerinin düşük olduğu saptanmış. Serum ferritin düzeyi arttıkça ortalama FEV1, FVC, FEV1 / FVC, FEF (%25-%75) değerinin azaldığı ve ferritin > 3000 ng / ml olan olgularda bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p < 0,05$) bildirmişlerdir. Guidotti ve ark. (125) TM tanılı 73 hastada yaptıkları çalışmada ise en sık saptanan pulmoner disfonksiyonun restriktif tipte solunum disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada restriktif akciğer patolojisinin serum demir düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu fakat karaciğer ve kardiyak demir yükü ile korele olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu olarak Guidotti ve ark. (125) TM tanılı hastaların karaciğer ve kalp demir yüklenmesinin değerlendirilmesi yanında tüm hastaların SFT ile takibinin de klinik açıdan fayda sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Talasemi hastalarında restriktif akciğer hasarı görülmesinin bir nedeni olarak da alveoler büyümenin zarar görmesi Cooper ve ark. (126) çalışmasında öne sürülmüştür. Carnelli ve ark. (127) çalışmasında ise alveoler büyümenin tamamlanmasından sonra da restriktif bulguların artarak devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu, alveoler büyümenin zarar görmesinin restriktif akciğer hasarı oluşmasında tek başına etkili olmadığını düşündürmektedir. Filosa ve ark. (49) 48 β -TM tanılı hastada yaptığı çalışmada hastaların SFT'lerini, difüzyon kapasitelerini (DLCO) ve Bronkoalveolar Lavaj (BAL) örneklerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda BAL sitolojisinde demir yüklü makrofajlar ve lenfositik alveolit tablosunun gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu bulgu ile aşırı demir yüküne maruz kalan akciğer dokusunun lokal savunma mekanizmalarının devreye girdiğini ve uzun süreli maruziyet sonucunda ciddi bir inflamasyon ve fibrosis gelişiminin tetiklendiği düşünülmüştür. Benzer bir çalışmada da Landing ve ark. (128) β -TM hastalarında alveoler septalarda demir birikimine bağlı hemosiderozis geliştiği ve bunun da interstisyel fibrozise sebep olduğu gösterilmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda da restriktif bozukluk; talasemili hastalarında en sık görülen solunum fonksiyon bozukluğu tipi olarak bildirilmiştir (121,125). Bu durumun β -TM hastalarında demirin hava yolunu döşeyen epitel hücrelerinden daha çok akciğer parankiminde birikmesi ile oluşan interstisyel fibrozis gelişmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmüştür (49,129,130). Canatan ve ark. (123) 34'ü TM toplam 43 talasemi tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan transfüzyonların 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 fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yaş, kümülatif transfüze demir yükü ve şelatör tedavisi ile solunum fonksiyon testi anormalliği arasında herhangi bir anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyet, transfüzyon sıklığı ve ferritin değeri ile solunum fonksiyon testi bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Akciğerdeki demir birikimi ile pulmoner fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki halen netliğe kavuşmamış olması nedeniyle bazı araştırmacılar akciğer biyopsisi veya postmortem akciğer incelemeleri ile akciğer dokusunun histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır (64,131,132). Fakat histopatolojik incelemelerde, akciğerlerdeki histolojik olarak tespit edilen demir birikimi ile solunum disfonksiyonu arasında neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir (133,134). Akciğer dokusunda demir birikiminin doku düzeyindeki hasarına bağlı değişiklikler erken dönemde hastada klinik bir bulguya neden olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiçbir solunum sistemi semptomu olmayan transfüzyon bağımlı β -TM tanılı hastalarında solunum fonksiyon testlerinde önemli bozulmalar saptanabildiği belirtilmektedir. Sağlam ve ark. (135) yaptığı bir çalışmada solunum yakınması bulunmayan 27 β -TM tanılı hastaya SFT yapılmış, en sık görülen fonksiyon bozukluğunun restriktif tip olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle hastaların asemptomatik dönemde de bu açıdan yakın takip edilmesi önerilmektedir. Piatti ve ark. (136) yaptıkları uzun dönemli takip çalışmada; asemptomatik β -TM tanılı hastalarda önemli SFT bozulmaları tespit etmişler ve bu hastaların 7 yıllık izleminde SFT değerlerinde ciddi bir kötüleşme saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda

serum ferritin düzeylerinin normal aralıkta tutulması ve hastaların düzenli takibi ile pulmoner fonksiyonların iyileştirilebileceğini vurgulamışlardır.

β -TM tanılı hastalarda görülen solunum fonksiyon bozukluklarından çok sayıda faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar demir birikimi, hepatosplenomegali ve zayıf kas fonksiyonu nedeniyle göğüs duvarı restriksiyonu, alveol gelişim sürecinin hasar görmesi ve desferoksamin ilişkili pulmoner toksisitedir (63,137,138). Bunlardan en önemlisi kronik transfüzyonlar nedeniyle demirin dokularda birikimi ve kalıcı organ hasarıdır (69). Bu sürecin restriktif paternin oluşumunda çok önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Ayrıca demire bağımlı mikoorganizmaların da doku hasarını hızlandığı tahmin edilmektedir. Özyörük ve ark. (69) çalışmasında ferritin düzeyi ile FEV₁ ve FVC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (p=0,03 p=0,04). Borgna-Pignatti ve ark. (45) tarafından serum ferritin düzeylerinin ≥ 3000 ng/dL olduğu düzeylerde yüksek olasılıkla akciğer hasarı geliştiği ve ≥ 2500 ng/dL düzeylerinde ölüm riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ferritin yüksekliğine bağlı gelişen akciğer hasarının SFT sonuçlarında hangi tipte solunum sıkıntısının saptanacağı konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Abu-Ekteish ve ark. (65) tarafından yapılan bir çalışmada da ortalama ferritin düzeyleri 3115 ± 224 olan 40 β -TM tanılı hastanın solunum fonksiyonları değerlendirilmiş ve serum ferritin düzeyleri ile restriktif ya da obstruktif akciğer disfonksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama ferritin değeri 2837 gr/dL (175-15205) idi ve hastalar ferritin düzeyleri ≤ 1500 ng/dl ve > 1500 ng/dl olacak şekilde iki guruba ayrıldı. İki grup arasında solunum fonksiyon testi sonuçlarındaki azalmalar (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p >0,05). Yine bu iki grup arasında solunum fonksiyon testindeki patolojik bulgulara göre karşılaştırma yapıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,510). Çalışmamızın sonuçları bu açıdan Abu-Ekteish ve ark. çalışması ile benzer olup SFT sonuçlarında değişmemesi hastaların ortalama ferritin düzeyinin literatürde bildirilen değerlerden daha düşük olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Özyörük ve ark.(69)yaptığı bir çalışmada yaşları 5-17 arasında değişen 49 TM“lü hastanın solunum fonksiyonları değerlendirilmiş, hastalarda spirometrik

incelemeler yapılmış ve daha çok restriktif değişikliklerle uyumlu olabilecek bulgular elde edilmiştir. Bu yaş grubunda yapılan bir diğer çalışmada Parakh ve ark. (139)8-22 yaş aralığında 33 TM tanılı hastanın solunum fonksiyonlarını değerlendirmiş, sonuç olarak hastaların %51.6'sında test sonuçları normal saptanırken, hastaların % 41.1'inde DLCO'da azalma, %16.1'inde restriksiyon ve % 3.1'inde obstrüksiyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde hastaların 13 (%50)'ünde normal, 7 (%26,9)'sinde restriktif, 4 (%15.4)'ünde miks ve 2 (%7.7)' hastanın da obstruktif tipte solunum fonksiyon testi sonucuna sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde hastaların ortalama yaşı 14.76 ± 2.97 (12-20) yıl saptandı. Çalışmamızda SFT uyumu gerektiği için 12 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastaların ortalama tanı yaşı ise 15.38 ± 12.65 (3-60) ay olarak bulundu. Hastaların kliniğimizde ortalama takip süresi ise 13.35 ± 3.08 (7-19) yıl olarak bulundu. Bununla birlikte çalışmamızda KİT ya da gen tedavisi uygulanan hasta bulunmamaktaydı.

β -TM tedavisi konusundaki farkındalık, küratif tedavi yöntemleri (KİT, gen tedavisi vb.) ile hastalar transfüzyon bağımlı olmaktan kurtulabilmekte ve beklenen yaşam süresi belirgin şekilde artmaktadır (83,140). Bununla birlikte bu tedavi yöntemleri günümüzde halen istenen başarı düzeyinde değildir ve β -TM tanılı hasta sayısı tarama ve aile planlama yöntemleri ile önemli ölçüde azalmakla birlikte ülkemizde halen çok sayıda β -TM tanılı hasta bulunmaktadır. β -TM tanılı hastalar hayatın özellikle ilk altı aylık saptanmakta ve transfüzyon bağımlı şekilde takibe ortalama ikinci dekada kadar takip edilebilmektedir (25). β -TM tanılı hastaların dokularındaki demir birikimi genellikle 10 yaşlarında başladığı bilinmektedir. Fakat son yıllarda yapılan ve demir birikiminin doku düzeyinde daha iyi gösterildiği çalışmalarda demir birikiminin 10 yaşından çok daha erken dönemde başladığı bildirilmiştir. Birçok çalışmada hastaların ortalama yaşı 8-18 arasında değişmektedir. Çalışmamızda hastalar 14 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı ve SFT sonuçlarına göre karşılaştırıldı. 14 yaşından küçük hastalarda; 10 (%62.5) hastanın normal, 2 (%12.5) hastanın obstruktif ve 4 (%25) hastanın da restriktif tipte solunum sıkıntısı olduğu saptandı. 14 yaşından büyük çocuklarda ise 3 (%30) hastanın normal, 3 (%30) hastanın restriktif ve 4 (%40) hastanın miks tipte solunum sıkıntısı olduğu saptanırken hiçbir hastada obstruktif tipte solunum sıkıntısı olmadığı saptandı. Bu

bulgu demir birikiminin yaş ile birlikte kalıcı akciğer hasarına yol açtığı, bu hasarın özellikle restriktif ve miks tipte solunum fonksiyon bozukluğuna yol açtığı konusunda önemli bir bulgu olarak düşünülmüştür.

Birçok çalışmada TM tanılı hastalarda temel solunum sistemi bozukluğunun obstrüktif veya restriktif olmaktan çok difüzyon bozukluğu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu durum, düşük hemoglobin konsantrasyonunun yanı sıra ilerleyen zamanlarda gelişen alveoler-kapiller membran kalınlığı artışı ve buna bağlı difüzyon kapasitesinde azalma ile açıklanmıştır. β -TM tanılı hastalarda transfüzyon ile pulmoner vasküler yatakta bulunan kan hacminde artış nedeniyle difüzyonda artış görüldüğü düşünülmüştür. Transfüze edilen kan miktarında artış olması ile DLCO'da artış meydana gelmesi de bu düşüncayı desteklemektedir. Grant ve ark. (141) tarafından yapılan bir çalışmada transfüzyona bağlı olarak DLCO'da artış görüldüğünü ve DLCO'daki artışın Tx yapılan kan miktarı ile doğru orantılı olduğunu belirtilmiştir. TM tanılı hastalarda difüzyon bozukluğunun en erken gelişen solunum fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülerek pulmoner fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede potansiyel araştırma seçeneği olması gerekliliğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur.

B-TM tanılı hastalarda hastalık ve tedavilerin net sonucu konusunda bir çelişki mevcut olup, kimi çalışmalar akciğerlerde restriktif bulgulara, kimileri de obstrüktif bulgulara işaret etmektedir. Abu-Ekteish ve ark. (65) 40 TM tanılı hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda hastaların en sık restriktif akciğer hastalığı patternine sahip oldukları gösterilmiştir. Çalışmaya 7.5 ile 18 yaş arası astım, kistik fibroz, kronik hastalık ve yeni geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu olmayan hastalar alınmıştır. Hastaların %15'inde obstrüktif, %35'inde ise restriktif tipte solunum sıkıntısı olduğu gösterilmiştir. Hastaların %25'inde ise difüzyon bozukluğu saptanmıştır. Serum ferritin düzeyleri ile hastalık dereceleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamasına karşılık yaş arttıkça restriktif patternde artış olduğu görülmüştür.

Bourli ve ark. (121) 35 yaş altı 25 erkek ve 27 kadın toplam 52 hastada trasfüzyondan 3-5 gün sonra yaptıkları SFT sonuçlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada hastaların %38.6'sında restriktif patern, %3.84'ünde obstrüktif havayolu hastalığı ve tüm çalışma grubunun %62.5'inde ise difüzyon kısıtlılığı saptamışlardır.

Restriktif patternin görüldüğü hastalarda serum ferritin düzeylerinin istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu ve bu hastaların çalışma grubu içerisinde daha yaşlı ve daha kısa boylu oldukları tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında yaştan serum ferritin düzeylerinden sonra en önemli belirleyici olduğunu ve her yıl için restriktif bozukluk gelişme riskinin %22,4 oranında arttığını ifade etmişlerdir.

Sohn ve ark. (122) ise yaşları 11.8 - 48.4 yıl arasında değişen ortalama yaşı 25.6 ± 8.8 yıl olan 37 erkek ve 39 kadın toplam 76 hastayı değerlendirmeye almıştır. Hastaların %16'sında restriktif akciğer hastalığı bulunurken %2.7'sinde azalmış difüzyon kapasitesi tespit edilmiştir. Buna karşılık hastalarda %32 oranında küçük hava yollarında obstrüksiyon saptanmıştır. Düşük FEF₂₅₋₇₅, FEV₁, FVC ve artmış RV/TLC düzeyleri de küçük hava yolu hastalığını desteklemektedir. Daha çok CRP yüksekliği olmak üzere yüksek CRP ve yaştan düşük TLC ve buna bağlı olarak restriksiyonla ilişkili olduğu bulunurken, cinsiyetle solunum fonksiyon testleri serum ferritin, karaciğer ve kalpte demir birikimi, hemoglobin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda kız cinsiyetin ve hemosiderozise bağlı hipogonadizmin restriktif tipe solunum sıkıntısı sıklığındaki artış ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (142,143). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda ise erkeklerin 2 (%12.5)'inde obstruktif tipe SFT bulgusu saptanırken kızlardan hiçbirinde obstruktif tipe solunum sıkıntısı saptanmadı. Erkeklerden 3 (%18.75)'ünde ve kızların 3 (%30)'ünde restriktif tipe solunum sıkıntısı saptandı. Erkeklerin 2 (%12.5)'sinde ve kızların 1 (%10)'inde miks tipe solunum sıkıntısı saptandı. Kız ve erkek grupları arasında SFT bulgularının dağılımı ve solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF) açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bizim çalışmamızı destekleyen Alyasin ve ark. (120) 2011 de yaptıkları bir çalışmada 33'ü kız ve 17'si erkek TM tanılı hastaya SFT yapılmış, kızlar ve erkekler arasında ile SFT bozukluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p>0.05$).

Literatürde β -TM tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda en sık obstruktif patternin görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur. Bu durumun TM hastalarında transfüzyona bağlı demirin akciğer parankiminden çok hava yolunu döşeyen epitelyum hücrelerinde birikmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ülkemizden

Gülhan ve ark. (70)26 TM hastası ile yaptıkları çalışmada en sık obstrüktif pattern görülmüştür. Bu çalışmada hastalara Tx öncesi ve sonrasında spirometri ve pletismografi yapılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda obstrüktif patternle uyumlu olarak Tx sonrasında FEV1, FEF₂₅₋₇₅ ve VC'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Boddu ve ark. (144) 42 TM tanılı çocukta yaptığı çalışmada hastaların %95'inde restriktif tip solunum disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada aynı zamanda pulmoner fonksiyon bozukluğu ciddiyetinin ferritin düzeyi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (p=0.003).

β -TM tanılı hastaların rutin takibinde akciğer grafisi ile görüntüleme yöntemi kullanılmamaktadır. Bu hastalara başka bir nedenle çekilen grafilerde nonspesifik bulgular saptanmakla birlikte bu bulguların geçirilmiş enfeksiyonlara sekonder bulgular veya kardiyak hemosiderozis sonucunda kardiyak konturlardaki belirginleşme saptanabilmektedir. Bazı olgu sunumlarında insidental kitle şeklinde ortaya çıkan ve ekstramedüller hematopoeze bağlı geliştiği düşünülen patolojik görüntülemelerin de tanı ve takipte önemli güçlükler oluşturabildiği vurgulanmıştır (145). Bununla birlikte asemptomatik β -TM tanılı hastalarda akciğer grafisinin klinik izlemdeki yeri tartışmalıdır. Yapılan birçok çalışmada bu hastaların ince kesit BT (HRCT) ile değerlendirildiği, en sık saptanan görüntüleme bulgusunun hava hapsi ile giden alveolar fibrozis ve buna sekonder küçük hava yol hastalığı olduğu bildirilmiştir. Khong ve ark. (146) 41 TM tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada tüm hastaların ince kesit BT görüntüleme sonuçlarını ve SFT sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada hastaların 10 (%24)'unda BT'de hava hapsi bulgusu saptanırken 11 hastada ise SFT'de restriktif bulgular saptanmıştır. Bu çalışmada FEF₂₅₋₇₅ sonucu ile akciğerde hava hapsi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (P=0.019, Odds oranı= 0.86, R²=%41,8).

Çalışmamızda hastalar deneyimli radyolog tarafından PAAC grafisi bulguları üzerinden değerlendirildi. Hastalardan 13 (%50)'ünde normal akciğer grafisi bulguları, 4 (%15,4)'ünde sağ bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde bilateral bronkovasküler belirginlik artışı, 2 (%7,7)'sinde sağ hiler dolgunluk saptandı. Bu bulgular çalışmamızda yer alan ve kardiyak hastalığı olmayan β -TM tanılı hastalarda anormal akciğer görüntüleme bulgularının yüksek oranda saptanması (yaklaşık %50) bakımından anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda çocukları fazla miktarda radyasyona maruz bırakmamak için BT görüntüleme kullanmadık. Bununla birlikte bu hastaların direkt akciğer grafisi ile değerlendirildiği az sayıda çalışma olması bakımından literature anlamlı bir katkı sağladığımızı düşünüyoruz.

Çocukluk yaşlarında obstruktif tipte SFT bozulmasının gözlemlendiği astım gelişimi ile IgE yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada obezite ile IgE düzeylerinin korele olduğu ve bu durumun astım ve allerjik rinit gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (147–149). Bizim çalışmamızda hastalar VKİ 18 kg/m^2 altı ve üstü olacak şekilde gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. VKİ $<18 \text{ kg/m}^2$ olan çocuklardaki IgE düzeyleri VKİ $>18 \text{ kg/m}^2$ olan çocuklardan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (36.6'ya karşın 18.8 IU/mL) (**p=0.003**).

Ayrıca talasemi tanılı hastalarda splenektomi yapılması ve HbsAg pozitifliğinin de artmış IgE düzeyleri ile birlikte olduğu gösterilmiştir (150,151). Çalışmamızda bu bilgiler ile uyumlu olmayacak şekilde splenektomi yapılan hastalarda IgE düzeyleri splenektomi yapılmayan hastalardan daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, transfüzyon bağımlı β -TM tanılı hastaların asemptomatik dönemlerinde akciğer grafisinde yüksek oranda patolojik bulgular, SFT sonuçlarında büyük restriktif ve miks tipte solunum sıkıntısı ile birlikte daha az oranda obstruktif solunum sıkıntısı ile uyumlu bulgular saptadık. TM tanılı hastaların solunum problemlerinin erken dönemde saptanması ile beklenen yaşam süresinin ve yaşam kalitesinin artırılabilceğini düşünmekteyiz. Bu hastaların klinik izleminde solunum fonksiyon testleri ve akciğer bulgularının daha ayrıntılı değerlendirildiği HRCT ile takibi konusunda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKÇA

1. Weatherall DJ CJ. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2000.
2. Fung EB, Harmatz P, Madden J, Vichinsky E. Progression of Organ Dysfunction in Iron Overloaded Patients with β Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Blood*. 2004 Nov 16;104(11):1683 LP-1683.
3. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005 Sep;80(1):70–4.
4. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 May;3(5):a011700.
5. Shah PS, Shah ND, Ray HSP, Khatri NB, Vaghasia KK, Raval RJ, et al. Mutation analysis of β -thalassemia in East–Western Indian population: A recent molecular approach. *Appl Clin Genet*. 2017;10:27–35.
6. Cooley TB LP. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc*. 1925;37:29.
7. Whipple GH BW. Racial or familial anemia of children associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism (Cooley von Jaksch). *Am J Dis Child*. 1932;44:336.
8. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease-thalassemia(Erythroblastic anemia of cooley): Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *J Pediatr*. 1936;9(3):279–311.
9. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Bogazici University experience. *Hemoglobin*. 2007;31(2):233–41.
10. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(7):e103020.
11. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):313–22.
12. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and

- health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Sep;2(9):a011692.
13. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Feb;3(2):a011775.
 14. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480–7.
 15. Weatherall D. Thalassemia: the long road from the bedside through the laboratory to the community. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1112–5.
 16. Paulukonis S, Currier R, Coates TD, Vichinsky E, Feuchtbaum L. Impact of Immigration and Migration on Thalassemia Surveillance in California, 2004–2008. *Blood*. 2014;124(21):4855.
 17. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. *Turkish J Haematol*. 2002;19(1):63–74.
 18. Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yuregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al. Sick cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *Br J Haematol*. 1986 Sep;64(1):45–55.
 19. Canatan D. Thalassemias and hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*. 2014;38(5):305–7.
 20. Tadmouri GO, Başak AN. β -thalassemia in Turkey: A review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001;25(2):227–39.
 21. Spritz RA, Forget BG. The thalassemias: molecular mechanisms of human genetic disease. *Am J Hum Genet*. 1983 May;35(3):333–61.
 22. Badens C, Joly P, Agouti I, Thuret I, Gonnet K, Fattoum S, et al. Variants in genetic modifiers of β -thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica*. 2011 Nov;96(11):1712–4.
 23. Öner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kilinc Y, Stoming TA, et al. β -Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*. 1990;14(1):1–13.
 24. Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. Molecular update of beta-thalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare beta-thalassemia mutations. *Hemoglobin*. 2014;38(4):272–6.
 25. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May;5:11.

26. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. α -Globin as a molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood*. 2015 Jun;125(24):3694–701.
27. Ladas S, Chalevelakis G, Lyberatos C, Vaidakis E, Arapakis G. Globin chain synthesis in sickle beta-thalassaemic bone marrow and reticulocytes. *J Med Genet*. 1979 Aug;16(4):296–301.
28. Bianco I, Cappabianca MP, Foglietta E, Lerone M, Deidda G, Morlupi L, et al. Silent thalassemias: genotypes and phenotypes. *Haematologica*. 1997;82(3):269–80.
29. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V, Weatherall SD. Epidemiology of NTDT. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2013. 84-91 p.
30. Taher A, Hershko C, Cappellini MD. Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol*. 2009 Dec;147(5):634–40.
31. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in beta-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol*. 2013 May;20(3):187–92.
32. Elaine M. Koehane. Thalassemias. In: Elaine M. Koehane, Jeanine M. Walenga LJS, editor. *Rodak's Hematology*. Fifth. Missouri: Elsevier; 2016. p. 461.
33. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Dec;2(12):a011726.
34. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*. 2011 Jun;4(3):353–66.
35. Cappellini MD, Cohen A, Porter J et al., editor. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) [Internet]. In: Iron overload and chelation. 3rd ed. Thalassaemia International Federation; 2014.
36. Kalayci AG, Albayrak D, Gunes M, Incesu L, Agac R. The incidence of gallbladder stones and gallbladder function in beta-thalassemic children. *Acta Radiol*. 1999 Jul;40(4):440–3.

37. Khavari M, Hamidi A, Haghpanah S, Bagheri MH, Bardestani M, Hantooshzadeh R, et al. Frequency of cholelithiasis in patients with Beta-thalassemia intermedia with and without hydroxyurea. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Jul;16(7):e18712.
38. Weinreb NJ, Rosenbloom BE. Splenomegaly, hypersplenism, and hereditary disorders with splenomegaly. *Open J Genet*. 2013;3(March):24–43.
39. Succar J, Musallam KM, Taher AT. Thalassemia and venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011025.
40. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev*. 2008 Sep;22(5):283–92.
41. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep;56(13):1001–12.
42. Wood JC, Noetzli L. Cardiovascular MRI in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug;1202:173–9.
43. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009 Nov;120(20):1961–8.
44. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):8–18.
45. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40–7.
46. De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Apr;19(4):471–80.
47. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016 Sep;5:42–5.
48. Kadam PP, Manglani M V, Sharma SM, Sharma RA, Setia MS. Immunoglobulin levels and CD4 / CD8 counts in beta- thalassemia major.

Indian Pediatr. 2014 Dec;51(12):1000–2.

49. Filosa A, Esposito V, Meoli I, Baron I, Romano L. Evidence of lymphocyte alveolitis by bronchoalveolar lavage in thalassemic patients with pulmonary dysfunction. *Acta Haematol.* 2000;103(2):90–5.
50. Hagag AA, Elgamasy MA, Abd Elbar ES. Study of Serum Immunoglobulin Levels and T lymphocyte Subsets in Children with Beta Thalassemia with Iron Overload in Egypt. *Egypt J Immunol.* 2016 Jan;23(1):97–105.
51. Villeneuve P, Turvey SL, Gourishankar S. *Journal of Clinical Case Reports* A Case of Yersinia Enterocolitica Sepsis in a Beta Thalassemia Patient on. 2015;5(1):1–3.
52. Green NS. Yersinia infections in patients with homozygous beta-thalassemia associated with iron overload and its treatment. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992;9(3):247–54.
53. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsihirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of Malaria and Thalassemia in Malaria Endemic Areas of Thailand. *Korean J Parasitol.* 2015 Jun;53(3):265–70.
54. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol.* 2007 May;14(3):183–90.
55. Li CK, Chik KW, Lam CWK, To KF, Yu SCH, Lee V, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 2002 May;86(5):344–7.
56. Karimi M, Amirmoezi F, Haghpanah S, Ostad S, Lotfi M, Sefidbakht S, et al. Correlation of serum ferritin levels with hepatic MRI T2 and liver iron concentration in nontransfusion beta-thalassemia intermediate patients: A contemporary issue. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Aug;34(5):292–7.
57. Cox S, Kujak J, Princenthal R, Bjelica D. Skeletal and extraskeletal manifestations of mixed alpha and beta thalassemia. *Radiol case reports.* 2012;7(3):524.
58. Martinoli C, Bacigalupo L, Forni GL, Balocco M, Garlaschi G, Tagliafico A. Musculoskeletal manifestations of chronic anemias. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011 Jul;15(3):269–80.
59. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in

- thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Oct;6 Suppl 1:86–93.
60. Rossi F, Perrotta S, Bellini G, Luongo L, Tortora C, Siniscalco D, et al. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels. *Haematologica*. 2014 Dec;99(12):1876–84.
 61. Bakr A, Al-Tonbary Y, Osman G, El-Ashry R. Renal complications of beta-thalassemia major in children. *Am J Blood Res*. 2014;4(1):1–6.
 62. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of Renal Disease in β -Thalassemia. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug 1;23(8):1299 LP-1302.
 63. Tenenbein M, Kowalski S, Sienko A, Bowden DH, Adamson IY. Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning. *Lancet (London, England)*. 1992 Mar;339(8795):699–701.
 64. Quanjel M, Luijk B, Vink A, Stigter H, Rooijackers J. Pulmonary siderosis as a cause of systemic iron overload. *Eur Respir J*. 2015;46(suppl 59).
 65. 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(1):19–22.
 66. Filosa A, Esposito V, Meoli I, Stefanelli F, Cassandro R. Evidence of a restrictive spirometric pattern in older thalassemic patients. *Respiration*. 2001;68(3):273–8.
 67. 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 Jun;149(6):1570–4.
 68. Tai DY, Wang YT, Lou J, Wang WY, Mak KH, Cheng HK. Lungs in thalassaemia major patients receiving regular transfusion. *Eur Respir J*. 1996 Jul;9(7):1389–94.
 69. Ozyoruk D, Misirlioglu ED. Pulmonary Functions in Children With Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Nov;37(8):605–10.
 70. Gulhan B, Yalcin E, Unal S, Oguz B, Ozcelik U, Ersoz DD, et al. Effects of blood transfusion on cytokine profile and pulmonary function in patients with thalassemia major. *Clin Respir J*. 2016 Mar;10(2):153–62.
 71. Cianciulli P. Iron chelation therapy in thalassemia syndromes. *Mediterr J*

- Hematol Infect Dis. 2009;1(1):e2009034.
72. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3738 LP-3744.
 73. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. *J Pediatr*. 1981;99(5):689–94.
 74. Savulescu J. Thalassaemia major: the murky story of deferiprone. Vol. 328, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. p. 358–9.
 75. Hawsawi ZM Al, Sairafy MH, Tarawah AM, Zolaly MA, Hegaily ARS Al. Experience with Combination Therapy of Deferiprone and Desferrioxamine in β -Thalassemia Major Patients with Iron Overload at Maternity and Children Hospital, Al Madinah Al Munawarah, Saudi Arabia. *J Taibah Univ Med Sci*. 2010;5(1):27–35.
 76. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3(5):795–805.
 77. Allegra S, Cusato J, De Francia S, Pirro E, Massano D, Piga A, et al. Deferasirox pharmacokinetic evaluation in beta-thalassaemia paediatric patients. *J Pharm Pharmacol*. 2017 May;69(5):525–8.
 78. Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, Diamanti R, Papaconstantinou D, Kanakis MG, et al. beta-Thalassemia and ocular implications: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jul;16:102.
 79. Walia HS, Yan J. Reversible retinopathy associated with oral deferasirox therapy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
 80. Alavi S, Ebadi M, Ghazizadeh F, Arzanian MT, Shamsian B, Abdollah Gorji F. Efficacy and safety of deferasirox in beta-thalassemia major patients in Iran: a prospective study from a single referral center in Iran. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Feb;31(1):76–86.
 81. Smith CH, Erlandson ME, Stern G, Schulman I. The Role of Splenectomy in the Management of Thalassemia. *Blood*. 1960 Feb 1;15(2):197 LP-211.
 82. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial infections following splenectomy for

- malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):1–21.
83. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 May;2(5):a011825.
 84. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia. *Reprod Biomed Online.* 2005 Jan;10(1):111–5.
 85. Tucci a, Biasco G, Paparo GF. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis. *N Engl J Med.* 1997;336(13):957–8.
 86. Li Y, Ren Q, Zhou Y, Li P, Lin W, Yin X. Thalidomide has a significant effect in patients with thalassemia intermedia. *Hematology.* 2018 Jan;23(1):50–4.
 87. Perrine SP, Castaneda SA, Chui DHK, Faller D V, Berenson RJ, Siritanaratku N, et al. Fetal globin gene inducers: novel agents and new potential. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Aug;1202:158–64.
 88. Biffi A. Gene Therapy as a Curative Option for β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1551–2.
 89. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93.
 90. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):402–9.
 91. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi M-R, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Iran Med.* 2006 Jul;9(3):266–8.
 92. Rashidi M, Aboomardani M, Rafrat M, Arefhosseini S-R, Keshtkar A, Joshaghani H. Effects of Vitamin E and Zinc Supplementation on Antioxidants in Beta thalassemia major Patients. *Iran J Pediatr.* 2011 Mar;21(1):8–14.
 93. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent

- beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(3):187–94.
94. Gaffin JM, Shotola NL, Martin TR, Phipatanakul W. Clinically useful spirometry in preschool-aged children: evaluation of the 2007 American Thoracic Society Guidelines. *J Asthma*. 2010 Sep;47(7):762–7.
 95. Heckman EJ, O'Connor GT. Pulmonary function tests for diagnosing lung disease. *JAMA*. 2015 Jun;313(22):2278–9.
 96. Puente Maestu L, Garcia de Pedro J. Lung function tests in clinical decision-making. *Arch Bronconeumol*. 2012 May;48(5):161–9.
 97. Lopez-Majano V, Renzi G. Indications for pulmonary function testing. *Respiration*. 1978;35(1):53–63.
 98. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J*. 2013 Jun;22(2):221–9.
 99. Love RG, Attfield MD, Isles KD. Reproducibility of pulmonary function tests under laboratory and field conditions. *Br J Ind Med*. 1980 Feb;37(1):63–9.
 100. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of Spirometry in 18 , 000 Adult Patients. 2004;0–3.
 101. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319–38.
 102. Licskai CJ, Sands TW, Paolatto L, Nicoletti I, Ferrone M. Spirometry in primary care: an analysis of spirometry test quality in a regional primary care asthma program. *Can Respir J*. 2012;19(4):249–54.
 103. Goss CH, McKone EF, Mathews D, Kerr D, Wanger JS, Millard SP. Experience using centralized spirometry in the phase 2 randomized, placebo-controlled, double-blind trial of denufosol in patients with mild to moderate cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(2):147–53.
 104. Cheung HJ, Cheung L. Coaching patients during pulmonary function testing: A practical guide. *Can J Respir Ther CJRT = Rev Can la Ther Respir RCTR*. 2015;51(3):65–8.
 105. Vogt B, Falkenberg C, Weiler N, Frerichs I. Pulmonary function testing in children and infants. *Physiol Meas*. 2014 Mar;35(3):R59-90.
 106. Mason RJ et al. Pulmonary function testing. In: Murray and Nadel's *Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2017.

107. Liang B-M, Lam DCL, Feng Y-L. Clinical applications of lung function tests: a revisit. *Respirology*. 2012 May;17(4):611–9.
108. Vaz Fragoso CA, Cain HC, Casaburi R, Lee PJ, Iannone L, Leo-Summers LS, et al. Spirometry, Static Lung Volumes, and Diffusing Capacity. *Respir Care*. 2017 Sep;62(9):1137–47.
109. Lutfi MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:3.
110. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jun;145(6):1321–7.
111. Anandi S, Tullu MS, Lahiri K. Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. *Indian J Med Res*. 2016 Jul;144(1):124–7.
112. Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP. Comparison between peak expiratory flow and FEV(1) measurements on a home spirometer and on a pneumotachograph in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Sep;42(9):813–8.
113. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463–72.
114. Hristara-Papadopoulou A, Tsanakas J, Diomou G, Papadopoulou O. Current devices of respiratory physiotherapy. Vol. 12, *Hippokratia*. 2008. p. 211–20.
115. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
116. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
117. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304–45.

118. Sim YS, Lee J-H, Lee W-Y, Suh DI, Oh Y-M, Yoon J-S, et al. Spirometry and Bronchodilator Test. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Apr;80(2):105–12.
119. Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, Croce S, Pignatti P, Spanevello A. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1155–61.
120. Alyasin S, Moghtaderi M, Amin R, Kashef S, Karimi M. Pulmonary function test in transfusion-dependent beta-thalassemia major patients: a pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;28(4):329–33.
121. 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 Aug;47(8):801–7.
122. 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 Oct;155(1):102–5.
123. Canatan D, Koc N. The effect of transfusion on pulmonary function tests in patients with thalassemia. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol*. 2004 Sep;21(3):137–9.
124. Nandurkar P, Goel M, Sharma S. A Study on Cardiopulmonary Function Tests in Thalassemia Major Patients (6-14 Years) and its Correlation to Serum Ferritin Pulmonary & Respiratory Medicine. 2018;8(1):105–8.
125. 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 ? 2016;1–6.
126. 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 Apr;121(4):639–46.
127. 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 Jul;168(2):180–4.
128. Landing BH, Nadorra R, Hyman CB, Ortega JA. Pulmonary lesions of

- thalassemia major. *Perspect Pediatr Pathol*. 1987;11:82–96.
129. Ghio AJ. Disruption of iron homeostasis and lung disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):731–9.
 130. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev*. 2012 Apr;26 Suppl 1:S16-9.
 131. Selden C, Peters TJ. Separation and assay of iron proteins in needle biopsy specimens of human liver. *Clin Chim Acta*. 1979 Oct;98(1–2):47–52.
 132. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DRJ, Miller FAJ, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jan;13(1):116–20.
 133. Simpson RJ, Konijn AM, Lombard M, Raja KB, Salisbury JR, Peters TJ. Tissue iron loading and histopathological changes in hypotransferrinaemic mice. *J Pathol*. 1993 Nov;171(3):237–44.
 134. Chua-Anusorn W, Webb J, Macey DJ, Pootrakul P, Pierre TGS. The effect of histological processing on the form of iron in iron-loaded human tissues. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 1997;1360(3):255–61.
 135. Neslihan Özkul Sağlam, Selcen Kazancı Yaroğlu, Lida Bülbül, Arif Kut ÇT. Beta Talasemide Pulmoner Disfonksiyon. 2015;11(2):43–8.
 136. Piatti G, Allegra L, Fasano V, Gambardella C, Bisaccia M, Cappellini MD. Lung function in beta-thalassemia patients: a longitudinal study. *Acta Haematol*. 2006;116(1):25–9.
 137. Wesselius LJ, Williams WL, Bailey K, Vamos S, O'Brien-Ladner AR, Wiegmann T. Iron uptake promotes hyperoxic injury to alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):100–6.
 138. Ghio AJ, Stonehuerner JG, Richards JH, Crissman KM, Roggli VL, Piantadosi CA, et al. Iron homeostasis and oxidative stress in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a case-control study. *Respir Res*. 2008;9(1):10.
 139. Parakh A, Dubey AP, Chowdhury V, Sethi GR, Jain S, Hira HS. Study of pulmonary function tests in thalassemic children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Mar;29(3):151–5.
 140. Raja J V, Rachchh MA, Gokani RH. Recent advances in gene therapy for

- thalassemia. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(3):194–201.
141. Grant GP, Mansell AL, Graziano JH, Mellins RB. The effect of transfusion on lung capacity, diffusing capacity, and arterial oxygen saturation in patients with thalassemia major. *Pediatr Res.* 1986 Jan;20(1):20–3.
 142. Roggero S, Zito L, Piga A, Ciacco C, Guglielmo M, de Vita M V, et al. Ventilatory restrictive impairment in thalassemic patients: Gender differences and correlation with hypogonadism and iron overload S. Roggero, L. Zito, A. Piga, C. Ciacco, M. Guglielmo, M.V. de Vita, R. Torchio (Turin, Orbassano, Italy). 2012.
 143. Harrison-Findik DD. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. *World J Hepatol.* 2010 Aug;2(8):302–10.
 144. Boddu A, Kumble A, Mahalingam S, Baliga BS, Achappa B. Pulmonary dysfunction in children with beta thalassemia major in relation with iron overload - a cross sectional hospital based study. 2015;6(5).
 145. Paul R, Gayen BK. Lung masses in a thalassemia patient: A diagnostic dilemma. *J Taibah Univ Med Sci.* 2018;13(4):395–7.
 146. Khong P, Chan GCF, Lee S, Au WY, Fong DYT, Tsang KWT. Thalassemia Major : Thin-Section CT Features and Correlation with Pulmonary Function and Iron Overload. 2003;507–12.
 147. Yahya S, Shahbaz S, Mohsen A. Serum IgE Level among Healthy Obese Subjects Acute Response to one Bout Exercise Test. 2014;6(2):524–9.
 148. Garozzo MT, Cuppari C, Filippelli M, Arrigo T, Attardo D, Capizzi A, et al. Relation of body mass index with IgE levels, allergic sensitization and lung function in asthmatic children: Our experience and revision of literature. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(2 Suppl 1):89–95.
 149. Pascual Antonio E, Del Rio Navarro B, Avila Carduno L, Sienra Monge J. Association of morbid obesity with immunoglobulin E levels and allergy symptoms in adolescents. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(5):664.
 150. Vierucci A, de Martino M, Rossi ME, Vullo C, Borgatti L, London WT, et al. Raised IgE levels in beta-thalassaemia: correlation with splenectomy and hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol.* 1984 Oct;58(1):199–205.

151. Chelazzi G, Pinotti G, Nicora C, Rossi D, Senaldi G. Increased total serum IgE concentration in patients who have undergone splenectomy after trauma. *J Clin Pathol.* 1985;38(11):1309–10.

