

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK TRANSFÜZYON YAPILAN BETA TALASEMİ MAJÖRLÜ**  
**HASTALARDA SERUM IgA VE TÜKÜRÜK sIgA DÜZEYLERİNİN AĞIZ VE DİŞ**  
**SAĞLIĞINA ETKİSİ**

**Dr. ADEM SAYDAM**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. MESUT GARİPARDIÇ**

**KAHRAMANMARAŞ**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen, “*bana bir harf öğretenin kırk yıl kölesi olurum*” özdeyişi uyarınca sonsuz şükranlarımı sunduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ’a Prof. Dr. Cengiz DİLBER, Doç Dr. Şeref OLGAR, Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU, Doç Dr. Ekrem GÜLER’e ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimde çalıştığım uzmanlığımı tamamlamış olan Dr. Deniz ERHAN, Dr. Halil GÜRSOY, Dr. Ümit KORKMAZ, Dr. Ayşe BENLİDAYI’ya, hala asistanlığı devam etmekte olan Dr. Tahir DALKIRAN, Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ ve diğer asistan arkadaşlarıma; mesai saatlerini birlikte geçirdiğim hemşire ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim

Hayatta en çok değer verdiğim, benim için fedakarlıktan kaçınmayan aileme, biricik eşime ve hayata tutunmamdaki en büyük sebeplerden olan birbirinden kıymetli çocuklarıma layık olabilme arzusu ile teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma 2011/2–8 kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

ŞUBAT 2012

Adem SAYDAM

## ÖZET

En sık görülen tek gen bozukluklarından olan talasemi majör, önemli bir halk sağlığı problemidir. Düzenli eritrosit süspansiyon transfüzyonuna bağımlı olan bu hastalarda, demir dokularda birikmekte, bu da endokrin, kardiyak, hematolojik ve immun sistem komplikasyonlarına yol açmaktadır.

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde “talasemi majör” tanısı ile takip edilmekte olan ve bu nedenle eritrosit süspansiyonu ile kronik transfüzyon uygulanan 18 hastada retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma ile talasemi majörlü hastalarda ağız ve diş sağlığını etkileyebilen immunolojik, endokrinolojik, kardiyak ve hematolojik faktörler araştırılmıştır. Çalışma grubu 11 (% 61,1) erkek, 7 (% 38,9) kız hastadan oluşmuş olup, yaşları 14 ay ile 11yaş 4 ay (ortanca 6 yaş 5 ay) arasında değişmekteydi. Hasta grubunda diş çürük sayısının ortanca değeri 7,0 (maks:14, min: 0 ortalama: 7,6) olup, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0,04). Hasta grubunda sIgA düzeyi ortanca değeri: 105,0 (maks: 3371, min: 0,5) olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktu (p:0,21). Diş çürüğü ve sIgA düzeyinde her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,12).

Sonuç olarak kronik transfüzyon uygulanan talasemi majörlü hastalarda yüksek oranda görülen diş çürüğü üzerinde önemle durulması gereken bir sağlık problemidir. Hastaların düzenli diş fırçalamaları, ağız ve diş sağlığı yönünden bilinçlendirmeleri gerekmektedir. Talasemi majör hastalarında diş çürüğünü etkileyen faktörler üzerinde daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** *Diş çürüğü, sIgA, Talasemi majör*

## ABSTRACT

Thalassemia major, one of the most commonly seen genetic disorders, is an important public health problem. Excessive iron accumulates in these patients who are dependent upon regular erythrocyte suspension transfusion; which causes endocrinal, cardiac, hematologic and immune system complications.

The present study was retrospectively conducted with 18 patients who were followed due to thalassemia major diagnosis at the Hematology and Oncology Clinics of Department of Children Health and Diseases of Medical Faculty of Sütçü İmam University and to whom erythrocyte suspension and chronic transfusion were performed. The study investigated immunologic, endocrinologic, cardiac and hematologic factors that may affect mouth and teeth health among the patients diagnosed as thalassemia major. The research group was consisted of 11 male patients (61,1 %) and 7 female patients (38,9 %). The patients' age ranged from 14 months and 11 years (median: 6 years 5 months). The median number of decayed teeth was 7.0 among the patients (max: 14 and min: 0, mean: 7,6) and this number was statistically higher in the control group (p: 0,04). sIgA value among the patients was 105,0 (max: 3371, min: 0,5) and there was not a significant difference compared to the control group (p: 0,21). We could not find any significant correlation between the two groups in terms of decayed teeth and sIgA value (p: 0,12).

As a result, decayed teeth seen commonly among the thalassemia major patients to whom chronic transfusion was performed were important health problem. It is necessary that the patients brush their teeth regularly and they be informed about mouth and teeth health. There is a need for large serial studies about the factors affecting decayed teeth among the patients with Thalassemia major.

**KEY WORDS:** *Decayed teeth, sIgA, thallemia major*

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3.MATERYAL VE METOD	35
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR	52
7.KAYNAKLAR	54

## KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
Ca	Kalsiyum
DFO	Desferoksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DMFT	D=çürük, M=eksik, F=dolgulu
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
EÇÇ	Erken Çocukluk Çağı Çürükleri
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
fT4	Serbest Tiroid Hormonu
Hb	Hemoglobin
HbA	Hemoglobin A
HbA2	Hemoglobin A2
HbF	Hemoglobin F
HbH	Hemoglobin H
IgA	İmmunglobulin A
IgG	İmmunglobulin G
IgE	İmmunglobulin E
IgM	İmmunglobulin M
LDH	Laktat Dehidrogenaz
Maks	Maksimum
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
Min	Minimum
NTBI	Transferine bağlı olmayan demir
P	Fosfor
PTH	Parathormon
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
sIgA	Sekretuar İmmunglobulin A
T2*MRI	T2* Manyetik Rezonans Görüntüleme
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

$\alpha$

Alfa

$\beta$

Beta

$\gamma$

Gama

$\delta$

Delta

$\zeta$

Zeta

$\epsilon$

Epsilon

## TABLULAR

	SayfaNo:
Tablo 2.1: Hemoglobin F ve A <sub>2</sub> 'nin yenidoğan ve erişkinlerdeki yüzdeleri	7
Tablo 2.2: Türkiye'de en sık görülen β-talasemi mutasyonları	10
Tablo 2.3: Talasemi majör ve talasemi intermedia ayırıcı tanısı	13
Tablo 2.4: Serum IgA ve sIgA arasındaki farklar	34
Tablo 4.1: Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 4.2: Olgular ile ilgili genel veriler	38
Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun serum IgA, IgG, IgE, IgM ve tükürük sIgA düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.4: Hastaların serum Ca, P, ALP, PTH, TSH, fT4 ve HbA1C düzeyleri	39
Tablo 4.5: Ferritin değerinin <1000 ng/ml ve >1001 ng/ml olan gruplar ile kardiyak EF % , kemik dansitometresi z skoru, serum IgA, IgG, IgE, IgM ve tükürük sIgA'nın karşılaştırılması	41
Tablo 4.6: Hasta grubunda splenektomi ile immunglobulinler arasındaki ilişki	41

## ŞEKİLLER ve GRAFİKLER



	SayfaNo:
Şekil 2.1: Hemoglobin molekülünün şematik görünümü	5
Şekil 2.2: Hemoglobin $\alpha$ ve $\beta$ zincir sentez bölgelerinin şematik gösterimi	6
Grafik 2.1: Hemoglobin F konsantrasyonunun yaşa göre değişimi	7
Şekil 2.3: Talasemi majörde görülen periferik yayma	14
Şekil 2.4: Otozomal resesif kalıtılan talaseminin şematik gösterimi	15
Şekil 2.5: sIgA'nın J zincirinin şematik gösterimi	33
Grafik 4.1: Hastaların kardiyak EF değerlerinin sınıflandırılması	38
Grafik 4.2: Hasta ve kontrol grubunu diş çürük sayılarının ortanca değerleri	40
Grafik 4.3: Hastaların ve kontrol grubunun diş eti problemi varlığı, düzenli diş fırçalama ve ağızda kapanma problemi oranları	40
Grafik 4.4: Diş çürük sayısı ile (A) kemik dansitometresi z skoru, (B) ferritin düzeyi, (C) transfüzyon sayısı, (D) sIgA arasındaki korelasyon	42

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi sendromları dünyada en sık görülen tek gen bozukluklarıdır ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Hemoglobin (Hb) molekülünde globin yapısını oluşturan zincirlerden bir ya da bir kaçının sentezindeki azalma ya da sentezin tamamen yapılamaması sonucu gelişen talasemiler, heterojen bir hastalık grubudur (1).

Hemoglobin yapısındaki globin zinciri ile ilişkili yapıım bozukluklarından kaynaklanan kalıtsal hastalık grubuna hemoglobinopati adı verilmektedir. Globin genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak 1000'nin üzerinde anormal hemoglobin tanımlanmıştır. Anormal Hb'ler gösterdikleri fonksiyonel, fiziksel, kimyasal değişikliklere göre incelenmektedir. Bu konuda çok farklı sınıflamalar yapılmıştır (2).

Hemoglobinopatilerin belli coğrafik bölgelerde daha sık görülmesi, özellikle yoğun olarak Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinin yanı sıra, bu ülkelerden göçler sonucu Avrupa, Amerika ve Avustralya'ya da yayılması bu kalıtsal hastalığın genetik özelliklerine dikkati çekmiştir (3). Taşıyıcıların evlenmesi sonucu doğan çocuklar hastalığın ağır fenotipini gösterebilir. Bu nedenle evlilik öncesi riskli kişilerin tanınarak genetik danışma verilmesi, talasemi açısından riskli evliliklerin belirlenmesi ve hastalığın prenatal tanısının mümkün olması sonucu hasta çocukların doğumunun engellenmesi çok önemlidir. Her şeye rağmen talasemi majör veya talasemi intermedia hastası olarak doğan, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi gerektiren hastaların takibindeki başarı, hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltacaktır (4,5).

Talasemi majörlü hastalarda hastalığa veya tedaviye bağlı olarak gelişen endokrin, metabolik, immünolojik ve enfeksiyöz komplikasyonların yakın takibi sağkalm ve hastaların hayat kalitesi üzerinde oldukça etkindir. Demir birikimi sonucu; büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalığın ana tedavisini oluşturan düzenli eritrosit transfüzyonu sonucu meydana gelen demir birikiminin yol açtığı komplikasyonlar, talasemi majörlü hastalarda baş edilmesi gereken başlıca problemlerdir (6,7).

Kronik transfüzyon sonucu meydana gelen immün sistem değişikliklerinden biri olan antikor yapımındaki bozukluk, bu hastaların daha sık enfeksiyona maruz kalmalarına neden olan faktörlerden biridir. Aynı zamanda transfüzyon sonucu meydana gelen dokulardaki demir birikiminin tükürük bezlerini etkileyerek dişleri çürüklere karşı koruyan başlıca immunglobulin olan sekretuar IgA (sIgA) eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna neden

olarak diş çürüğü oluşumunda riski arttırdığını düşünmekteyiz. Bu çalışmada talasemi majörlü hastalarda serum immunglobulin ve tükürük sIgA düzeylerini ağız ve diş sağlığını etkileyen diğer faktörleri araştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemi

Talasemi 1925’de Thomas Cooley tarafından 5 çocukta Mongoloid görünümü, kafatası genişlemesi, tuhaf yüz kemikleri, klinik özellikler ile birlikte hastalığı tanımlamış. Daha sonra benzer vakaların görülmesi ile herediter hemolitik anemi, Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi, Coley anemisi adları ile de anılmıştır. 1936’da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen “thalassemia” adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı diğer toplumlarda da bulunduğu tespit edilmiştir (8–11).

Talasemiler, genetik bir hata sonucu globin zincir yapımının yokluğu veya azlığı sonucu olarak gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır (12,13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada talasemi taşıyıcılığı oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir (14). Dünyada her yıl 56.000 talasemili hasta doğmaktadır (15). Talasemiler yapılamayan globin zincire göre alfa ( $\alpha$ ) ve  $\beta$  talasemiler olarak adlandırılırlar (13). Beta talasemi, Türkiye ve diğer birçok Akdeniz ülkesinde sıklıkla gözlenen tek gen hastalıklarından olup, hemolitik anemi ve mikrositoz ile karakterize otozomal resesif geçiş göstermektedir (7).

Globin zincir yapımının azalması Hb tetramerlerinin yapımını azaltır, etkilenmeyen globinlerin yapımı normal hızda olduğundan  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitlerinin birikimi dengesiz olarak oluşur. Etkilenen globin sentezinin azalma derecesine bağlı olarak klinik tablonun şiddeti değişkenlik gösterir (9).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Talasemi dünyada en sık görülen genetik hastalıktır. Beta talasemi tüm Akdeniz ülkelerinin yanı sıra, Güneydoğu Asya, Hindistan, Afrika, Orta Amerika ve Orta Doğuda daha sık görülür. Göçler sonucu hastalığın daha az görüldüğü dünyanın diğer coğrafyalarında da rastlanır (9,13). Beta talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde %2,1 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye’nin bazı yörelerinde %10’a kadar çıkmaktadır (16,17).

Son verilere göre dünyada 229 ülkenin %60’ında Hb bozuklukları endemiktir. Dünya nüfusunun %5,2’si, gebe kadınların %7’si Hb bozukluklarından etkilenmektedir. Yıllık doğan

talasemili hasta sayısı 332.000, bunların 275.000'i orak hücre anemili ve 56.000 talasemili olarak doğmaktadır (18).

Alfa talasemi sıklıkla güneydoğu Asya, Afrika'nın batı kıyısı ve Çin'de belirgindir. Suudi Arabistan'ın doğu kıyılarında popülasyonun %50'den fazlasında  $\alpha$  talasemi taşıyıcılığı vardır. Kıbrıs Türklerinin %7'sinde  $\alpha$  talasemi delesyonu vardır. Siyah Amerikalılarda  $\alpha$  talasemi göreceli olarak daha siktir, ama nadiren klinik öneme sahiptir. Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da semptomatik  $\alpha$  talasemi nispeten daha siktir (9).

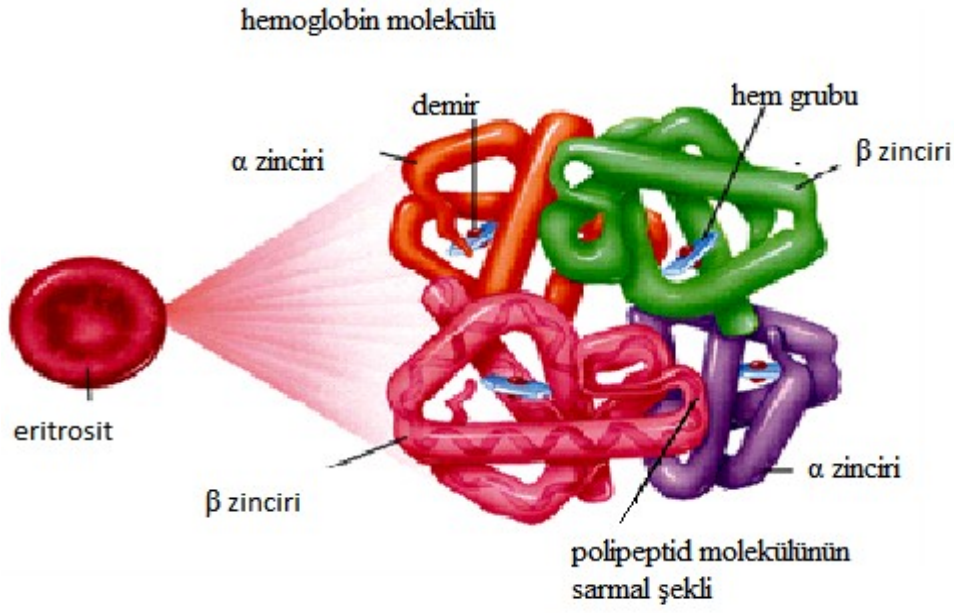
Beta talasemiler Türkiye'nin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. İtalya'nın kuzeyi ve orta kesimlerinde  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı %0,5–2 arasında değişirken, güney Sardunya'da %30'lara ulaşmaktadır. Taşıyıcılık Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde %15'lerde, Azerbaycan'da %6,3, Bulgaristan'ın kuzeydoğu bölgesinde %30'dur. Ülkemizde genel taşıyıcılık oranı %2,1 olup Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre; Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki 16 merkezde, toplam 3773,39 sağlıklı kişinin taranması ile son beş yılda belirlenen oranlar %0,7–13,1 arasındadır (14,19). Güler E. ve arkadaşları Kahramanmaraş'ta  $\beta$  talasemi taşıyıcılığını %2,35 olarak bulmuşlardır (20).

## 2.2. Hemoglobin Yapı ve Fonksiyonu

Eritrositlerde bulunan Hb molekülünün primer görevi; akciğerlerden dokulara oksijen taşımak ve dokulardaki karbondioksiti akciğerlere taşımaktır. Hemoglobininin bu görevi organ ve dokuların fonksiyonlarını yapabilmeleri için hayati öneme sahiptir. Yaklaşık 6,4 nm çapında ve sferik yapıda olan Hb, 64,500 Dalton molekül ağırlığına sahip konjuge bir proteindir. Hemoglobin molekülü, hücre kuru ağırlığının % 60'ını, kan proteinlerinin 2/3'nü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr kadar Hb bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr kadardır. Hemoglobin molekülü, globin kısmındaki polipeptid zincirlerinin aminoasit sayıları ve dizilimleri bakımından farklılık göstermektedir (21,22).

Tüm Hb'lerde hem grubu aynı yapıdadır. Bu grup, ortasında  $Fe^{+2}$  bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleriyle bağlanmış 4 piroal halkasından oluşmaktadır (21).

Normal bir erişkinde, hemoglobin A (HbA), hemoglobin F (HbF) ve hemoglobin A2 (HbA2) olmak üzere 3 farklı Hb tipi bulunur (23). Embriyonik Hb'ler; Hb Portland  $\zeta_2 \gamma_2$ , Hb Gower I  $\zeta_2 \epsilon_2$ , Hb Gower II  $\alpha_2 \epsilon_2$ , fetal Hb HbF  $\alpha_2 \gamma_2$  şeklindedir ( gama ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ) ve zeta ( $\zeta$ )) (24).

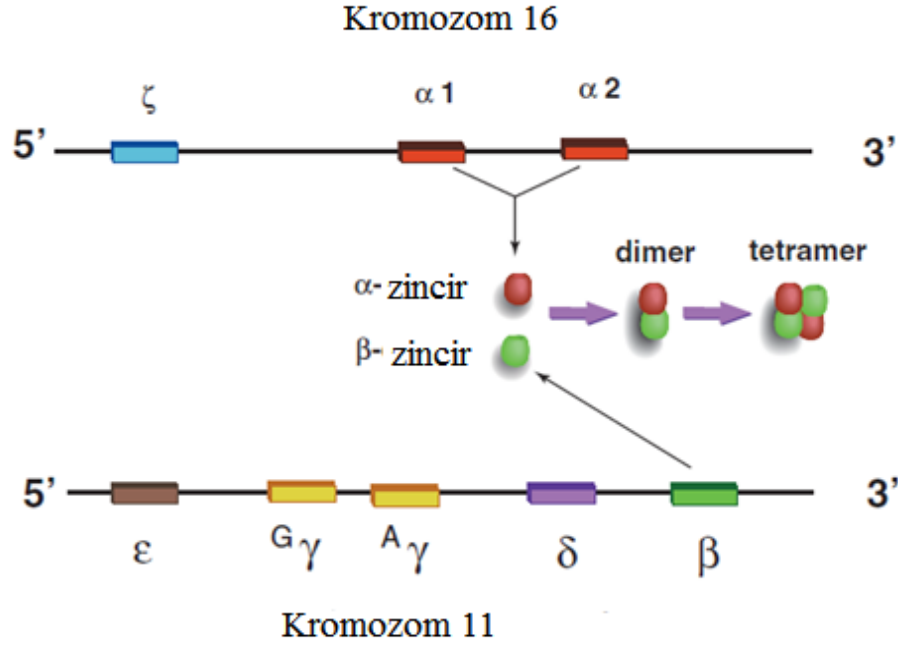


Şekil 2.1: Hemoglobin molekülünün şematik görünümü (25)

### 2.3. Hemoglobinin Genetik Kontrolü

Hemoglobin sentezi 2 multigen kümesi tarafından kontrol edilir (24). İnsanda Hb molekülünün globin kısmında 6 farklı polipeptid zinciri tanımlanmıştır. Bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  ve  $\zeta$  polipeptid zinciri olarak adlandırılmıştır. Alfa globin geni 16. kromozomda çift olarak kodlanmıştır. Non  $\alpha$  zincir;  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  11. kromozomda kodlanmıştır (şekil 2.2). Böylelikle hücrelerde 4  $\alpha$  ve 2  $\beta$  globin zinciri vardır. Alfa zinciri 141,  $\beta$  zinciri 146,  $\delta$  zinciri 39,  $\gamma$  zinciri 10 aminoasitten oluşmaktadır (21,22).

Talasemiler Hb'deki bozuk zincire göre adlandırılırlar ve  $\alpha$ -talasemi ve  $\beta$ -talasemi olmak üzere 2 hastalık grubuna ayrılmaktadır. Alfa globin etkilenmişse  $\alpha$  talasemi,  $\beta$  globin etkilenmişse  $\beta$  talasemi olarak adlandırılır (22,25).



Şekil 2.2: Hemoglobin  $\alpha$  ve  $\beta$  zincir sentez bölgelerinin şematik gösterimi (26)

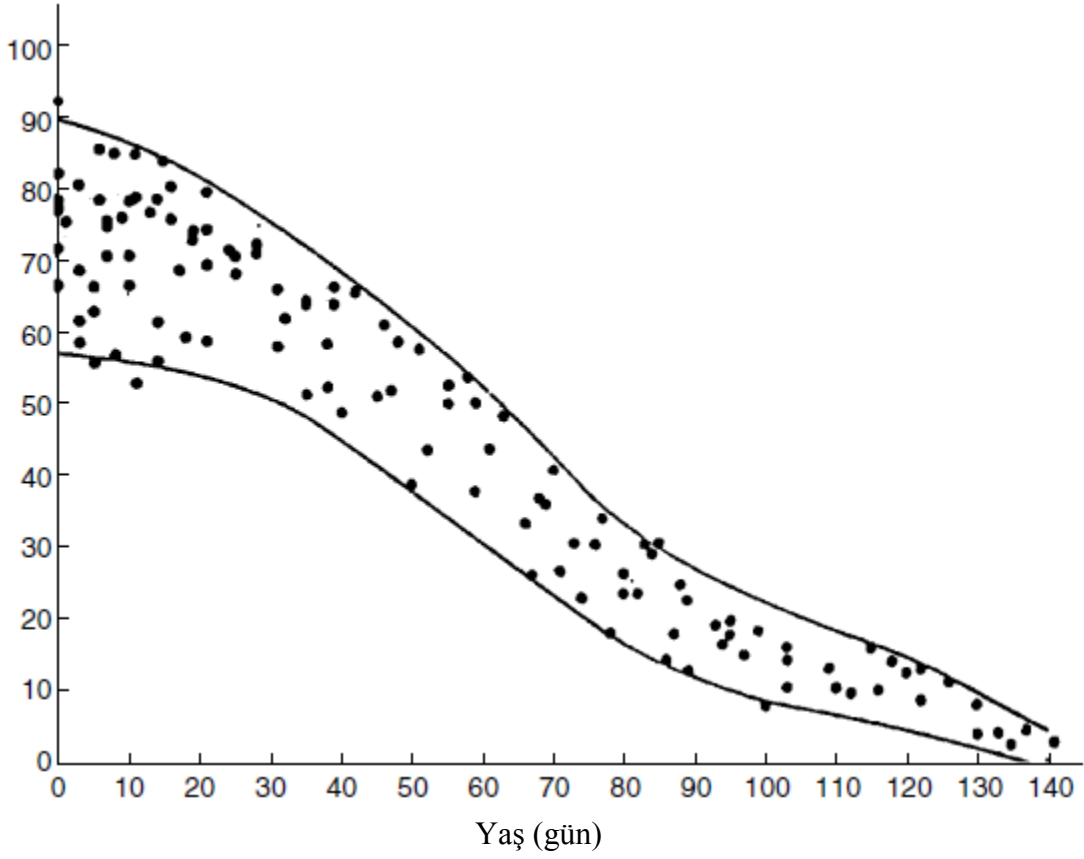
#### 2.4. Normal Hemoglobinler

**Hb A:** Yetişkinlerde bulunan Hb olup,  $2\alpha$  ve  $2\beta$  polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Normal erişkinlerde bulunan Hb'in % 96-98'i HbA'dır.

**HbA2:** Doğumdan yaklaşık olarak 12 hafta sonra sentezlenen bu Hb,  $2\alpha$  ve  $2\delta$  polipeptid zinciri içermektedir. Normal erişkinlerdeki Hb'in yaklaşık %3,4'ünden daha azını oluşturmaktadır.

**Hb F:** Fetüste ve yenidoğanda sentezlenen başlıca Hb'dir.  $2\alpha$  ve  $2\gamma$  polipeptid zincirinden oluşmaktadır. İlerleyen hamilelikle fetüste Hb F düzeyi giderek azalırken Hb A artış göstermektedir. Yenidoğandaki Hb'nin yaklaşık % 80'ni Hb F, % 20'si ise Hb A şeklindedir. Hb F, 6 aylık bebekte % 5'in altına, 3-4 yaşında ise % 1'in altına düşerek yetişkinlerdeki seviyeye gelir.

## Hemoglobin F persantili



Grafik 2.1: Hemoglobin F konsantrasyonunun yaşa göre değişimi (26)

**Hb Gower I, Hb Gower II ve Hb Portland:** Gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde fetüste bulunan embriyonik Hb'lerdir. 13 haftalık fetüste embriyonik Hb'ler kaybolmuştur ve fetüste yoğun olarak Hb F bulunur. Hb Gower I; 2 $\zeta$  ve 2 $\epsilon$ , Hb Gower II; 2 $\alpha$  ve 2 $\epsilon$ , Hb Portland ise; 2 $\zeta$  ve 2 $\gamma$  polipeptid zincirinden oluşmaktadır (3).

Tablo 2.1: Hemoglobin F ve A<sub>2</sub>'nin yenidoğan ve erişkinlerdeki yüzdeleri (26)

	Hemoglobin F (%)	Hemoglobin A <sub>2</sub> (%)
Yenidoğan	60–90	<1
Erişkin	<1,0	1,6-3,5



## 2.5. Talasemilerin Sınıflandırılması

### 2.5.1. Alfa Talasemi

Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan hemoglobinopati tipidir. Her bir kromozomda iki olmak üzere toplam dört  $\alpha$  globin geni bulunmaktadır (27).

Alfa talaseminin 4 subtipi vardır. Bu tipler globin genindeki kayıp veya yokluğun sayısı ile belirlenir. Bir gen defektif ya da yoksa sessiz taşıyıcıdır. Semptomları yoktur ve tedavi gerektirmez. İki gen defektli ya da yoksa  $\alpha$  talasemi minör ya da  $\alpha$  talasemi triat denilir hafif bir anemi vardır ve tedavi gerekmez. Üç gen de defektli ya da yok ise HbH hastalığı denilir. Hafiften şiddetli anemiye kadar değişken şekilde anemi olur. Şiddetli formlarda kan transfüzyonu gerekebilir. Dört gen defektif ise ya da tamamen yoksa Hb barts denilir. Bu durumda ya bebekte hidrops fetalis ve ölü doğum görülür ya da doğumdan kısa süre sonra ölür (25,27). Alfa talasemide  $\alpha$  globin geninde nokta mutasyondan daha çok delesyonlar görülmektedir. En az 40 tane farklı delesyon bulunduğu bildirilmektedir (26,27). En sık rastlanan 3,7 ve 4,2 kb delesyonlarıdır. Ülkemizde en yaygın 3,7 kb delesyonu görülmektedir (27).

Dünyada  $\alpha$  talasemi dağılımı falsifarum malaryasının dağılımına benzemektedir. Böylelikle taşıyıcıların malaryaya karşı korunduğu ileri sürülmüştür (27).

#### **Sessiz (hafif) $\alpha$ Taşıyıcılığı**

Dört  $\alpha$  geninden birinde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Bu hastalar genellikle klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Yenidoğan devresinde kordon kanında %2–5 oranında Hb Barts tespit edilir, bu da ilk üç aydan sonra kaybolur. Yeni doğan devresi dışında bunların tespiti ancak in-vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile yapılmaktadır. HbH'li hastaların aile incelemesi sırasında tespit edilirler. Periferik yaymada hafif mikrositoz ve hipokromi görülebilir (9,27).

#### **Ağır $\alpha$ Taşıyıcılığı (talasemi triat)**

İki  $\alpha$  geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir. HbA2 düzeyleri normal veya normalden düşüktür. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve bazofilik noktalanma vardır.

Yenidoğan devresinde %5–10 oranında Hb Barts vardır. Hemoglobin barts daha sonra kaybolur ve 6 aydan sonra görülmez. İnvitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile kesin tanı konur (9).

### **HbH Hastalığı**

Dört  $\alpha$  geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. HbH hastalığında klinik bulgular talasemi intermedia veya ondan daha da hafif bir tabloya yol açar. Genel olarak bu hastalara yirmili yaşlarda geç olarak tanı konur. Hafif splenomegali, safra taşı ve sarılık görülmesi nedeniyle genellikle gastroenteroloji bölümlerine başvururlar. Yüz görünümünde belirgin bir özellik veya büyüme-gelişme geriliği yoktur. Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve target hücreleri vardır. Eritrositlerin brillant cresyl mavisi ile inkübe edilmesi sonucu eritrositlerde inklüzyonlar görülür. Yenidoğan devresinde Hb elektroforezinde %20–40 oranında Hb Barts tespit edilir. Daha sonra Hb Barts'ın yerini %5–30 oranında HbH alır. İn vitro Hb incelemelerinde  $\alpha$  zincir sentezinde azalmanın gösterilmesi veya DNA çalışmaları ile kesin tanı konur (9,27).

### **Hidrops Fetalis**

Dört  $\alpha$  geninin dördünde de tam veya kısmi delesyon veya fonksiyon kaybı Hb Barts'a bağlı hidrops fetalise neden olur. Hb Barts'ın oksijene olan afinitesinin çok yüksek olması nedeniyle fetüsler genellikle hipoksiye bağlı ölü doğarlar veya doğumdan sonraki birkaç saat içinde kalp yetmezliğinden kaybedilirler (9).

### **2.5.2. Beta Talasemi**

Beta talasemi; Türkiye ve diğer birçok Akdeniz ülkesinde sıklıkla gözlenen tek gen hastalıklarından olup, hemolitik anemi ve mikrositoz ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (28). Hemoglobindeki  $\beta$  zincirlerinin anormal sentezlenmesi ile karakterizedir. Hastalığın spektrumu, asemptomatik kişilerden şiddetli anemiye kadar değişkenlik göstermektedir (29). Tetramerik bir protein olan insan erişkin Hb'inin  $\beta$  zincirini kodlayan  $\beta$  globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15,5),  $\beta$  globin gen kümesi içinde yer almaktadır. 3 ekson, 2 intron ile 5' ve 3' düzenleyici bölgelerden oluşan bu gendeki mutasyonlar orak hücreli anemi,  $\beta$  talasemi ya da diğer anormal Hb'lere neden olmaktadır (28).

Günümüzde  $\beta$  globin geninde 200 den fazla mutasyonun bulunduğu belirtilmektedir. Beta talasemi mutasyonları oldukça çeşitlidir ve genin değişik bölgelerine yayılmıştır. Bu mutasyonlar promotor bölge mutasyonları, RNA işleme (splicing) mutasyonları, mRNA'nın 5'ucuna CAP 3' ucuna poli A kuyruğunun eklenmesi ile ilişkili mutasyonlar, dur kodonuna neden olan nonsens mutasyonlar ya da çerçeve kayması mutasyonları olarak sınıflandırılabilir.  $\beta$  talasemide genin büyük bir kısmının kaybına neden olan mutasyonlar nadirdir. Eğer bir tane hatalı  $\beta$  globin geni varsa  $\beta$  talasemi minör veya  $\beta$  talasemi taşıyıcısı, iki gende hatalı ise  $\beta$  talasemi majör hastalığı meydana gelir (30,28).

Ülkemizde talasemi mutasyonları çok heterojendir ve toplam 35'in üzerinde mutasyon olduğu bilinmektedir. Mutasyonların dağılımı büyük farklılıklar göstermez (9). IVS-I-110 Türkiye'de en sıklıkla rastlanan  $\beta$ -talasemi mutasyonudur (%40); bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVSII-745, IVS-II-I, Cd39,-30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (31).

Tablo 2.2: Türkiye'de en sık görülen  $\beta$ -talasemi mutasyonları (17)

Mutasyon	Tip	Türkiye'deki Genel Dağılımı %
IVS-I-110(G-A)	b <sup>+</sup>	39,3
IVS-I-6(T-C)	b <sup>+</sup>	10,1
FSC-8(-AA)	b <sup>0</sup>	5
IVS-I-1(G-A)	b <sup>0</sup>	5
IVS-II-745(C-G)	b <sup>+</sup>	4,7
IVS-II-1 (G-A)	b <sup>0</sup>	3,8
Cd 39(C-T)	b <sup>0</sup>	3,1
30 (T-A)	b <sup>+</sup>	2,2
FSC-5(-CT)	b <sup>0</sup>	1,3
FSC-8/9(+G)	b <sup>0</sup>	1,3

## **Beta Talasemide Fizyopatoloji**

Beta talasemide moleküler bozukluk  $\beta$  zincirinin hiç yapılmamasına veya az yapılmasına neden olur. Beta zinciri yapımı azaldığı için HbA'nın net sentezi azalmıştır. Eritrositlere gereken HbA az olduğu için sonuçta mikrositik anemi oluşur. Demir eksikliğinde mikrositozun sebebi yeterli hem olmamasındandır. Talasemide mikrositozun sebebi yeterli globin olmamasından kaynaklanmaktadır (32).

Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için  $\alpha$  zincir lehine bir zincir dengesizliği olur. Hemogloblin sentezinde kullanılmayan  $\alpha$  zincirleri, büyük intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çöker. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (ineffektif eritropoez). Dolaşıma geçen  $\alpha$  zincir inklüzyonlarını ihtiva eden olgunlaşmış eritroid seri hücreleri normal yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken harap olur. Anormal eritroid seri hücreleri daima dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Böylece gelişen splenomegali anemiye katkısı olan plazma volümünün artışına ve hipersplenizme neden olur. Anemi böbreklerden eritropoietin yapımının artışı için bir uyarandır. Eritropoietin etkisiyle kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremitelerde genişleme ile ilgili deformiteler oluşur (9,29).

Beta talasemi hastalığın klinik şiddetine göre 4 klinik başlık altında toplanılabilir: sessiz taşıyıcı, talasemi taşıyıcısı, talasemi intermedia ve talasemi majördür. Sessiz taşıyıcı ve talasemi taşıyıcılarında  $\beta$  geninde heterozigot mutasyon varken, talasemi intermedia ve talasemi majörlü hatalarda homozigot mutasyon söz konusudur.  $\beta$ -talasemilerde klinik heterojeniteden mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Birçok mutasyonda  $\beta$ -geni hiç eksprese olmazken ( $\beta^0$ ), diğer mutasyonlarda  $\beta$  geninde ekspresyonda azalma söz konusudur ( $\beta^+$ ) (31).

## **Sessiz Taşıyıcılık**

Tipik olarak  $\beta$ -talasemi sessiz taşıyıcılarında HbA<sub>2</sub> düzeyi normaldir. Eritrosit indeksleri sıklıkla normal olan hastalarda, daha nadir olarak hafif bir mikrositoz olabilir. Hastalarda altta yatan moleküler bozukluk,  $\beta$  globin sentezinde hafif bir azalmaya yol açmaktadır. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -1,01 promotör ve +1 cap bölge mutasyonları gösterilebilir. Sessiz taşıyıcılık HbA<sub>2</sub>'nin normal olduğu talasemi taşıyıcılığından ayırt edilmelidir (31).

## **Talasemi Minör**

Talasemi taşıyıcılığında klinik ve fenotipik özelliklerde bir anormallik yoktur. Dolayısıyla böyle kişilerin, özel testler yapılmadıkça taşıyıcı olup olmadıkları anlaşılamamaktadır. Ülkemizde  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı oranı %2,1 olmakla beraber, Akdeniz, Ege, Marmara ve Trakya bölgelerinde oran yükselmekte ve %10'a kadar çıkmaktadır. Bu oranların yüksek olması, talasemi minörlü ebeveynlerin talasemi majörlü bebek sahibi olma ihtimalini artıracığından dolayı taşıyıcılara önceden tanı koymak çok önemlidir (23).

Otomatik kan sayımı cihazlarında eritrosit indekslerinin ölçümü, taramada sık kullanılan birinci basamak testidir. Taşıyıcılarda Hb ve Hct değerleri yaş sınırına göre biraz düşük bulunabilir. Eritrosit sayısı genellikle artmış olup ( $>5$  milyon/ $\text{mm}^3$ ), ortalama eritrosit hacmi (MCV=mean corpuscular volume) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH=mean corpuscular Hb) yaşa göre her zaman düşük olması kuraldır. Genetik bozukluk eritrositlerin tümünü etkilediğinden, tüm eritrositler hipokromik ve mikrositiktir. Bu yüzden, anizositozun göstergesi olan eritrosit dağılım eğrisi (RDW=red cell distribution) normal ya da normale yakın değerdedir. Demir eksikliğinde ayırt etmede kullanılan Mentzer indeksi (MCV/eritrosit sayısı) 13'ten küçüktür. Sonuçların yorumu yapılırken yaş grubu göz önünde bulundurulmalıdır.

Toplumumuzda 6 ay–5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi de sık rastlandığından, talasemi taşıyıcılığının, demir eksikliği ile birlikte görüldüğü vakalarda HbA2 normal veya düşük bulunabilir. Böyle bir durumda öncelikle demir eksikliği tedavi edilmeli, daha sonra elektroforez tekrarlanmalıdır (23,31).

Hb elektroforezi vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3,4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %2–6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda vakada ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF %5–15 oranlarında artmıştır. Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target cell ve bazofilik noktalanma olabilir (9). Kemik iliği incelemesinde hafif derecede eritroid hiperaktivite görülebilir. Eritrosit ömrü hafif derecede kısalmıştır (31).

## **Talasemi İntermedia**

Talasemi intermedialı hastaların çoğunda altta yatan moleküler defekt hafif veya sessiz  $\beta$  talasemi mutasyonlarının homozigot veya heterozigot beraberliğidir (27). Kan transfüzyon ihtiyacı olmaksızın hastaların Hb seviyesi 7 gr/dl veya üzerinde seyretmektedir. Aneminin

derecesi hipersplenizm, enfeksiyon veya folat eksikliği gibi nedenlerle ağırlaşmakta ve çok değişkenlik göstermektedir. Genellikle eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç yoktur. Parvovirus veya diğer enfeksiyonlara bağlı aplastik krizler olabilmekte ve buna bağlı olarak da hayatı tehdit eden anemi görülebilmektedir (9). Ağır vakalarda ilk transfüzyon yaşı 2-6 yaşlarında olup, talasemi majörlü hastalarda olduğu gibi düzenli transfüzyon ihtiyacı olmasada, aralıklı transfüzyon gerekmektedir. Diğer yandan hafif vakalar erişkin döneme kadar transfüzyon ve tanı almadan gelebilmektedir (27).

Zencilerde  $\beta$  talasemi intermedianın en sık nedenini -88(CT) -29(A-G) gibi promotor bölge mutasyonları oluşturur. Buna karşın Akdeniz ülkelerinde ise homozigot IVSI-6(TC) defekti sıklıkla  $\beta$  talasemi intermedia'ya neden olur (9). Yapılan bir çalışmada talasemi intermedialı 73 hastanın %68'inde hafif  $\beta$  + mutasyonu (IVS-1-6, Cd 29, -88, -87); %26'sında Xmn I polimorfizmi (Cd 8, IVS 2-1, Cd 30 (G-- C)) saptanmıştır (33). Aynı anda  $\alpha$  globin delesyonu nadir görülür. Talasemi intermedialı hastalarda genotip analizi yapmak önemlidir, böylece hafif hastalığın tanısı erken konularak düzenli kan transfüzyonlarının verilmesi önlenir. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı genotipe göre fenotipi tahmin etmek halen zordur (34). Periferik kan yayması bulguları ve eritrosit indeksleri  $\beta$  talasemi majörde olduğu gibidir. Ancak Hb elektroforezinde HbA, HbF ve HbA2 seviyeleri değişkenlik göstermektedir. Talasemi intermedia hastalarının bazılarında büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon normaldir. Erişkin yaşa kadar ulaştıklarında talasemi intermedialı hastalarda kardiyomegali, osteoporoz, kemik kırıkları, artrit, splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar talasemi majördeki gibi Hb seviyesini normal düzeylerde idame ettirilip, endojen eritropoezi baskılayacak şekilde transfüzyon programları ile önlenmektedir (9).

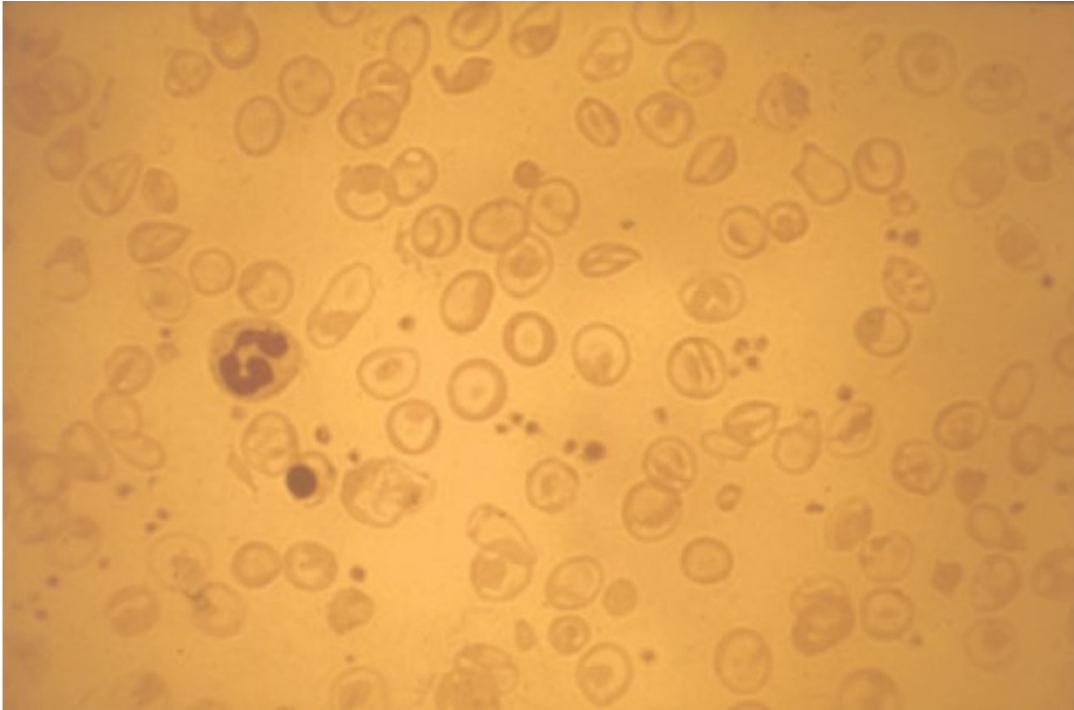
Tablo 2.3: Talasemi majör ve talasemi intermedia ayırıcı tanısı (34)

<b>Klinik</b>	<b>Talasemi Majör</b>	<b>Talasemi intermedia</b>
Hb düzeyi (gr/dl)	6-7	8-10
KC/dalakta büyüme	Ağır	Orta-ağır
<b>Hematolojik</b>		
HbF (%)	>50	10-50 (%100 olabilir)
HbA2 (%)	<4	>4
<b>Genetik</b>		
Ebeveyn	Her iki taşıyıcıda HbA2 (artmış)	1 ya da 2 atipik taşıyıcı HbF (artmış), sınırda HbA2
<b>Moleküler</b>		
Mutasyon tipi	Ağır	Hafif/sessiz
Eşlik eden $\alpha$ talasemi	Yok	Var

## Beta Talasemi Majör

Talasemi majörlü hastalarda anne ve baba taşıyıcıdır, çocuğa geçen iki globin geni de defektlidir. Bu hastalarda klinik belirtiler 6 ile 24 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Etkilenen infantlarda zamanla solukluk, beslenme problemleri, diyare, irritabilite, karaciğer ve dalak büyümesinin neden olduğu ilerleyici abdominal distansiyon meydana gelir. Uygun tedavi yapılmayan hastalarda hepatosplenomegali, büyüme geriliği, solukluk, sarılık, genu valgum, bacak ülserleri, ekstremitelerde hematomlar ve kemik iliği genişlemesi sonucunda iskelet değişiklikleri görülür. Bacaklarda uzun kemiklerde deformiteler ve tipik kraniofasial değişiklikler (frontal ve zigomatik kemikler belirgin, maxilla hipertrofik görünümde, üst dişler öne doğru fırlamış) meydana gelebilir (11,29,31).

Hastalarda hemen daima şiddetli hipokrom (MCH düşüklüğü) ve mikrositer (MCV düşüklüğü) anemiye RDW artışı eşlik etmektedir. Retikulosit sayısı artmıştır, hipersplenizm gelişmesine bağlı lökopeni ve trombositopeni vardır. Kan yaymasında: anizositoz, çok sayıda normoblast ve poikilositoz, “target” hücreler, polikromazi, bazofilik nokalanma görülür. Hemogloblin F ve HbA2 artmıştır ve kemik iliğinde folat azlığına bağlı megaloblastik değişiklikler görülebilir. Osmotik frajilite azalmıştır ve serum ferritini artmıştır ( 11,26,29).



Şekil 2.3: Talasemi majörde görülen periferik yayma (35)

Hemolitik aneminin diğer laboratuvar bulguları; laktat dehidrogenaz (LDH) artışı, indirek hiperbilirubinemi, idrarda ürobilinojen artışı ve haptoglobin düzeyinde azalmadır. Bu vakalarda, transfüzyon öncesinde yapılan Hb elektroforezde, HbA'nın hiç olmaması ve mevcut Hb'nin tama yakınının HbF olması, homozigot  $\beta^0$  talasemi; HbF yanısıra, %10-20 kadar da HbA varlığı homozigot  $\beta^+$  talasemi tanısı koydurur (26,36).



Şekil 2.4: Otozomal resesif kalıtılan talaseminin şematik gösterimi (16)

### Beta Talasemi Majörde Tedavi

Talasemi majörde tedavinin temeli düzenli yapılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonudur. Demir bağlayıcı tedavi (şelasyon), splenektomi, hematopoetik kök hücre nakli de diğer ana tedavi şekilleridir (1).

1960'lı yıllarda talasemili hastaların tedavisinde bilinen tek etkin tedavi yaklaşımı Hb 6–8 gr/dl civarında tutulacak kan şekilde kan transfüzyonları tedavileri idi. 1970'li yıllarda Wolman ve daha sonra Piomelli tarafından hastaların Hb düzeylerinin 6-8 gr/dl yerine daha yüksek düzeylerde tutulması şeklinde transfüzyon rejimleri ile inefektif eritropoezin baskılandığı ve buna bağlı komplikasyonların önlenilebileceği şeklinde transfüzyon rejimleri gündeme gelmiştir (37).

Transfüzyon aslında geçici bir transplantasyon biçimidir. Pek çok yabancı antijenin ve canlı hücrenin alıcıya nakline neden olur. Transfüzyonun amacı; doku oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki inefektif eritropoezi (kozmetik deformiteler ve patolojik fraktürlere neden olur) baskılayabilecek Hb düzeyinin sağlanması ve gastrointestinal demir emiliminin azaltılmasıdır (1,38).



## Hipertransfüzyon Protokolü

Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon tedavisine teşhis konulduktan sonra Hb düzeyi 7 gr/dl altına düştüğünde başlanması gerekmektedir. Hipertransfüzyon uygulaması transfüzyon öncesi Hb'i 9–10 gr/dl arasında tutmak için kullanılmaktadır. Transfüzyon sonrası Hb haftada 1 gr/dl düştüğü için 3–4 haftada bir 15 ml/kg eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu gerekmektedir. Transfüze edilecek olan eritrosit süspansiyonun hematokriti %75 civarında ise, Hb düzeyini 1 gr/dl artırmak için 3 ml/kg eritrosit süspansiyonu gerekir. Transfüzyon sırasında lökositlerden arındırılmış eritrosit süspansiyonu kullanılır. Hipertransfüzyon sonucu büyüme ve gelişme artar, ekstremiteler hematopoez azalır, yüz ve iskelet anormallikleri azalır, barsaktan aşırı demir emilimi azalır, splenomegali ve hipersplenizm gelişmesi azalır, komplikasyonlar azalır ya da daha geç ortaya çıkar (26,38).

## Şelasyon Tedavisi

Vücudumuzdaki biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur. Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferine bağlı olmayan demir (serbest demir, non-transferrin bound iron, NTBI) oluşmaktadır. Parankimal hücrelerdeki demir (labil demir havuzu) artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak NTBI'nin hücrelere girişi devam eder. Böylece labil demir havuzunun kontrol edilemez genişlemesi, oksiradikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine neden olur (39).

Her ünite kan transfüzyonu ile 200–250 mg demir vücuda alınır. Bir hastanın yılda ortalama 25–30 ünite kan aldığı düşünülürse her yıl ortalama 4,5–5,5 gr demir yüklenmesi olacaktır. Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12 – 15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Demir şelasyon tedavisinin amacı, demir yükünü, toksik etkisinin olmadığı, güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve bu amaca ulaşıncaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek, organizmayı demir toksisitesinden korumaktır (39).

**Desferoksamin:** Desferoksamin (DFO) 40–60 mg/kg/gün haftada 5 gece 8–10 saat süreyle elektronik pompalar aracılığıyla cilt altına infüze edilir. Demir yükü çok yüksek olan seçilmiş vakalarda DFO 100 mg/kg/gün (maks 10g/gün) gibi yüksek dozlarda damar yoluyla verilebilir. Amaç serum ferritin düzeyini 1000 ng/ml'ye yakın tutmaktır. Ferritin düzeyi her 3–6 ayda bir ölçülmelidir (26).

Desferoksaminin komplikasyonları:

1. İnfüzyon yerinde şişlik, kaşıntı, kızarıklık
2. Anafilaktoid reaksiyonlar
3. Göz üzerine toksik etkiler
  - I. Katarakt
  - II. Görme alanı ve görme keskinliğinde azalma
  - III. Gece körlüğü
4. İşitme kaybı
5. Metafizyal displazi

Desferoksamin uzun süre ya da yüksek dozda verildiğinde ya da yeterli aşırı demir yükü olmadan DFO verildiğinde toksik etkiler daha fazla görülür. Ayrıca, verilen desferoksamin miktarına göre atılabilir demir yetersiz olduğunda DFO toksisitesi artabilir (26).

**Deferipron:** Deferipron (DFP) 1987’de ilk kez klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1994’ten beri Hindistan’da lisanslı olarak kullanılan demir şelatörüdür. 1999’da EMEA onayı almış olup 2004 yılından itibaren ülkemizde, talasemi majör olgularındaki demir yükünde ruhsatlı demir şelatörü olarak klinik kullanıma sunulmuştur. Deferipronun 75 mg/kg dozda, bazı talasemi majör olgularında negatif demir dengesini sağlamada tek başına etkin olabildiğini ancak bazı olgularda yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu durumda doz 100 mg/kg/gün’e yükseltilebilir. Deferipronun yüksek dozlarının etkisiz kalması halinde DFO ile kombine tedavi seçilebilir. Nitekim çalışmalar, DFP’nun DFO ile kombine kullanılması ile demir yükünün daha etkin uzaklaştırılabildiğini göstermektedir (40). İngiltere ve İtalya gibi çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar DFP’un, kardiyak demiri uzaklaştırarak kalp fonksiyonlarını düzeltmede subkutan DFO tedavisine üstün olduğunu göstermiştir (41). Başlıca yan etkileri idiyosenkrazik nötropeni, Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, artralji/artrit, demirin redüstribüsyonu, gastrointestinal distres, bulantı ve kusma olarak sayılabilir (26, 39).

**Deferasirox:** Deferasirox (DFX), 1998’den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup Kasım 2005’te, 2 yaş üzerindeki hastaların demir şelasyonun da kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Mart 2006’da ülkemizde ruhsatlı oral demir şelatörü olarak klinik kullanımdadır. Deferasirox için önerilen başlangıç dozu, mevcut demir yükünü korumada 20 mg/kg/gün ve negatif demir dengesini sağlamada 30 mg/kg/gündür. Şiddetli demir birikiminin bulunduğu ve bu demirin hızla uzaklaştırılması gerekli durumlarda, doz 40 mg/kg/gün’e kadar arttırılabilir. Günlük tek doz oral kullanımı ile 24 saat şelasyon etkinliği

sağlayan, güvenli ve hasta uyumunu destekleyen bir şelatör olarak klinik uygulamada cazip bir seçenektir (40). Yan etkileri serum kreatinini düzeylerinde artış, bulantı, kusma, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ciltte döküntü, lens opasitesi ve işitme kaybıdır.

Hastalar DFX tedavisini DFO tedavisinden çok daha kolay uygulanır bulmakta ve bu şelatörden memnun kalmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda DFX 'un kalp demiri üzerine şelatör etkisi DFO kadar iyi olduğunu göstermektedir (41). Deferasirox tedavisinin yan etkileri karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, raş, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır (42).

Demir şelasyonun monitorizasyonunda en sık kullanılan noninvaziv yöntem serum ferritin düzeyinin ölçümü, talasemi majör olgularında karaciğer yoğunluğu ile iyi bir korelasyon göstermektedir, fakat akut ve kronik karaciğer hastalıkları, akut enfeksiyon, kronik enflamasyonlar gibi durumlarda güvenilirliği azalmaktadır. Demir şelasyonunda hedef serum ferritininin 1000µg/L düzeylerinde sürdürülmesidir. Karaciğer demir yoğunluğu vücut demir yükünü saptamada en kantitatif ve duyarlı yöntemdir. Ayrıca, karaciğer biyopsisi, Superconducting Quantum Interference Device Biomagnetic Liver Susceptometry (SQUID) veya T2\* Manyetik rezonans görüntüleme (T2\*MRI) ile de ölçülebilmektedir. T2\*MRI noninvaziv ve güvenilir bir yöntemdir, fakat çok az merkezde yapılabilmektedir (43).

### **Splenektomi**

Splenektomi, hipersplenizm gelişen hastalarda transfüzyon ihtiyacını azaltır ve genellikle hipersplenizme bağlı transfüzyon ihtiyacı arttığında uygulanır. Splenektomiden en az 2 hafta önce polivalan pnömokok ve meningokok aşısı verilmesi gerekir. Hastaya önceden Hemophilus influenzae aşısı yapılmamışsa yapılmalıdır. Splenektomiyi takiben gelişecek özellikle pnömokok enfeksiyon riskini azaltmak için profilaktik olarak aylık benzatin penisilin veya oral penisilin 250 mg günde iki kez verilir (26).

Splenektomi endikasyonları :

1. Kan transfüzyon ihtiyacının ilk ihtiyaca göre %50 ya da daha fazla artması
2. Yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacının 250 ml/kg/yıl üzerinde olması.
3. Ağır lökopeni ve/veya trombositopeni olması (26).

### **Kök Hücre Transplantasyonu**

Hemoglobinopatilerde tek küratif tedavi yaklaşımı olan kök hücre transplantasyonu, ilk kez 1980 de yapılmış, 1988'li yıllardan sonra dünyada ve ülkemizde kullanımı daha da

yaygınlaşmıştır. Özellikle aile içinde doku grubu tam uygun donörü olan hastalarda yapılan nakil (allojenik kök hücre nakli), erken dönemde fazla transfüzyon almadan yapılırsa başarı şansı çok yüksektir. Aile içi donörü olmayan talasemili hastalarda akraba dışı doku grubu tam uygun donörlerden nakil, haploidentik transplantasyon, kord kanı transplantasyon gibi alternatif seçeneklerden yapılan kısıtlı sayıda kök hücre nakli uygulamaları gündemdeki yeni transplantasyon yaklaşımlarıdır. Kök hücre nakli yapılan hemoglobinopatili hastaların uzun süreli izlemlerinde ortaya çıkabilecek hastalıkları ile ilgili komplikasyonlar yanı sıra kök hücre nakline bağlı komplikasyonlar nedeniyle hastaların düzenli takip edilmesi gereklidir (37).

Fetal Hb (HbF) yapımının arttırılması için ilaç kullanımı, defektif genler yerine somatik gen tedavi yaklaşımları deneysel aşamalarda olan tedavi yaklaşımlarıdır (44, 37).

#### **Destek Tedavisi: (26).**

1. Folik asit hipertransfüzyon yapılan hastalarda gerekmez, transfüzyon yapılmayan veya düşük transfüzyon rejimi uygulanan hastalara günlük 1 mg ağızdan verilir.
2. Hepatit B aşısının bütün hastalara yapılması gerekir.
3. Konjestif kalp yetmezliği varsa dijital ve diüretikler verilmelidir.
4. Endikasyon varsa tiroksin, büyüme hormonu, östrojen, testosteron gibi hormonlar yerine konulmalıdır.
5. Safra taşı varsa kolesistektomi yapılmalıdır.
6. Koryon villüs örnekleme ya da amniosentez yapılarak genetik inceleme ve antenatal teşhis yapılması gerekir.
7. Osteoporoz varsa tedavi edilmelidir

Talasemi majör günümüzde taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı ile önlenebilir bir hastalık durumuna gelmiştir. Talasemi majörlü hastalar ise çaresiz hasta değil, uzun ve verimli bir hayat beklentisi olan kişilerdir. Etkili şelasyon tedavileri, kök hücre nakli, oral şelatörlerin kullanıma girmesi ile tedaviye uyumun artışı ve kardiyak demirin vücuttan daha iyi uzaklaştırılması hastaların yaşam kalitesini arttırmıştır (41).

### **2.5.2.1. Komplikasyonlar**

#### **Hipersplenizm**

Dolaşma geçen  $\alpha$  zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış eritroid seri hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken harap olur. Anormal eritroid seri hücreleri daima dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Böylece gelişen splenomegali anemiye katkısı olan plazma volümünün artışına ve hipersplenizme neden olur (9). Hasta bir süre sonra daha fazla kana gereksinim duyar. Çok çalışan dalak lökositler ve trombositler gibi diğer kan komponentlerini de tüketerek hipersplenizme yol açabilir. Dalak bu şekilde vücuda zarar vermeye başladığı zaman splenektomi gerekir (45). Aksesuar dalak, talasemi hastalarında splenektomi sonrası büyüyerek eritrosit tüketimini artırabileceği için, operasyon öncesi varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

#### **Kolelitiazis**

Kolelitiazis, hemolitik hastalıkların iyi bilinen bir komplikasyonudur. Kronik hemoliz, çocuklarda %20 oranında safra kesesi taşı oluşumuna neden olur. Kolelitiazis, kolanjit, safra yollarında tıkanıklık ve pankreatit gibi ciddi komplikasyonlar yapabilmektedir. Yaş arttıkça, kolelitiazis olasılığı da artmaktadır. Buna rağmen, her talasemi majör hastasında kolelitiazis görülmemesi, farklı mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ülkemizde talasemi hastalarla yapılan iki çalışmada kolelitiazis %8,4–11,8, safra kesesi çamuru %29,4–34,9 oranında bulunmuştur (46).

#### **Kardiyak Komplikasyonlar**

Talasemi majörlü olgular anemi, transfüzyona bağlı enfeksiyon, demir birikimi ve şelasyonda uygulanan ajanlara bağlı nedenlerle ciddi kardiyak etkilenmeye maruz kalmaktadırlar (47). Talasemi majör olgularında kardiyak demir birikimi transfüzyonlarla beraber başlamakta ise de, yaş ve kardiyak demir birikimi arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum sadece transfüzyon süresi değil, şelasyon süresi ve uyumunun da kardiyak demir birikiminin majör belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir. Kalp ve karaciğer demir birikimi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Aşırı demirin önce karaciğerde birikime uğradığı ve karaciğerin depolama kapasitesi aşılnca kalpte demir birikiminin bağladığı düşünülür. Klinik çalışmalar kalpten demir birikiminin uzaklaştırılma hızının karaciğer demirine göre çok daha yavaş olduğunu ortaya koymuştur (40). Her ne kadar günümüzde ciddi önlemler alınmış olsa da özellikle immün sistemi baskılanmış ve

dalağı alınmış bireylerde hepatit-B, hepatit-C, CMV ve diğer ajanların transfüzyonla geçmesi ile oluşan kardiyomyopati gelişimi bildirilmektedir (47).

Bazı çalışmalarda serum ferritin düzeyinin 2500 mg/L altında olduğunda, talasemili hastalarda kalpten ölüm riskinin az olduğu bildirilmesine rağmen, ferritin düzeyi bu değer altında olan birçok hastanın kalp yetersizliğinden öldüğü de bildirilmektedir (47).

Serum ferritini ve karaciğer demiri kardiyak demir birikimini göstermede iyi bir gösterge değildir. T2\* MR non invaziv, miyokardiyal demir birikimini gösteren güvenli ve etkin bir görüntüleme yöntemidir. Miyokardta demir yüklenmesinin erken tanısı hastaların kardiyak komplikasyonlardan kaybedilmesinin önlenmesinde önemlidir (48).

### **Endokrin Komplikasyonlar**

Hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubunu talasemiler oluşturmaktadır. Talasemili olguların özellikle 10 yaşından sonra mutlaka endokrin komplikasyonlar açısından aralıklarla taranması önerilmektedir. Endokrin komplikasyonlarla ilişkili en önemli risk faktörü aşırı demir yükünün yarattığı patolojilerdir (49).

Bu olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm, osteoporoz başta olmak üzere kemik hastalıkları, diabetes mellitus, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir (49).

#### **a) Büyüme Geriliği**

Güler ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen komplikasyon büyüme geriliği idi(7). Büyüme geriliği ve puberte gelişmemesi talasemi majörlü hastalarda karakteristiktir. Hastalarda transfüzyon rejimleri özellikle erken yıllarda büyümedeki bozulmayı düzenler. Hastaların çoğunda sağlıklı yaşlıları gibi hedef boya tam olarak ulaşma nadirdir. Talasemili majörlü hastalardaki büyüme geriliğinin sebepleri; multipl endokrin anomaliler, DFO tedavi etkisi, aneminin neden olduğu düşünülmesine rağmen çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (50). Bu hastalarda boy kısalığının nedenleri arasında kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacı ve beslenme azlığı ön sırada gelmektedir. Talasemi majörlü hastalarda artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi, hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması ve psikososyal faktörler boy kısalığında etkenler arasında sayılmaktadır (49). Güler ve arkadaşları yaptığı çalışmada %82,8 hastada

IGF-1 seviyesinin düşük saptanması T.majörlü hastalarda somatomedinlerin karaciğerdeki sentezinde yetersizlik olduğu görüşünü desteklemektedir (7). Büyüme geriliğine neden olarak malnütrisyondun rol aldığı tanımlanmamıştır (50).

Talasemide büyüme bozukluğu ile ilişkilendirilen diğer bir faktör de şelasyon amacıyla sıkça kullanılmakta olan bir ajan olan DFO'dur. Desferrioksamin tam olarak bilinmeyen nedenlerle kemik toksisitesine yol açmaktadır. Çinko eksikliğine yol açtığı ve yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri nedeni ile büyümeyi olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (49).

### **b) Gecikmiş Ergenlik ve Hipogonadizm**

Gecikmiş puberte kızlarda 13,5, erkeklerde 14 yaşına gelmesine rağmen puberte bulgularının başlamaması olarak tanımlanmaktadır. Talasemili olgularda sıkça görülen puberte gecikmesine hipotalamus ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı ve gonadotropin salgılayan hücrelerin demire özel bir afinitesi olduğu düşünülmektedir (49). Talasemi hastalarında primer ve sekonder hipogonadizmle ilişkili olarak cinsel gelişim bozukluğunun %38 ile %77'sinde gözleendiği rapor edilmiştir (7, 45,51). Daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız grubunda puberte gecikmesini önlemede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (49).

### **c) Hipotroidizm**

Talasemi majörlü vakalarda demirin indüklediği hasara karşı tiroid aksının gonadal akstan daha az duyarlı olduğu, aksın santral komponentinde hasar gelişmeden önce tiroid bezinin kendisinde hasar oluşmadığı ve değişik serilerde vakaların %1,7-60'ında tiroid fonksiyon bozukluğu görüldüğü rapor edilmiştir. Her ne kadar değişik serilerde farklı oranlar bildirilmiş ise de, talasemi majörde belirgin hipotiroidizm görülme sıklığının nispeten düşük olduğu, subklinik hipotiroidizmin ise daha sık görüldüğü bilinmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu ile yaş, transfüze edilen kan miktarı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve demir yüklenmesi arasında etkileşim bulunduğu ve bunların tiroid hasarından sorumlu olabileceği kaydedilmiştir (7, 51).

#### **d) Hipoparatroidizm**

Patogenez olarak artmış demir yükünün paratiroid bezlerde serbest radikalleri arttırması, bununda mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezlerde toksik etki yapması sonucu parathormon sekresyonunun bozulmasıdır (49). Talasemi majörlü vakalarda görülme sıklığının %0,22-2,5 arasında olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda talasemi majörlü vakalarda alkalen fosfataz (ALP), fosfor (P) değerlerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

#### **e) Diyabet**

Talasemi majörlü vakalarda glukoz metabolizmasında kalıtsal bir defekt bulunmadığı, diyabet mellitus görülme nedeninin insülin direnci ve insülin eksikliğinin kombine etkisi sonucu olduğu, insülin eksikliğinin ise muhtemelen  $\beta$  hücrelerinin tükenmesi ve pankreas adacık hücrelerinde demir depolanması sonucu geliştiği kaydedilmiştir. Diyabet mellitusun özellikle sık transfüzyon yapılan talasemi majörlü vakalarda ortaya çıktığı ve görülme sıklığının %0,6–5 arasında değiştiği bildirilmiştir (7).

#### **f) Adrenal Yetmezlik**

Demir birikimi olan talasemi majörlü hastalarda hipofiz adrenal aksıyla ilgili adrenokortikotrop hormon eksikliği ve azalmış korteks rezervi gibi anormallikler bildirilmiş olmakla birlikte, düzenli şelasyon yapılan vakalarda klinikte adrenal yetmezliği çok nadir görüldüğü kaydedilmiştir (7).

#### **g) Osteoporoz**

Talasemili hastalarda osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur (6). Tedavisi yetersiz olgularda %90'lara varan oranda görülürken, çok iyi tedavi edilen olgularda bile sıklık %40–50 olarak bildirilmiştir (49). Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelmeye, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), P emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır (6).



## **Komplikasyonların Önlenmesi**

Talasemik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni, vücutta demir birikimi neticesinde gelişen organ fonksiyon bozukluğudur (52). Düzenli transfüzyon rejimi sonrası demir birikimine bağlı olarak hastalarda: %35–55 hipogonadizm, %9–11 hipotiroidizm, %4 hipoparatiroidizm, %6–10 diyabet, %33 karaciğer fibrozisi ve kalp disfonksiyonları gelişmektedir (29).

Büyüme ve gelişme problemlerinin önlenmesi için şelasyon tedavisinin erken başlanması gerekmektedir. Fakat hangi, yaşta başlanacağı belirsizdir. Talasemi Federasyonu şelasyon tedavisini serum ferritin düzeyi yaklaşık 1000 ng ulaştığında, ilk 10–20 transfüzyon sonrası veya yaklaşık 2–3 yaşında önermektedir ( 53).

## **Prognoz**

Hastalığın seyri, hastanın uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi almayan hastalarda hayat beklentisi 5 yaşın altındadır. Bu hastalar genellikle anemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliğinden kaybedilir (9). Talasemi majörlü hastalarda en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (9).

Yalnızca kan transfüzyonları ile tedavi edilen hastalar 10 yaşlarına kadar yaşarlar. Ancak ağır hemosiderozis nedeni ile komplikasyonlar gelişmektedir. Belirli aralıklarla yapılan kan transfüzyonları ile Hb düzeyi normal seviyelerde tutulan ve iyi şelasyon alan hastaların büyüme ve gelişmeleri normale yakındır. Talasemi majörlü hastalarda en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Kan transfüzyonları ile Hb düzeyi normal düzeylerde tutularak kalpteki büyüme azaltılabilir. Fakat tekrarlayan transfüzyonlara bağlı olarak hayatın ikinci on yılında kardiyak hemosiderozis sonucu kardiyak problemler ön safhaya geçmekte, aritmi ve dirençli kalp yetmezliğinden dolayı hastalar kaybedilmektedir (9).

## **Tarama**

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan T.majörün eradikasyonunda dünyaca önerilen en yaygın yöntem prenatal tanıdır. Evlilik öncesi tarama; hemoglobinopati yönünden riskli olan bölgelerde, talasemili bebek doğumunu önlemek amacıyla, zorunlu olarak yapılması gerekli bir tarama şeklidir. Tarama testinin güvenilir ve pratik olması tercih edilmelidir. Bu nedenle HPLC (High performance Liquid Chromatography), varyant Hb analizi ya da elektroforez analizi yöntemlerinin kullanması uygun olacaktır (54).

## **Prenatal Tanı Yöntemleri**

Çok sayıda ulusal ve uluslararası organizasyonların çalışma programlarına rağmen her yıl dünyada en az 3000 talasemi hastası yaşamının ilk 10–20 yılında hayatını kaybetmektedir (5). Talasemide kesin sonuca ulaşan etkin tedavi her zaman olmadığından toplum taraması, riskli kişilerin belirlenmesi ve prenatal tanı konulması gerekliliği vardır (54).

Son 20 yılda talasemide prenatal tanı koymak mümkündür. Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında fibroblastlardan elde edilen DNA ile yapılmıştır. Hemoglobinopati prenatal tanısı invaziv ve noninvaziv yöntemler olarak 2 şekilde yapılabilir;

1. İnvaziv yöntemler: koryonik villus örnekleme, amniosentez ve kordosentez
2. Noninvaziv yöntemler: maternal dolaşımda fetal hücreler, preimplantasyon genetik tanısı iledir (54).

## **Genetik Danışmanlık**

Hastalığın eradikasyonu için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde, evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı açısından taranmaları ve taşıyıcı saptananların eğitimi, genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Konferanslar, seminer ve kongreler ile insidansın yoğun olduğu bölgelerdeki halk ve tıp mensupları bilgilendirilmelidir. Beta talasemili çocuk doğumları; talasemi taşıyıcılarının bulunması ve taşıyıcı olduğu bilinen evliliklerde hamileliğin ilk döneminde Prenatal Tanı Merkezlerine başvurmalarını sağlamak ile önlenebilir (9).

## **2.6. Talasemi ve Diş Sağlığı**

### **2.6.1. Diş Sağlığı Hakkında Genel Bilgi**

Tüm dünyada en sık görülen sağlık sorunlarında biriside ağız ve diş hastalıklarıdır. Diş çürükleri, ağız ve diş sağlığı sorunları içinde en önemli sorunların başında gelmektedir. Diş çürüğü dış etkenlerle oluşan, dişin sert dokusunda (mine) yıkıma yol açan, başlangıçta bulgu vermeyen, irreversible bir hastalıktır. Diş çürükleri aynı zamanda diğer sistemleri de etkilemesi, gerekli korunma önlemleri alınmadığı durumda tanı ve tedavisi için zaman, personel ve maddi kayıplara yol açması nedeniyle halk sağlığı açısından önemle ele alınması gereken bir sorundur (78).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, sosyoekonomik nedenlere, beslenme ve ağız temizliği alışkanlıklarının olumsuz etkilerine bağlı olarak diş çürüğü prevalansının 5-10 kat arttığı bildirilmektedir (78).

Çocuklarda süt dişlerinin gelişiminin tamamlanması 2-6 yaş arasında olmaktadır. Süt dişlerinin gelişimi sonucunda toplam 20 adet diş bulunur. Süt dişleri 12-13 yaşa kadar dökülerek sırasıyla yerlerini daimi dişlere bırakırlar (55). Kron kalsifikasyonu tamamlandıktan sonra dişlerin kökleri oluşmaya başlar. Bu gelişim dişin yükselmesine (sürmesine) neden olur. Daha sonra dişler ağız kavitesi içinde mukozayı geçerek yerini alır. Sürmeden sonra kök gelişimi devam eder ve tamamlanır (55).

Süt diş gelişimi ve sürmesi sırasında köklerin apikalinde daimi dişler gelişmeye, kalsifiye olmaya ve sürmeye başlar. Daimi dişlerin sürmesine yakın dönemde süt dişlerinin kökleri kronları desteklemeyecek kadar rezorbe olur. Süt dişleri sallanır ve sonunda düşerler. Süt dişlerinin düşmesinden sonra daimi dişler çıkar (55).

### **2.6.2. Diş Sürme Zamanları**

Çocuklarda 6 ay-6 yaş arası süt dentisyon, 6-12 yaş arası karma dentisyon, 12 yaş sonrası daimi dentisyon dönemi olarak ayrılabilir (55).

### **2.6.3. Dişin Yapısı**

Diş mine, dentin, sement ve pulpa olarak 4 dokudan oluşur. Bunların ilk 3'ü çoğunlukla inorganik ya da kalsifiedir sinir ve kan desteğinin bulunduğu pulpa dokusunu sararlar (55).

Mine beyazdır ve anatomik kronun dış yüzeyini korur. Yüksek derecede kalsifiye veya mineralizedir ve vücuttaki en sert dokudur. Mineral içeriği %95 oranında hidroksiapatittir. Geri kalan yapı %4 su ve %1 mine matriksinden oluşur. Ektodermden gelişir ve ameloblast adı verilen özel bir tip epitelyal hücreler tarafından üretilir (55).

Sement dişin anatomik kökünün dış yüzeyinde mat sarı bir tabakadır. Bir kağıdının kalınlığından daha kalın değildir (50-100 µm kalınlığındadır). %65 kalsiyum hidroksiapatit, %23 organik kısım ve %12 sudan oluşur. Mezodermden gelişmiştir ve semendoblastlar tarafından üretilir (55).

Dentin diş kron ve kökünün iç kısmındaki hacmin büyük bir kısmını yapan, mine ve sementin altında yer alan sarımsı sert bir dokudur. Dentin dişin aşırı derecede aşınması, ortadan bölünmesi ya da dental radyograflar haricinde normal olarak görünmez. %70

kalsiyum hidroksiapatit, %18 organik kısım ve %12 sudan oluşur. Mezoderm tabakadan gelişir. Odontoblastlar tarafından üretilirler (55).

Pulpa kron ve kökün merkezindeki pulpa kavitesi adı verilen boşluk ya da kavitedeki yumuşak dokudur. Pulpa kavitesinin bir kronal kısmı ve birde kök kısmı vardır. Pulpa kavitesi kök ucundaki apikal foramen dışında dentin ile örtülmüştür. Mezodermden gelişmiştir. Pulpa zengin kan ve sinir damarları içeren yumuşak bağ dokusudur (55).

### **Dental Pulpanın Fonksiyonları**

**Oluşum:** Odontoblastlar bir dişin yaşam süresi boyunca dentin üretirler. Bu sekonder dentin olarak adlandırılır.

**Duyum:** Sinir uçları sıcak, soğuk, çürük, travma, enfeksiyon, tatlı ve ağrı hislerinin duyumunu sağlarlar.

**Beslenme:** Besinleri dolaşımdan dentindeki odontoblastlara ulaştıracak olan pulpa hücrelerine iletir.

**Savunma ve korunma:** yaralanma ve çürüğe cevap olarak odontoblastlar tarafından yapılan tamir dentini ile cevap verir. Diferansiye olmamış mezenşimal hücreler yaralanmış ya da zarar görmüş odontoblastların yerini almada fonksiyon görür (55).

## **2.7. Diş Çürüğü**

### **2.7.1. Diş Çürüğü Etiyolojisi**

Diş çürüklerinin oluşması diş yüzeyi, diyetdeki karbonhidratlar ve ağıza özgü bakteriler arasındaki ilişkilere bağlıdır. Başlangıç çürük lezyonu enamel üzerinde mat beyaz bir nokta şeklinde görülür ve diş minerallerinin ilerleyici kaybı ile oyuk meydana gelir (10).

Bir grup mikroorganizma, özellikle Streptokokus mutans, diş çürüklerinin gelişimi ile ilişkilidir. Bu bakterilerin enamele yapışması sonucu diş bir kez oyulduktan sonra, diğer ağız bakterileri dişi kolonize eder, asit üretir ve daha ileri diş demineralizasyonuna katkıda bulunur (10).

Sükroz, en çok çürük yapan şekerdir; çünkü onun bakteriyel metabolizması esnasında ortaya çıkan glukoz, bakterilerin diş yapılarına daha kolay yapışmasının sağlayan polimerdir (10).

Talasemi majörlü hastalarda tekrarlayan kan transfüzyonu sonucu oluşan dokulardaki demir birikimi tükürük bezlerini etkileyerek salya akışımının azalmasına yol açabilmektedir (56). Bu

hastalarda slgA'nın azalması ile ağız hijyeninde bozulmalara ve diş çürüklerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (57).

### **2.7.2. Epidemiyoloji**

Diş çürüğü prevalansında, gelişmiş ülkelerde azalma görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde artış görülmektedir. Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde çürük durumu ülkeden ülkeye, ülke içinde bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Diş çürük prevalansındaki düşüşün özellikle floridlerin kullanımıyla, korumadaki ilerlemelere bağlı olduğu düşünülmektedir (10,58).

Amerika Birleşik Devletleri'nde diş çürükleri 2-5 yaş çocukların % 19'unda görülürken, 5-9 yaş çocuklarda % 52'ye ulaşmıştır (59). Brezilya'da ise bu değer % 43,8'dir (60). Türkiye'de ise 6 yaş grubunda sütdişi dizisinde çürüksüz kişi yüzdesi % 17'dir (61). Yapılan bir çalışmada periodontal hastalıkların görülme sıklığı 10 yaşında % 50 iken, ileri yaşlarda % 96'ya çıkmaktadır. Süt dişlerinde, 6-8 yaş grubunda, ortalama 4.5-5 diş çürüğü bulunmakta ve prevalans % 80 düzeyini aşmaktadır (61) .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık sorunlarının azaltılmasının ve sağlığın korunabilmesinin ancak koruyucu uygulamalarla gerçekleştirilebileceğini bildirmiştir. Bu bağlamda 2000 yılına kadar 12 yaş için DMFT'nin [çürük diş, çekilmiş diş ve dolgu sayıları toplamının muayene edilen toplam kişi sayısına bölünmesi ile elde edilir ve çürük prevalansını tespit etmek için kullanılır. D=decay (çürük), M=missing (eksik), F=filled (dolgulu)] 3 ya da 3'den az olması hedeflenmişken, 2020 yılı için bu değer ülkeler tarafından kendi sosyokültürel özelliklerine göre belirlenmesi planlanmıştır (62).

### **2.7.3. Erken Çocukluk Çağı Çürüğü**

Beş yaş ve altı çocuklarda görülen çürükler, erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ) olarak tanımlanır ve diş sürmesinin ardından düz yüzeyde hızlı bir şekilde ilerleyebilirler. EÇÇ özellikle kronik hastalıklı çocuklarda, hastalığa yakalanmanın ana sebebidir ve yaşamı tehdit edebilen komplikasyonlarıyla ciddi bir risk faktörü olabilir. EÇÇ ya da süt dişlerindeki çürükler, kalıcı dişlerde çürük oluşum riskine de işaret eder. Süt dişi zamanı geldiğinde düşse de erken çürümesi ağızda artan çürük bakterisine sebep olur ve sonuç yeni çıkmaya başlayan dişlerde de erken kolonizasyon ve erken kalıcı diş çürüğü anlamına gelir. EÇÇ düşük gelir düzeyli ailelerin çocuklarında görülmesinin yanı sıra anatomik yada fiziksel engelli, yetersiz

ve özel bakıma muhtaç çocuklarda da sıklıkla görülmektedir. Bu grup çocuklarda görülme sıklığı diş bakımının yeterli düzeyde gerçekleştirilememesiyle ve düzensiz sık besin alımı, azalmış tükürük seviyesi ve alınan ilaçlarla ilişkilendirilebilir (63).

Türkiye gibi koruyucu diş hekimliği uygulamalarının henüz yaygınlaşmadığı ülkelerde, ağız ve diş sağlığı problemleri ciddi ekonomik ve sosyal sorunlar oluşturmaktadır. Diş çürüğüne karşı koruyucu, önleyici uygulamaların çocukluk döneminde yapılması gerektiği genel kabul gören bir görüştür. Zira çürük, süt dişleri ağızda yerini aldıktan hemen sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle diş çürüğüyle ilgili epidemiyolojik araştırmaların çoğu çocukluk döneminde yoğunlaşmıştır (64).

#### **2.7.4. Diş çürüğü ve Diş Çürüğünden Korunma**

Diş çürüğü mineralize diş dokularının demineralizasyonu (mine, dentin ve sementin inorganik içerik veya mineral kaybı) sonucu oluşur (55). Diş çürükleri, dental plaktaki bakterilerin yiyeceklerdeki şekerden özellikle sükrozdan oluşturdukları asitle minenin demineralizasyonu ile başlar. İlerleyen lezyonlarda bakteriler bu değişime uğramış mineye girerler. Bakterilerin dentin tübüllerine nüfuz etmesi lezyonun son devresini oluşturur (65).

Diş çürükleri ve periodontal hastalıklar, dünyanın birçok ülkesinde en önemli halk sağlığı problemlerindendir (66). Periodontal hastalıklar ve diş çürüklerine bağlı endodontik sorunlar fokal enfeksiyon nitelikleriyle beraber mutlaka tedavi edilmeleri gereken sorunlardır (56). Fert ve toplum sağlığında ağız ve diş sağlığının önemli bir yeri vardır. Ağız içindeki dişlerin normal ve sağlıklı olmasının insan vücudunun gelişmesinde ve sağlıklı bir yaşam sürdürülmesindeki rolü büyüktür. Oysa ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ağız ve diş sağlığına yeterli önemin verilmediği ortaya çıkmıştır (67,68).

Ağız ve diş sağlığını bozan en önemli etiyolojik faktörün, mikrobiyal dental plak olduğu kabul edilmektedir. Kompleks bir yapıda olan mikrobiyal dental plağın diş yüzeyleri üzerinde birikmesi ve etkili bir şekilde uzaklaştırılmaması sonucunda, içeriğindeki mikroorganizmalar toksik ürünleri ile ağız sağlığının bozulmasına neden olmaktadır. Mikrobiyal dental plak, etiyolojide primer faktör olarak kabul edilmekle birlikte, bireylerin yaş, cinsiyet, ırk, alışkanlık, sistemik hastalık, sosyoekonomik ve kültürel durumlar gibi faktörlerinin de ağız ve diş sağlığını etkilediği gösterilmiştir (66). Bir bölgedeki çürük oluşumu 6–8 yıl gibi uzun bir süre alacağı gibi, 6 ay gibi bir sürede de diş minesinin üst kısmı eriyerek çürük oluşabilir. Eğer küçük bir kavite oluşmuşsa bile, çürük devam eder çünkü dişin kendini onarma yeteneği yoktur. Herkesin ağızında bakteri olduğu için tüm bireyler çürük riskine sahiptir. Ancak diyetlerinde yüksek oranda şeker bulunanlar, ağız kuruluğu olanlar,

çok sayıda dolguları olanlar, dişlerini iyi fırçalamayanlar risk grubunu oluşturmaktadır (69). Ağız hijyenine yeterince özen gösterilmemesi ve sağlığı bozulan dişlerin tedavi edilmemesi diş arklarının kaybolmasına neden olmakta ve sürekli dişlerin daha çabuk çürümesine yol açmaktadır (70). Eğer iyi bir ağız bakımı ile plak uzaklaştırılır, diyetteki şeker sınırlandırılır ve minerallerin (özellikle tükürükteki kalsiyum ve florür) demineralize diş dokusuna geçişi mümkün olursa demineralizasyon geriye dönebilir (remineralizasyon) (55). Tükürük bileşenleri, tükürük akış hızı, tükürüğün viskozite ve tamponlama kapasitesi diş çürüğünün engellenmesinde önemli rol oynar (71).

## 2.8. Tükürük

Ağız boşluğunda tükürük salgılayan bezler, büyük ve küçük olmak üzere iki gruba ayrılır. Büyük tükürük bezleri; üç çift olup bunlar parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Küçük tükürük bezleri sayısı 600-1000 arasındadır. Buldukları bölgelere göre adlandırılırlar. Yanaklardakilere glandula bucales, dudaklardakilere glandula labiales gibi. Tükürük bezlerinin salgılama birimlerini oluşturan hücreler; seröz, müköz hücrelerdir (72).

Tükürük renksiz, berrak, kompleks ve değişken bir sıvıdır. Ağızda ince sıvı tabaka şeklinde hareketli ve ağızın değişik bölgelerinde değişik hızlara sahip ortalama 1,1 ml tükürük bulunur. Serumdan daha seyreltik olan tükürüğün %99'undan fazlasını su oluşturup özgül ağırlığı 1002–1012 arasındadır. Günlük tükürük salgısı 500–1500 ml arasındadır (72).

Tükürük insan organizmasında önemli birçok görevi üstlenmiştir. Sindirim işleminin başlangıcı ağızda olmaktadır. Tükürüğün ana görevi yiyeceklerin sindirilmesine yardım etmek ve sindirim kanalının giriş bölgesinin korunmasıdır. Gıdaların çiğnenmesi sırasında, gıdaların ufalanması, kimyasal olarak parçalanması ve lokmanın özofagusa taşınmasında yardımcıdır (73).

Tükürük salgısı başta şeker olmak üzere diş sağlığı için zararlı maddeleri seyrelterek, tamponlayarak, dişin demineralizasyon/mineralizasyon dengesini sağlayarak ve içerdiği kimyasal ve biyolojik ajanlar sayesinde antimikrobik etki yaparak ağız-diş ağılığında koruyucu rol oynar (72).

Tükürük yapısında mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen ve mukozayı enfeksiyonlardan koruyan birçok madde yer alır. Bunlardan birisi, asiner hücrelerden salgılanan peroksidaz ve duktal sistemden salgılanan iyodittir. Peroksidaz, bakteriyel proteinlerdeki tirozini parçalar. Tükürükteki diğer antibakteriyel protein, lizozimdir. Lizozim, bakteriyel hücre membranının polisakkaritlerini hidrolize ederek etki gösterir. Birçok

mikroorganizmanın destrüksiyonunda ve inhibisyonunda önemli göreve sahiptir. Normal olarak tükürük bezlerinde aminopeptidaz, histoşimik yöntemlerle gösterilmiştir. Oral kavitedeki bradikinin gibi fizyolojik olarak aktif peptitlerin inaktivasyonunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Oral kavite hastalıklarında bu enzimin aktivitesi artar. Çeşitli ağız hastalıklarında enzim aktivitesi değişiklik gösterir. Diğer bir savunma elemanı tükürük immunglobulinleridir. Burada sIgA daha önemlidir (73). Tükürükte başlıca immunglobulin olarak bulunan sIgA, ağız boşluğunu koruyan en önemli savunma mekanizmasını oluşturur. Fonksiyonları arasında diş ve mukozal yüzeylere mikrobiyal bağlanmanın sınırlandırılması, enzim, toksin ve virüslerin nötralize edilmesi, lizozim, laktoferrin, peroksidaz ve müsünler gibi antimikrobial faktörler ile birlikte sinerjik etki göstermesi sayılabilir (72).

Minör bezler sIgA'nın temel kaynağıdır. Parotis salgısında sIgA hemen hiç bulunmaz (72). Yapılan çalışmada doğumdan itibaren sIgA'nın tükürükte arttığı sonucuna varılmıştır (72,74).

Tükürükte *Vibrio*, *Treponema pallidum* ve *Brucella* bakterilerine karşı saptanmış doğal antikorlar daha önce enfeksiyon geçirmemiş (hastalığı subklinik olarak geçirmiş) kişilerin tükürük ve serumunda bulunur. Tükürüğün bütününde olduğu gibi parotis sıvısında da antikorlar vardır. Parotis sıvısında *Salmonella typhi* ve *Shigella dysenteriae* ile reaksiyon veren antikorlar bulunur (75). İmmunglobulinler tükürükte antibakteriyel etkiye katkıda bulunmaktadır. Tükürük immunglobulin A (IgA), immunglobulin G (IgG), ve immunglobulin M (IgM)'i içerir. Tükürükteki IgA tükürük immunglobulinlerinin %60'ını oluşturur (71). Ağız florasındaki mikroorganizmalara karşı antikorlar oluşmakta ve bu antikorlar ağız mikroflorasında sayısal dengeyi sağlamada rol oynamaktadır. Çürüğe dirençli bireylerde submandibular bezin sıvısında sIgA ve albümin miktarı artmıştır (75).

Diş çürüklerinin etiyolojisinde *S. mutans* birinci ajan olarak görülmektedir (65). Rose ve arkadaşları çalışmalarında çürüğe dirençli ve çürüğe duyarlı çocuklarda *S. mutans*'a karşı oluşan sIgA antikorlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada ELISA testi kullanılarak çürüğe duyarlı ve çürüğe dirençli 20 çocuktan alınan parotis salgıları ve tüm tükürük bezi salgılarının sIgA antikor seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tüm tükürük bezleri *S. mutans* sayıları, çürüğe duyarlı olan grupta, çürüğe dirençli gruba nazaran önemli ölçüde büyük bulunmuştur. Çürüğe dirençli çocuklarda, parotis salgıları hariç tüm tükürük salgısı *S. mutans* sIgA antikorları seviyeleri çürüğe duyarlı olanlara nazaran yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar *S. mutans*'a karşı oluşan tükürük sIgA antikorlarının çocuklarda diş çürüklerine karşı doğal bir koruma rolü oynadığını düşündürmektedir (65).

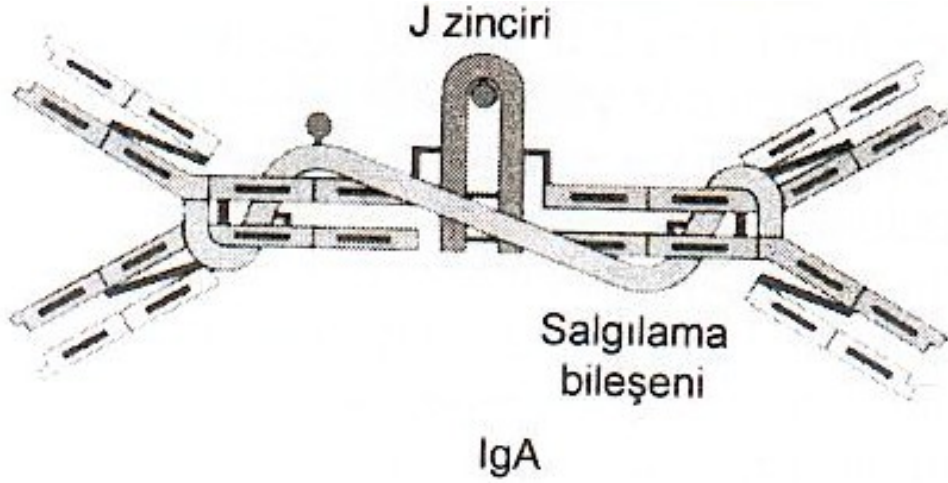


## 2.9. Mukozal Bariyer

Mukozal doku mekanik temizlik sağlama, maddelerin geçişi için seçici bir engel oluşturma, antimikrobial etkinliğe sahip birtakım kimyasal maddeler salgılama gibi özellikleri olan epitel hücrelerinin yani sıra nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri gibi immün bağışıklık sistemi hücrelerini içerir. Bu hücreler patojenlere karşı korunmada ve adaptif bağışıklık yanıtını düzenlemede ortaklaşa çalışırlar (76). Çeşitli mukozal yüzeylerde, antiviral ve antibakteriyel aktivite gösterirler (77).

## 2.10. IgA Sentezlenmesi

IgA serum immunglobulinlerinin %15-20'sini oluşturur. Ağızdan itibaren tüm gastrointestinal sistem, anne sütü, gözyaşı, solunum sistemi ve genitoüriner sistemdeki immuniteden sorumlu başlıca immunglobulin IgA'dır (79,80). Patojenlere ve solubl protein antijenlere karşı IgA yanıtı ağırlıklı olarak T helper hücreleri aracılığıyla yönlendirilir. Mukozal dokularda üretilen sekretuar IgA'nin (sIgA) serumdaki IgA'dan farkı dimerik/polimerik yapıda olmasıdır (75). Plazma hücrelerinde önce 2 ağır ve 2 hafif zincirli monomerik IgA sentezlenir (79). sIgA birbirine peptid yapısındaki J zinciri ile bağlanmış 2 monomerik IgA'dan oluşur. Polimerik IgA epitelyum hücrelerinin bazolateral bölümünde eksprese edilen polimerik immunglobulin reseptörüne (pIgR) bağlanır. sIgA epitelyal hücre içinden geçip epitel yüzeyine pIgR tarafından taşındıktan sonra pIgR reseptörü parçalanarak sIgA'yi hücrenin dış yüzeyine bırakır. Bu sırada reseptörün sekretuar komponenti kovalent bağlı bir şekilde sIgA ile kalır ve sIgA molekülünü güçlendirerek proteolitik etkiden korur. pIgR'nin aynı zamanda sekretuar IgM (sIgM) taşıma kapasitesi de vardır. Ancak sIgM reseptörün bir parçasıyla kovalent bir bağ kurmadığı için proteolitik enzimlere daha az dirençlidir. Özellikle erken süt çocukluğu döneminde ve sIgA eksikliğinde sIgM önemli etkinliğe sahiptir (75).



Şekil 2.5: sIgA'nın J zincirinin şematik gösterimi (81)

sIgA'nın temel işlevleri;

1. Hücre içindeki ya da lümendeki patojenlerin ve ekzotoksinlerin nötralizasyonu.
2. Patojenlerin aglütinasyonu
3. Mikroorganizmanın epitele tutunmasını ve invazyonunu engelleyerek inflamasyonunun önlenmesi
4. Mukofilik özelliği nedeniyle bağladığı antijenleri mukus içinde tutması ve atılımını kolaylaştırması
5. Kompleman aktive edici etkisi olmaması nedeniyle kısmen inflamasyonu baskılaması şeklinde özetlenebilir (75).

Spesifik sIgA düzeyi düşüklüğü diş çürüğü ile ilişkili görülmekle beraber literatür taramalarında birçok yayında diş çürüğüne sIgA'nın etkisi vurgulanırken bazı yayınlarda ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalar artmış çürük oranının tükürükte tampon kapasitesi, kalsiyum, fosfat düşüklüğü ve düşük özgül sIgA ile ilgili olduğunu göstermektedir (82).

Tablo 2.4: Serum IgA ve sIgA arasındaki farklar (79)

	Serum IgA	sIgA
Moleküler form	Monomerik	Polimerik
Alt Grup	IgA1 = IgA2	IgA1 > IgA2
Antikor Seviyesi	Serum ve sekretuar seviyeleri birbirinden bağımsızdır	
Eksokrin sekresyonlara sekretuar komponent ile taşınma	-	+
IgA hücreleri	Sistemik	Sekretuar
Ontojeni	Geç olgunlaşır	Etkin olgunlaşır
Sentezlenen IgA yapısı	Monomerik	Polimerik
J zincir ekspresyonu	Genellikle (-)	Genellikle (+)
Sekretuar komponente bağlanma	Genellikle (-)	Genellikle (+)
Prekürsörler	Kemik iliği, dolaşımda bulunmazlar	Gİ sistem solunum sistemi, dolaşımdadır

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde talasemi majör tanısı ile takip edilmekte olan ve bu nedenle eritrosit süspansiyonu ile kronik transfüzyon uygulanan hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya talasemi majör dışında başka ek tanı alanlar, talasemi majör tanısı ile kemik iliği nakli yapılmış olanlar ve kronik transfüzyon uygulanan diğer anemili hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubunu daha önce herhangi bir kronik hastalığı tespit edilmemiş sağlıklı gönüllü çocuklar oluşturmaktaydı.

Hasta kayıt formuna olguların ağırlık, boy, tansiyon arteryel, nabız ve solunum sayıları başvuru sırasında muayene eden doktor tarafından kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eritrosit transfüzyonuna başlama yaşı, şelasyon tedavisinin süresi, eritrosit transfüzyon sıklığı, splenektomi veya kemik iliği transplantasyonu uygulanıp uygulanmadığı ve ailede kronik hastalık hikayesi sorgulanarak kaydedildi.

Talasemi majörlü hastalar düzenli olarak eritrosit süspansiyonu ile transfüze ediliyorlardı. Hastalara yaşları, aldıkları toplam transfüzyon sayıları ve ferritin değerleri göz önüne alınarak, serum ferritin düzeylerini 1000 ng/ml'nin altında tutmak amacıyla deferasiroks veya deferipon şelasyon tedavilerinden biri uygulanmaktaydı. Talasemi majör tanısı aldığı halde uygun kriterleri karşılamayan hastalara şelasyon tedavisi başlanmamış idi.

Tüm olguların ve kontrol grubunun diş çürüğü sayıları, diş eti ile ilgili patolojileri ve ağız kapanma problemleri konsültan diş hekimi tarafından muayene edilerek kaydedildi.

Hastaların ağırlık ve boy persentilleri Neyzi ve arkadaşları (11) tarafından Türk çocukları için hazırlanan büyüme eğrileri esas alınarak değerlendirildi.

Hastaların tükürükleri transfüzyon için geldikleri son başvuru sırada en az 2 saatlik açlık sonrası steril kaplara toplandı. Kontrol grubunun tükürük örnekleri sabah en az 2 saat açlık sonrası alındı. Alınan tükürük örnekleri -20°C de muhafaza edildi. —20°C de saklı tutulan numuneler çalışma sırasında tek seansta çözündürülerek Oksante Ar-Ge Lab. Sağlık Hizm. Laboratuvarında “Perkin Elmer VICTOR 1420 Multilabel counter” cihazı ile sIgA düzeyleri çalışıldı.

Hastaların kan örnekleri transfüzyon öncesi damaryolu açılması sırasında alındı. Kontrol grubunun kan örnekleri tükürük alımından hemen sonra periferik venöz damarlardan alındı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında “Siemens ADVIA 2120İ” marka otomatik kan sayım cihazı ile hemogram, “Siemens immulite 2000 XBI” marka cihazı ile Ferritin, HbA1C,

TSH, PTH ve fT4düzeyleri, “Siemens ADVIA 1800” marka cihaz ile biyokimyasal tetkikler ve “BNII nefrelometre” cihazı ile serum immunglobulin düzeyleri çalışıldı.

Hastaların kardiyak sistolik ejeksiyon fraksiyonları (EF%) ekokardiyografik olarak “Vivid 7 Pro” cihazı ile ölçüldü ve kaydedildi.

Hastaların kemik dansitometri z skorları Dual-emission X-ray absorptiometry (DXA) yöntemi ile “Hologic QDR4500” cihazı lomber kemikten ölçüldü.

## **İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Tüm veriler min-ortanca- maks, ortalama standart sapma ve sayı yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analizde sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sayımla belirtilen değerler ki-kare ve fisher ki-kare testleri ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde sperman korelasyon katsayısı kullanıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiki analizler için ( statistical Package for Social Sciences) for Windows 16,0 programı kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p<0,05$  değerinin altı anlamlı olarak değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takip edilmekte olan ve düzenli eritrosit transfüzyonu alan  $\beta$ -Talasemi Majörlü 18 hastanın 11'i (%61,1) erkek, 7'si (%38,9) kızdı. Hastaların yaşları 14 ay ile 11 yaş 4 ay (ortanca 6 yaş 5 ay) arasında değişiyordu. Kontrol grubundaki 18 çocuğun 8'i (%44,4) erkek, 10'u (% 55,6) kız olup yaşları 22 ay ile 15 yaş (ortanca 6 yaş 2 ay) arasındaydı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	Hasta sayısı N=18	Yüzde %	Kontrol grubu n=18	Yüzde %	p
Cinsiyet					
Erkek	11	61,1	8	44,4	0,31
Kız	7	38,9	10	55,6	
Yaş (min- maks) ortanca	14 ay - 11y 4ay 6 yaş 5 ay		22 ay – 15y 6 yaş 2 ay		0,48

Hastaların tanı yaşları 3 ay ile 3 yaş 8 ay arasında (ortanca 18 ay) değişmekte idi. Hastaların boy ölçümünde 3 tanesi 3 persentil altında (%16,6), diğerleri 3–97 persentil arasında (%83,4) idi. Boy kısalığı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (p:0,07). Kilo ölçüm persentillerinde ise 1 hasta 3 persentil altındaydı.

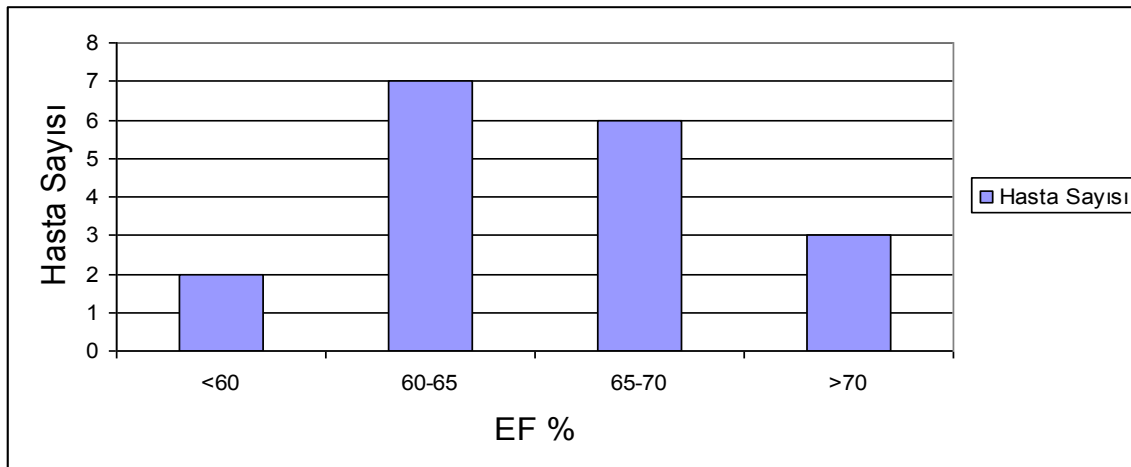
Transfüzyon öncesi Hb değerleri 5,1 gr/dl ile 8,7 gr/dl (ortanca: 7,7 gr/dl) arasında değişmekteydi. Hastaların serum ferritin düzeyleri ortalama 1531,6 ng/ml olarak bulundu (maks:9564, min:123, ortanca:1092, ortalama:1534,6). Şelasyon tedavisi amacıyla 13 hasta deferasiroks, 1 hasta deferipron kullanırken, 4 hastaya şelasyon tedavisi endikasyonu olmadığı için tedavi başlanmamıştı. Şelasyon başlama yaşı 2 yaş ile 8 yaş 5 ay arası ortanca 3 yaş 7 aydı. Hastaların 3'üne (%16,6) 3 haftada bir, 13'üne (%72,2) ayda bir eritrosit süspansiyon transfüzyonu uygulanmaktaydı. Hastalardan 4'üne (%22,2) splenektomi uygulanmıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Olgular ile ilgili genel veriler

Olgu	Boy (cm)	Boy Percentili (%)	Düzenli Transfüzyona başlama yaşı (ay)	Ortalama Takip Süresi	Splenektomi	Transfüzyon sıklığı (hafta)	Ferritin (ng/ml)	Transfüzyon öncesi hb (gr/dl)	Şelasyon kullanımı
1	101	25-50	17	3 yıl 2 ay	-	4	1739	8,2	Deferasiroks
2	126	50-75	7	6 yıl 3 ay	+	4	2243	7,8	Deferasiroks
3	117	10-25	36	4 yıl 3 ay	-	4	213	8,0	Deferasiroks
4	145	<3p	21	5 yıl	+	4	644	7,5	Deferasiroks
5	110	3-10	18	4 yıl	-	4	1214	7,6	Deferasiroks
6	121	75-90	24	3 yıl 4 ay	+	3	9564	7,7	Deferasiroks
7	101	25-50	21 ay	3 yıl	-	4	1320	8,7	Deferasiroks
8	149	50-75	5	11 yıl	-	4	399	8,2	Deferasiroks
9	126	25-50	8	7 yıl 2 ay	-	3	979	7,4	Deferasiroks
10	121	<3p	7	9 yıl 3 ay	+	4	737	5,1	Deferipron
11	118	<3p	21	6 yıl 6 ay	-	3	2039	5,6	Deferasiroks
12	110	3-10	6	4 yıl 7 ay	-	4	1495	7,3	Deferasiroks
13	101	10-25	44	1 yıl	-	4	1176	8,6	Yok
14	121	3-10	3	7 yıl	-	4	123	8,2	Deferasiroks
15	96	10-25	41	4 ay	-	4	217	6,5	Yok
16	83	90-97	6	5 ay	-	4	965	8,2	Yok
17	89	10-25	24	1 yıl	-	4	1494	8,5	Yok
18	117	10-25	36	4 yıl	-	4	1008	7,4	Deferasiroks

Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyelleri yaş gruplarına göre normal sınırlar içerisindeydi (min. sistolik TA: 80 mm/hg, maks. sistolik TA: 110 mm/Hg; min diyastolik TA: 50 mm/Hg, maks. diyastolik TA: 75 mm/Hg) . Kardiyak Ejeksiyon Fraksiyonu %54 ile %77 (ortanca % 65,6 ) arasında değişmekteydi. EF değeri 2 hastada (%11,1) 60'ın altında, 16 hastada (88,8) normal sınırlardaydı (60-78) (Grafik 4.1).

Grafik 4.1: Hastaların kardiyak EF değerlerinin sınıflandırılması



Hastaların ve kontrol grubunu serum IgA, IgG, IgE, IgM ve tükürük sIgA düzeyleri tablo 4.3'te gösterilmiştir. Her iki grup arasında serum IgA düzeyleri arasında anlamlı farklılık var iken (p:0,00) diğer immunglobulin değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun serum IgA, IgG, IgE, IgM ve tükürük sIgA düzeylerinin karşılaştırılması

n=18	Hasta grubu Ortanca (min- maks )	Kontrol grubu ortanca (min- maks )	P
IgA (g/L)	2,1 (0,36–4,89)	0,86 (0,2–2,5)	0,00
IgG (g/L)	13,9 (5,4–34,8)	10,2 (7,3–25,7)	0,22
IgE (IU/ml)	38,4 (16,4–394)	31,5 (16,4–98,7)	0,27
IgM (g/L)	1,0 (0,5–3,3)	1,1 (0,5–14,7)	0,96
sIgA (µg/ml)	105,0 (0,5–337,1)	47,1 (3,0–299,6)	0,21

Hastaların biyokimyasal verileri (Ca, P, ALP, PTH, TSH, FT4, HbA1C) tablo 4.4'te gösterilmiştir (Tablo 4.4).

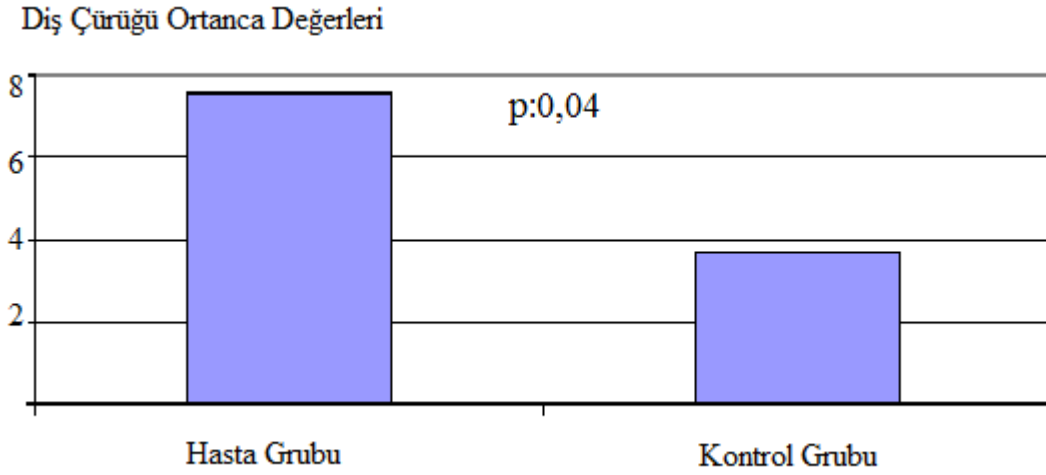
Tablo 4.4: Hastaların serum Ca, P, ALP, PTH, TSH, ft4ve HbA1C düzeyleri

n=18	min	maks	Ortanca
Ca (mg/dl)	8,3	10,3	9,3
P (mg/dl)	3,7	6,1	5,0
ALP (IU/L)	132	280	193,5
PTH (pg/ml)	25,7	134	60,7
TSH (IU/ml)	0,8	5,7	2,2
ft4 (ng/dl)	0,7	1,3	1,1
HbA1C (%)	8,5	6,5	7,4

Hastaların diş çürük sayısı ortanca değeri 7,0 (maks:14, min: 0 ortalama: 7,6) kontrol grubunun diş çürük sayısı ortanca değeri 4,5 (maks: 9, min: 0, ortalama: 3,7) olarak tespit edildi (Grafik 4.2). Hasta ve kontrol grubu arasında diş çürük sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,04). Diş çürüğü olmayan hasta sayısı %5,5'ti.

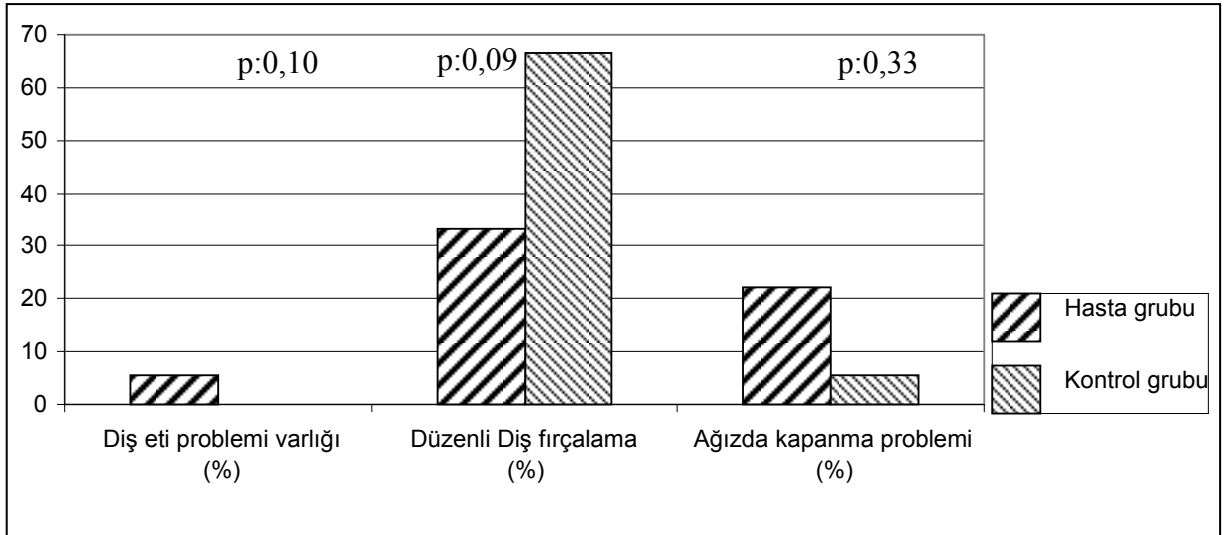


Grafik 4.2: Hasta ve kontrol grubunu diş çürük sayılarının ortanca değerleri



Diş eti problemi varlığı hasta grubunda %5,6, kontrol grubunda %0 olarak tespit edildi. Ağızda kapanma problemi hasta grubunda %22,2, kontrol grubunda %5,5 olarak tespit edildi. Hastaların 12'si (%66,6) diş fırçalamaz iken 6 hasta düzenli (%33,4) diş fırçalamaktaydı. Kontrol grubunda 12 olgu (% 66,6) düzenli diş fırçalamaktaydı (Grafik 4.3).

Grafik 4.3: Hastaların ve kontrol grubunun diş eti problemi varlığı, düzenli diş fırçalama ve ağızda kapanma problemi oranları



Tükürük sIgA değeri ile transfüzyon sayısı (r:-0,09, p:0,97), ferritin değeri (r:0,16, p:0,51) ve diş çürüğü sayısı (Grafik 4.4) arasında (r:0,37, p:0,12) ilişki saptanmadı.

Ferritin değeri <1000 ng/ml olan 9 kişilik hasta grubunda diş çürük sayısı ortanca 6 (maks:9, min:0), ferritin değeri >1001 ng/ml olan hasta grubunda diş çürük sayısı ortanca 9 (maks:14, min:4) olarak tespit edildi. Her iki grupta diş çürük sayıları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı. Ferritin düzeyinin <1000 ve >1001 olan hastalarda Ekokardiyografik EF % ve kemik dansitometresindeki z skoru arasında anlamlı ilişki yoktu. İmmünglobulinlerden serum IgM düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p:0,01) (tablo 4.5).

Tablo 4.5: Ferritin değerinin <1000 ng/ml ve >1001 ng/ml olan gruplar ile kardiyak EF % , kemik dansitometresi z skoru, serum IgA, IgG, IgE, IgM ve tükürük sIgA'nın karşılaştırılması

Değerler:	Ferritin <1000 ng/ml	Ferritin>1001 ng/ml	P
Ortanca (min- maks)	n=9	n=9	
Diş çürük sayısı	6 (0-9)	9 (4-14,0)	0,61
EF %	66,5 (63,0-77,0)	64 (54,0-69,0)	0,30
Z skoru	-2,5 (-2,2- -2,7)	-2,6 (-0,5- -3,6)	0,92
IgA (g/L)	2,1 (0,37-4,89)	2,3 (0,77-4,4)	0,89
IgG (g/L)	14,6 (5,46-34,8)	13,2 (7,5-24,7)	0,65
IgE (IU/ml)	38,2 (16,4-394,0)	38,7 (16,4-145,0)	0,89
IgM (g/L)	0,86 (0,49-1,8)	1,41 (0,8-3,3)	0,01
sIgA (µg/ml)	120 (0,5-270)	95,5 (10,5-337)	0,89

Splenektomi uygulanan hastalarda serum IgG düzeyinde anlamlı artış tespit edildi (p:0,01) (tablo 4.6). Diğer immünglobulin fraksiyonlarında ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı.

Tablo 4.6: Hasta grubunda splenektomi ile serum immünglobulinleri arasındaki ilişki

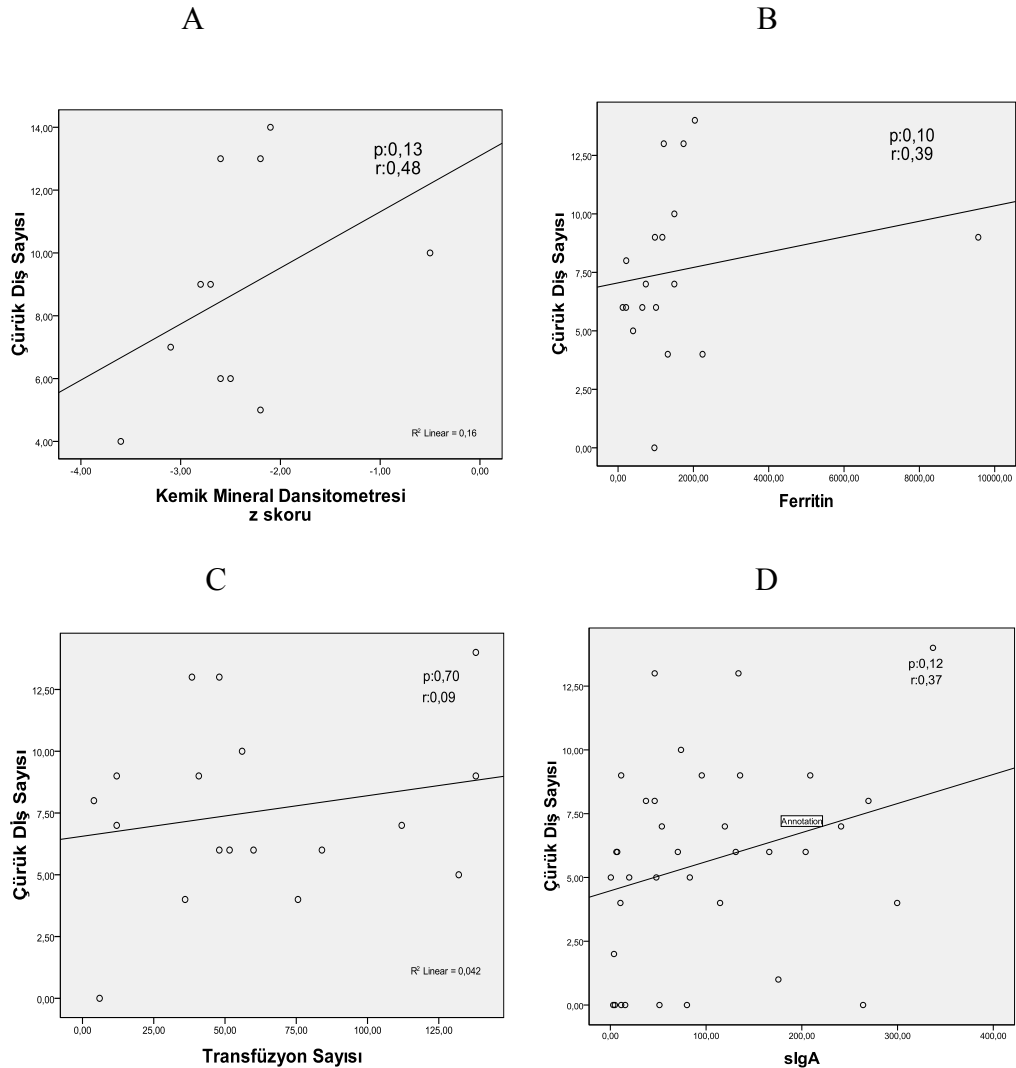
Değerler:	Splenektomi		p
	Evet	Hayır	
Ortanca (min- maks)			
IgA (g/L)	4,25 (1,5-4,89)	2,03 (0,36-3,15)	0,056
IgG (g/L)	18,5 (16,2-34,8)	12,25 (5,46-24,7)	0,01
IgE (IU/ml)	38,4 (16,4-394)	48,45 (16,4-240,0)	0,78
IgM (g/L)	1,34 (0,7-2,71)	1,02 (0,49-33,3)	0,52
sIgA (µg/ml)	142,8 (114,6-208,8)	72,1 (0,5-337,0)	0,16

Ferritin değeri ile diş çürüğü sayısı ( $r:0,39$ ,  $p:0,10$ ) (Grafik 4.4), taransfüzyon sayısı ( $r:-0,07$ ,  $p:0,75$ ), kemik dansitometresi z skoru ( $r:0,26$ ,  $P:0,44$ ) ve EF% ( $r:0,00$ ,  $p:1,00$ ) arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca ferritin değeri ile serum IgA ( $r:0,16$ ,  $p:0,52$ ), IgG ( $r:0,15$ ,  $p:0,53$ ), IgE ( $r:-0,08$ ,  $p:0,74$ ), ve sIgA ( $r:0,16$ ,  $p:0,51$ ) arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak ferritin değeri ile serum IgM arasında orta düzeyde korelasyon tespit edildi ( $r:0,56$ ,  $p:0,01$ ).

Transfüzyon sayısı ve diş çürük sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $r:0,09$ ,  $p:0,70$ ) (Grafik 4.4).

Kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş hastaların büyük çoğunda (11 hastanın 10'unda, %90,9), kemik dansitometresi z skoru -2 standart deviasyon altında tespit edildi. Diş çürük sayısı ve kemik dansitometresi z skoru arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ( $r:0,48$ ,  $p:0,13$ ) (Grafik 4.4).

Grafik 4.4: Diş çürük sayısı ile (A) kemik dansitometresi z skoru, (B) ferritin düzeyi, (C) transfüzyon sayısı, (D) sIgA arasındaki korelasyon ( $n=18$ ).



## 5.TARTIŞMA

Talasemi majör, günümüzde düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile mortalitesinde ve morbiditesinde belirgin azalma görülen, hematopoetik kök hücre nakli ile küratif tedavisi yapılabilen ve gelecekte gen tedavisi ile prognozunda daha ileri başarılar beklenen genetik geçişli bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde en temel hedeflerden birisi de talasemi majörlü hasta çocukların doğmasını engellemektir. Bu amaçla taşıyıcı ailelerin ve bireylerin saptanarak evlilik öncesi genetik danışma verilmesi çok önemlidir.

Talasemi majörlü hastalara tedavi başlanması ile hastalığın neden olduğu sorunlar azaltılabilmekte veya tamamen önlenebilmektedir (20,83).

Talasemi majörlü hastalarda anemiye önlemek, demir yükünü azaltmak, gerektiğinde splenektomi yapılması, oluşan komplikasyonların tedavisi ve psikolojik destek tedavinin temel prensiplerini oluşturmaktadır (43).

Uygun tedavi seçenekleri ile talasemi majörlü hastaların beklenen hayat süreleri uzamış, bunun yanı sıra yeni komplikasyonlar ortaya çıkmıştır (84).

Talasemi majörlü hastalarda gerek hastalığın gerekse tedaviye bağlı gelişen komplikasyonların başlıcaları büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesidir (26). Hastalarda gelişen bu gibi komplikasyonlar ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Literatürde talasemi majör hastalarında ağız ve diş sorunlarına yönelik çok az sayıda çalışma vardır. Talasemi majörlü bireylerde göze çarpan önemli bir bulgu, kemik değişiklikleriyle ortaya çıkan orofasiyal görünüm farklılıkları ve maloklüzyonlardır. Özellikle maksiller protrüzyon ve bu duruma bağlı maksiller anterior dişlerin ilerde konumlanması, dudakların kapanmamasına ve ağızdan solunumun benimsenmesine yol açar (56). Kemik değişikliklerine ilave olarak kemik mineral yapısı ve yoğunluğu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen (85-88) talasemi majörlü hastalarda doğrudan diş çürüğü ve IgA, IgG, IgM, IgE ve sIgA değerleri ve bunların diş çürüğü sayısına ve diş sağlığına etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Biz bu nedenle kliniğimizde talasemi majörlü hastalarda diş çürüğü ve ağız sağlığı problemleri ile buna eşlik edebilecek sorunları araştırdık.

Diş çürükleri, dünyanın hemen her ülkesinde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Gerek çürüğün tedavisi, gerekse çürüğe bağlı diş kayıplarının çeşitli protetik restorasyonlarla giderilmesi, birey ve toplum için zaman, para ve eleman yönünden oldukça pahalı uygulamalardır. Ülkemizde, ağız sağlığı ile ilgili çalışmalarda gerek diş gerekse diş eti

sağlığına verilen önemin az olduğu ve diş çürüğü ile diş eti hastalıklarına bağlı diş kayıplarının yüksek düzeyde olduğu görülmektedir (70,89). Çocukluk döneminde erken diş kayıplarının başlıca sebebinin diş çürükleri olduğu bilinmektedir (66,90)

Ağız ve diş sağlığı ile yapılan çalışmalarda diş çürüğünü etkileyen diş fırçalama, ırk, genetik yapı, annenin Ca, P durumu, annenin diş çürüğü varlığı ve kemik kitlesi, doğum sayısı, sosyoekonomik durum, kişinin beslenmesi, sulardaki flor seviyesi, altta yatan endokrin veya metabolik bir hastalık varlığı, anne sütü alma süresi, emzik kullanımı gibi birçok faktör bulunmaktadır (78, 74,91-93).

Talasemi majörde ekstramedüller hematopoez sonucu kemik iliği kavitesinde genişleme, kortikal ve trabeküler kemik dokusunda azalma sonucu osteopeni ve osteoporoz gelişir. Kemik turnoverinde artma, maksiler zygomatik değişiklikler, ayrıca transfüzyona bağlı demir birikimi kemik mineral yapısını olumsuz etkilemektedir (6,95,96,97).

Çalışmamızın temel amacı talasemi majörlü hastalarda ağız ve diş sağlığında önemli rolü olduğunu düşündüğümüz ve tükürükte en fazla bulunun sIgA'nın bu gruptaki düzeyi ve diş çürüğüne olan etkisini araştırmaktır. Ağız sağlığı ve diş çürüğü hakkında veriler kontrol grubu ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

Talasemi majörlü hastalardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı, artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, pikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir (6). Mısırlıoğlu ve arkadaşları yaşları 6,4 ile 16,4 yıl arasında değişen toplam 501 sağlıklı okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada boy kısalığı oranını %1,8 bulmuştur (98). Gomber ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarda boy kısalığının 10 yaşından sonra anlamlı olarak geri kaldığını tespit etmiştir. Hasta grubunda boy kısalığında genel oran %35,4 iken 10 yaş sonrası %75 olduğunu bildirmişlerdir (99). Soliman ve arkadaşları talasemi majör grubunda boy kısalığı oranını anlamlı olarak farklı bulmuşlardır (100). Fung ve arkadaşları yaşları 17,6±5,2 olan talasemi majör grubunda boy ve kilo z skorunu anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir (85). Sayılı ve arkadaşları 57 kişilik talasemi majörlü hasta grubu ile yaptığı çalışmada boy kısalığı oranını %3,6 olarak bulmuştur (101). Güler ve arkadaşları talasemi majörlü hasta grubunda büyüme geriliğini %34 olarak bulmuşlardır (7). Baytan ve arkadaşlarının talasemi grubu ile yaptığı çalışmada %38,6 hastada büyüme geriliği saptanmıştır. Hasta grubunda büyüme geriliği 6 yaşından sonra saptandığı bildirilmiştir (6). Talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği yaşamın ilk veya ikinci yılında

ortaya çıkabilse de genellikle 6 ila 8 yaşından sonra daha belirgin olarak tespit edilmektedir (99). Hastalarımızdan 3 tanesinin boy uzunluğu 3p altındaydı (%16,6) (yaşları 10–11–13), Diğerleri ise 3-97p arasındaydı (%83,4). Bizim çalışmamızda büyüme geriliğinde kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması ayrıca büyüme geriliği oranımızın literatürdeki kimi çalışmalardan daha düşük olması büyüme geriliğinin 10 yaşından sonra daha belirgin hale gelmesi ve bizim grubumuzda ortalama yaşın (6yaş 6ay) küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Serum ferritini vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Talasemi majör hastalarında, demir yükünün monitorizasyonu ve şelasyon alanındaki gelişmeler ile birlikte demir şelasyonunun yönetimi mümkün olabilmekte, bu durum hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu olarak yansımaktadır (39). Ikram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %73'ünün şelasyon kullanmadığı hasta grubunda ferritin düzeyleri ortalama 3390 ng/ml olarak saptanmış (102). Aynı çalışmada hastaların %76'sında ferritin değeri 2500 ng/ml üzerinde, %21,34 hastada 1000 ile 2500 ng/ml arasında olduğu bildirildi (102). Sayılı ve arkadaşları 57 kişilik talasemi majörlü grup ile yaptığı çalışmada ortanca ferritin değerini 2800 ng/ml (570-11068 ng/ml) olarak tespit etmişler (101). Baytan ve arkadaşları ise talasemi majörlü çalışma grubundaki hastalarda ortalama ferritin düzeyini 1976,15 ng/ml olarak bildirmişlerdir (6). Aynı çalışmada hastaların aylık ortalama transfüzyon sayısı 1,46 olup; %36,3'ü desferoksamin, %11,4'ü yalnızca deferipron, %47,7'si desferoksamin ve deferipron, %4,5'i ise deferasiroks almaktaydı (6). Bizim çalışma grubumuzda ortalama ferritin düzeyi 1531,6 ng/ml olup şelasyon kullanan (%77,7) grupta ferritin değeri ortalama 1694 ng/ml, şelasyon kullanmayan hastalarda ( %22,2) ise ortalama 963 ng/ml idi. Şelasyon başlama yaşı 2–8 yaş 5 aydı (ortalama 4 yaş 7 ay). Çalışmamızda şelasyon kullanan grupta, şelasyon kullanmayan gruba göre ferritin değerinin yüksek olması, şelasyon kullanmayan grubun tanı aldıktan sonraki dönemin kısa süreli olması, henüz fazla eritrosit süspansiyonu almaması nedeniyle şelasyon için endikasyon olan gerekli yaş ve ferritin yüksekliği kriterlerini sağlamamasından kaynaklanmaktadır.

Talasemi majörlü hastalarda kalbe zarar veren asıl problemin transfüzyonlarla oluşan demir yüklenmesi olduğu kabul edilmektedir (47). Sayılı ve arkadaşlarının talasemi majörlü hasta grubu ile yaptığı çalışmada hastaların %5'inde ekokardiyografi ile demir yüküne bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve dilate kardiyomiopati saptanmıştır (101). Balat ve arkadaşlarının talasemi majörlü grupta yaptığı çalışmada sol ventrikül diyastol sonu çapı ve arka duvar kalınlığının anlamlı derecede arttığı, interventriküler septum diyastolik kalınlığının azaldığı ve sol ventrikül kitlesinin arttığı görüldü. Sol ventrikül diyastol sonu volüm, strok

volüm, kardiyak output ve kardiyak indeksin anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır (103). Özbarlas ve arkadaşları talasemi majörlü 50 hastada EF değerinin kontrol grubuna göre düşük fakat normal sınırlarda olduğu ve hiçbir hastada EF'nun %50'nin altında olmadığını tespit etmiştir (104). Aypar ve arkadaşları talasemi majörlü grupta EF'nin normal ( $72\pm 6$  (63-86)) sınırlarda ancak sağlıklı bireylere göre daha düşük ( $76\pm 6$  (68-88)) olduğunu bildirdiler (105). Hastalarımızın ekokardiyografi ile ölçülen EF'leri %54–77 arasında olup (ortanca %65,5) idi, sistolik fonksiyonun bir göstergesi olan EF 2 hastada (%11.1) normal sınırların (normal EF değerleri %56–78)'in altındaydı. Kardeş olan bu 2 hastada kardiyak etkilenmenin ve asemptomatik hiperparatiroidinin olması komplikasyonların erken gelişmesinde genetik faktörlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yaş ortalaması küçük olan hasta grubumuzda kardiyak etkilenmenin bulguları tespit edilmeye başlanmış olup bu hastalarda kardiyak demir birikimini daha iyi gösteren T2\* MR görüntülemesi ile demir birikiminin gösterilmesi daha uygun olacaktır.

Demir yükünün ve eritropoetik aktivitenin artması kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, kemikte oluşan demir depositleri, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor (P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemi majörlü hastalarda osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır (95,96). Zamboni ve arkadaşları talasemi majörlü hasta grubunda Ca, P, PTH, 25OHD3, 1,25(OH)2D3 düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulmuştur (106). Tantawy ve arkadaşları adolosan dönemdeki talasemi majörlü grupta hastaların %75'inde kalsiyum seviyesini düşük olarak tespit etmiştir (97). Piriñçiođlu ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarda PTH seviyesini yüksek, P seviyesini ılımlı azalmış Ca seviyesini normal aralıkta ve 25OH-D seviyesini düşük olarak tespit etmiştir (88). Hastalarımızın hiçbirinde hipoparatiroidinin klinik ve laboratuvar bulgusunu tespit etmedik. Ancak PTH seviyesinde 7 hastada normale göre 1,5–2 kat artış tespit edildi. Bu hastalarda hiperparatiroidinin diğer komponentleri olan Ca yüksekliği ve P düşüklüğü izlenmedi, PTH yüksek olan 7 hastanın 4'ünde P seviyesinde artış tespit edildi. Hastalardaki PTH yüksekliği demirin KC de birikimi ve sonrasında vit.D3'ün 25 hidroksilasyonu bozularak PTH seviyesini arttırması nedeni ile oluşabilir. Hastaların bu yönden araştırılması ve serum 25-OH D vit düzeyine ve karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Talasemi majörde kronik transfüzyonlara bağlı olarak çeşitli dokularda demir birikir ve bunun sonucunda endokrin komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Baytan ve arkadaşları talasemi majörlü hasta grubunda endokrin komplikasyonların (hipotiroidi, büyüme geriliği, osteoporoz, kemik hastalığı ve hipogonadizm) sıklık açısından farklı şelasyon tedavisi alanlar

arasında bir farklılık bulunmadığını bildirmişler. Aynı çalışmada farklı şelasyon tedavileri arasında ferritin düzeyleri arasında fark saptanmadığını ayrıca ferritin düzeyi ile aylık transfüzyon gereksinimi ve endokrin komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir (6). Baytan ve arkadaşları çalışmanın sonucunda endokrin patolojiler, büyüme geriliği, osteoporoz ile yaş grupları arasında istatistiksel birliktelik bulunmazken, yaşla birlikte komplikasyonların arttığı büyüme geriliği ve osteoporoz/osteopeni dışındaki endokrin patolojilerine sahip tüm hastaların yaşlarının 12,5 yaş ve üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (6). Hastalarımızın endokrinolojik olarak değerlendirilmesinde 12 hastada (%66,6) HbA1c yüksekliği, 7'sinde (%38,8) PTH yüksekliği (asemptomatik hiperparatiroidi), 2'sinde TSH yüksekliği (asemptomatik hipoparatiroidi) fT4değerleri tüm hastalarda normal tespit edildi. Kemik mineral yoğunluğu DXA ile incelenen 11 hastanın 10'unda (%90,9) z skoru düşük olarak tespit edildi.

Osteoporoz, özellikle talasemi majörlü erişkin hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Patogenezi multifaktöriyel olup, ön planda kemik iliği genişlemesi, endokrin disfonksiyon ve demirin aşırı birikimi sorumlu tutulmuştur (107). Son yıllarda, eritrosit transfüzyonu ve şelasyon tedavisindeki gelişmeler sonucunda tedavideki iyileşmelerin iskelet gelişimindeki bozulmayı azalttığı tespit edilmiştir (108). Ancak, tüm gelişmelere rağmen hala talasemi majörlü hastaların önemli bir kısmında kemik dansitesinde düşüklük tespit edilmektedir (109). Anapliotou ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarla yapılan bir çalışmada, kemik kitle yoğunluğu prevalansını anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve bu oranın hipogonadizm tespit edilen hastalarda daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (110). Molyvda-Athanasopoulou ve arkadaşları 9–28 yaşlarındaki talasemi majörlü 50 hastanın 4 yıl izlendiği bir çalışmada, kemik mineral yoğunluğunu benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuşlar ve bu hastaların izlem sonunda hormon replasman tedavisinden fayda gördüğünü tespit etmişlerdir (112). Christoforidis ve arkadaşlarının yaşları 5–20 arasındaki çok iyi tedavi edilen talasemi majörlü hasta grubunda, kemik mineral dansitometri incelemesi ile kemik mineral yoğunluğunu gösteren z skorunu normal aralıkta tespit etmişlerdir (86). Vogiatzi yaşları 9–20 arasında değişen talasemi majörlü grupla yaptığı çalışma sonucunda yeterli transfüzyon ve şelasyon rejimlerine rağmen bu hastalarda kemik dansitesinde düşüklüğün sık olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (109). Karimi ve arkadaşları talasemi intermedia ve talasemi majörlü hasta grupları arasında kemik mineral yoğunluğu arasında fark olmadığını, fakat talasemi grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (87). Pirinçcioğlu ve arkadaşları lomber vertebra ve femurdan ölçülen z skoru ile PTH arasında, ferritin ile femur z skoru arasında negatif korelasyon olduğunu tespit



etmişler, aynı zamanda talasemi majörlü pediatrik hastalarda kemik mineral dansitesinin benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre göreceli olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (lomber vertebrada z skor düşüklüğü %62) (88). Güzeloğlu ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarda meydana gelen osteoporozun çocuk ve gençlerde Specificity Protein 1 (Sp1) ile ilişkili olduğunu ve bu hastalarda kırık tedavisine başlamadan önce Collagen Type I A1 (COLIA1) geninin araştırılabileceğini bildirildiler (113). Çalışmamızda hastaların kemik mineral yoğunluğu bakılanların biri dışında tümünde (10/11 hasta, %90,9) z skoru -2 standart deviasyon altında tespit edildi. Bu oran Pirinççioğlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçtan daha yüksek idi. Hipoparatiroidi bulguları olmayan hasta grubumuzda kemik dansitometresi z skorunun düşük olması, düzensiz transfüzyon ve şelasyon tedavisi almaları ile ilişkili olabileceği, aynı zamanda osteoporotik sürecin daha hayatın ilk dekatında başladığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda düzenli transfüzyon ve şelasyon rejimleri ile hastalarda meydana gelen endokrin ve kemik sağlığı ile ilgili komplikasyonların azaltılabileceği veya önlenilebileceği gösterilmiştir (113,114).

Ghaffari ve arkadaşları yaş ortalaması 21 olan talasemi majörlü grup ile kontrol grubu arasında IgG, IgE ve IgM düzeyleri arasında fark olmadığını, IgA düzeyinin ise yüksek olduğunu tespit etti (115). Kiani-amin ve arkadaşları talasemi majörlü hastalarda 5 yaşına kadar IgA, IgG, ve IgM seviyelerinde kontrol grubu ile fark olmadığını, 5 yaşından sonra IgA seviyesinin yüksek olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir (116). Motalebnejad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada talasemi majörlü 5–12 yaş arası hasta grubunda dişeti iltihabı olan ve olmayan iki grup arasında IgA, IgG ve IgM düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdiler. Ayrıca gingivitis şiddeti ve oranı ile tükürükteki immünoglobulinler arasında bir ilişki olmadığını bildirdiler (117). Constantoulakis ve arkadaşlarının çalışmasında serum IgG ve IgM seviyeleri benzer yaştaki sağlıklı kontrollere göre talasemi majörlü hastalarda daha yüksekti. Buna karşılık serum IgA düzeyi arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (118). Aynı çalışmada talasemi majörlü hastalarda IgG düzeyindeki yüksekliğin nedeni tam olarak anlaşılammış ve muhtemelen karaciğer hasarı, sürekli antijenik uyarı ve enfeksiyonların yüksek immünoglobulin düzeyinde rol oynadığı kanaatine varılmıştır (118). Bazı araştırmacılar, talasemi majörlü splenektomi yapılmayan hastalarda IgG ve A düzeyinde artış saptarken, bazıları ise serum IgG, IgA, IgM düzeyinde splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarda farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Buna karşılık birçok çalışmada da splenektomi yapılan hastalarda, splenektomi yapılmayanlar ile karşılaştırıldığında serum IgG, IgA düzeyinde artış, IgM düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (76,118-121). Balcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi majörlü splenektomi yapılan hastalarda,

splenektomi yapılmayan hastalara göre serum IgG ve IgA düzeyinde yükseklik, IgM düzeyinde ise düşüklük saptandı (119). Bizim çalışmamızda ise hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum IgG, IgE ve IgM arasında anlamlı farklılık yok iken serum IgA düzeyinde anlamlı artış tespit edildi. Ghaffari ve Kiani-amin gibi araştırmacıların bulguları ile bizim çalışmamızın sonuçları IgA yüksekliği açısından benzerlik gösteriyordu. Çalışmamızda splenektomi uygulanmış hastalarda IgG düzeyinde anlamlı yükseklik tespiti edildi. Bu değerler önceki çalışmalar Koren A, Khalifa AS.gibi araştırmacıların sonuçları ile benzer özellik göstermektedir. Hasta grubumuzda IgA düzeyindeki yüksekliği açıklayacak nedeni yada nedenleri tam olarak tespit edemedik. Ancak hasta grubunda yüksek IgA, splenektomili hastalarda yüksek IgG, ferritin değerinin >1000 ng/ml olan grupta yüksek IgM değerleri; talasemi majörlü hastaların sağlıklı gruba göre hastane ortamıyla daha çok temasta olması, girişimsel işlemlere (damar yolu açılması, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gibi) daha çok maruz kalması geçirilmiş enfeksiyon sayısının fazlalığının göstergesi olabilir.

Luglie ve arkadaşları 18 talasemi majörlü hasta grubunda diş çürüğü oranını ve biyokimyasal bileşimleri (kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, üre) değerlendirmiş talasemi majörlü grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir oral hijyen yönünden talasemi grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmadığını bildirdiler (12). Scutellari ve arkadaşları 7–24 yaşları arasındaki talasemi majörlü hastalarda periodontitis, gingivitis ve diş çürüğünü kontrol grubundan yüksek olamadığını tespit etti (122). Hattab ve arkadaşları talasemi majörlü 54 hastada çürük riski üzerinde yaptığı çalışmada sağlıklı grupta diş çürük oranı %6,26 iken talasemi majörlü grupta diş çürük oranının daha yüksek (%22,7) olduğunu bildirdi (131). Kronik anemi ve ekstramedüller hematopoezis nedeni ile talasemi majörlü hastalarda talasemik yüz (maxillanın aşırı büyümesi, üst kesici dişlerin öne doğru çıkması) gelişmektedir (114 fark tespit edilmediğini bildirmişler. Ayrıca). Bu hastalarda diş çürük oranı yaşla birlikte daha fazla görülmektedir. Ancak hastaların doğumdan sonra uygulanan transfüzyon rejimleri ile kemik iliği ekspansiyonun, maloklüzyonun ve osteopeninin azalacağı bilinmektedir (114). Bizim çalışmamızda, 1–14 yaş sağlıklı kontrol grubundaki diş çürüğü sayısı ortalaması 3,7 olarak bulundu. Talasemi majörlü grubumuzda ise bu oran 7,6 idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda aynı zamanda ağız kapanma problemi fazla oranda tespit edildi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Ağız kapama problemi özellikle ağız/dişlerde kurumaya ve en önemlisi dişi temizleyen tükürük ile temasın olmamasına sebep olmaktadır. Hastalarımızda ağız ve diş sağlığı ile ilgili bu negatif bulgu diş çürüğünün oluşmasını engelleyen savunma mekanizmalarından bir veya birkaçının olmaması diş çürüğünde artışa yol açmaktadır. Yüksek oranda kemik mineral yoğunluğunda azalma

tespit edilen talasemi majörlü hasta grubumuzda diş çürüğü sayısı ile kemik dansitometresi z skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilemedi. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun kemik dansitometre değerlendirilmesi yapılmamış olması nedeni ile hastalara ait bu sonucu kontrol grubu ile karşılaştıramadık. Diğer yandan çalışmamızda, hasta sayımızın az olması ve karşılaştırma yapmak için sosyoekonomik düzeye göre alt gruplara ayırdığımızda grup sayıları, istatistik yapmak için yetersiz kalacağından dolayı, sosyoekonomik düzey farklılığının diş çürüğüne etkisini araştırmadık.

De Mattia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada talasemi majörlü hastalarda diş çürüğü oranını yaş ile korele olduğunu bulmuşlar (56). Garfunkel ve arkadaşları enamel ve dentindeki demir konsantrasyonunun yıllık transfüzyon sayısı ile ilişkili fakat toplam transfüzyon sayısı ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (123). Çalışkan ve arkadaşları periodontal sağlık açısından talasemi majörlü grupla sağlıklı grup arasında fark olmadığını bildirirken, talasemili grupta diş etinde demir birikiminin artmış olduğunu ayrıca diş etindeki demir birikiminin serum ferritin düzeyleri ve hepatic demir birikimleri korele olmadığını bildirmişlerdir (124). Bizim çalışmamızda ferritin düzeyi ile diş çürüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Ayrıca ferritin değeri 1000 ng/ml'nin üzerinde ve altında olan hastalarda, diş çürüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Everhart ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sIgA düzeyi azaldıkça, diş çürüğü sayısının arttığını bildirmişlerdir (125). Yine Brandtzaeg ve arkadaşları da sIgA düzeyi düşüklüğünün artmış diş çürüğü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (126). Rose ve arkadaşları çürüğe dirençli çocuklarda tükürük salgısında *Streptococcus mutans* karşı sIgA seviyesini çürüğe duyarlı olanlara nazaran yüksek saptamışlardır (127). Gregory RL, Takei T, Cogulu D, de Farias DG, Ranadheer E gibi araştırmacılar, farklı merkezlerden yaptıkları çalışmalarda tükürükteki yüksek sIgA düzeyinin, diş çürüğü oranını azalttığını bildirmişlerdir (80,128-130,132). Koga-Ito CY, Camling E, Shifa S, Chawda JG, Chopra M, Kirtaniya BC gibi araştırmacılar ise diş çürüğü ile tükürük sIgA arasında benzer bir ilişkiyi tespit edememişlerdir (94,71,111,133-136). Bizim çalışmamızda, talasemi majörlü hastalarda diş çürüğü sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla beraber, sIgA düzeylerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Ayrıca tükürük sIgA düzeyi ile diş çürüğü arasında yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Bu durum yaş ortalaması küçük olan hasta grubumuzda kronik transfüzyon ile sIgA sekrete eden tükürük bezlerinde etkilenmenin henüz başlamadığını göstermektedir. Çalışmamızda her ne kadar sIgA düzeyleri düşük olarak tespit edilmemiş olsa

bile bu hastalarda sIgA'nın fonksiyonlarının kaybı veya yetersizliği olup olmadığı gösterilememiştir. Diş şürüğünün önlenmesinde önemli bir etken olduğu düşünölen sIgA'nın patojen organizmalara karşı farklı subgruplarının varlığı ve fonksiyon kaybının tespiti için başka çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda farklı şelasyon tedavilerinin diş şürüğüne etkisi tedavi gruplarındaki hasta sayılarının istatistiksel açıdan çok farklı ve az olması (1'e karşı 13 hasta) nedeni ile karşılaştırılamamıştır.

Çalışma grubumuzdaki talasemi majörlü hastaların, gerek diş çürük sayıları ve immünglobulin düzeyleri, gerekse kemik mineral yoğunluğu literatürle benzerlik göstermektedir. Talasemi majörlü hastalarımızın hastanemizde Hematoloji & Onkoloji kliniği kurulmadan önce düzenli transfüzyon ve yeterli şelasyon tedavisi almamış olmaları nedeniyle hastalığa ve tedaviye bağlı komplikasyonlardan fazlaca etkilendiğini düşündürmektedir. Talasemi majörlü hastaların düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavilerini alabilecekleri uygun şartlarda ve bu konuda uzmanlaşmış multidisipliner yaklaşıım gösteren kliniklerde takibi çok önemlidir. Bu hastalarda oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve gerekli desteği vermek amacıyla, hastaların kalp, karaciğer, böbrek, tiroid, pankreas ve immünolojik fonksiyonların yanında ağız-diş sağlığı muayenelerinin düzenli olarak yapılması, yıllık kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile gerektiğinde mineral desteği sağlanması, hastalara ve yakınlarına genel ağız bakım ve hijyen eğitiminin verilmesi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmada beta talasemi majörlü hastalarda yapılmış olup 18 olgu değerlendirilmiştir.

1. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş (p:0,48) ve cinsiyet arasında farklılık yoktu (p:0,31).
2. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı boy kısalığı yoktu (p:0,07).
3. Hasta grubunda kardiyak EF ölçümlerinde 2 olguda EF düşük tespit edildi. Diğer tüm hastalarda EF değerleri normal sınırlar içinde idi.
4. Hasta grubunda diş çürüğü sayısı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı artmış tespit edildi (p:0,04).
5. Diş eti problemi, düzenli diş fırçalama alışkanlığı, ağızda kapanma problemi arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu; p değerleri sırasıyla (p:0,10), (p:0,09) ve (p:0,33) bulundu.
6. Hasta ve kontrol grubu arasında sIgA düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p:0,21). Böylece çalışmamızda, diş çürüğü oluşmasında talasemi majörlü olgularda sIgA düzeyinin etkisini gösteremedik.
7. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum IgA'da anlamlı artış saptandı ve sonuçların literatürle karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği görüldü. Diğer serum immunglobulin düzeylerinde (IgG, IgE, IgM) kontrol grubuna göre anlamlı artış yada azalma tespit edilmedi.
8. Hasta grubunda ferritin düzeyinin 1000 ng/ml'nin altında ve üzerindeki karşılaştırıldığında, EF % değerleri, z skoru, IgA, IgG, IgE düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu fakat IgM düzeyinde ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde olanlarda anlamlı artış tespit edildi (p:0,01) Bu sonuç, ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde olan hastaların daha fazla transfüzyon almış ve aynı zamanda daha fazla enfeksiyona maruz kalmaları sonucu gelişebileceğini düşündürmüştür.
9. Kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş hastaların büyük çoğunda (11 hastanın 10'unda), kemik dansitometresi ile z skoru düşük tespit edildi.
10. Splenektomi uygulanmış hastalarda IgG düzeylerinde splenektomi yapılmayanlara göre anlamlı artış tespit edildi.(p:0,01)
11. Diş çürüğünü etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde diş çürüğü ile serum immungloblinleri, ferritin, kemik mineral yoğunluğu ve tükürük sIgA arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Sonuç olarak:

Kronik transfüzyona bağımlı talasemi majör hastaların transfüzyon ve şelasyon tedavilerine bağı olarak komplikasyonlardan etkilenmesi kaçınılmazdır. Biz alışmamızda mukozal bariyerleri enfeksiyona karşı koruduğı düşünölen sIgA düzeyi ile diş üröğü arasında anlamlı ilşi tespit edemedik. Talasemi majörlü hastalarda diş üröğünün yüksekliğı, bu hastalarda kemik mineral yoğunluğunun hastalığa ve yapılan tedavilere bağı düşöklüğü yanında, aynı zamanda kötü ağız hijyeni, yanlış beslenme alışkanlıkları nedenleri ile oluşabileceğini düşöndürmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Karakaş Z, Talasemide Transfüzyon Tedavisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):50-7
2. Gürgey A, XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2010: 3-7 Kasım, Belek, Antalya
3. Lale D, İnsan Hemoglobın (Hb) Varyantları. KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi 2005;8(2):15-22
4. Mümüşoğlu S, Sayal B, Beksaç S, Talasemi ve Hemoglobınopatilerde Prenatal Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Talasemi Özel Sayısı 2010;3(1):40-3
5. Erer Del Castello B, Talasemide ve Orak Hücre Hastalığında Kök Hücre Nakli. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):102-11
6. Baytan B, Sağlam H, Erdol Ş, Beyazit AN, Ozgur T, Gunes AM. ve ark. Talasemi majorlu vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2008;6:58-65
7. Güler E, Patıroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M, Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 1999;34:4
8. Günçag D, Hemolitik Anemiler. Klinik Hematoloji. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 003; s: 87-152
9. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, ve ark. Talasemiler Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40
10. Behreman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson pediatri 17. baskı Türkçe çevirisi 2008. Editör:A.Teoman
11. Neyzi O, Eruğrul T, Pediatri 3. Baskı 2002
12. Luglie PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D, Oral Condition, Chemistry Of Saliva, And Salivary Levels Of Streptococcus Mutans İn Thalassemic Patients. Clin Oral Invest 2002;6:223–226
13. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB, Carrier Screening For Beta-Thalassaemia: A Review Of İnternational Practice. European Journal Of Human Genetics 2010;18:1077–1083
14. Yaprak I, Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Sted dergisi 2004;13(2):58

15. Canatan D, Dünyada Talasemi Ve Hemoglobopatileri Önleme Organizasyonu. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu
16. Başak AN, Talasemi Moleküler Genetiği. erişim: sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-416-01.pdf
17. Başak AN, Talasemi Moleküler Genetiği Temel Moleküler Hematoloji Kursu erişim: www.thd.org.tr/doc/kurs\_pdf/nazlibasak.pdf
18. Canatan D, Talasemi ve Hemoglobopatilerin Dünyada ve Türkiye’de Durumu. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):1-4
19. Karadoğan İ, Talasemide Transfüzyona Bağlı Gelişen İmmünohematolojik Sorunlar ve Çözümleri. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):58-69
20. Güler E, Davutoğlu M, Karabiber H, Çelik M, Ekerbiçer HÇ, Paksoy MF Kahramanmaraş İlinde Evlilik Öncesi HemoglobinoPATI Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2008;7:243-244
21. Dönbak L, İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları. KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi 2005;8:13-22
22. Clarke G. M, Higgins T. N, Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and ThalasseMIAs. Clinical Chemistry 2000;46:8 1284–1290
23. Karaman S, Apak H, Talasemi Minör Tanısındaki Zorluklar. Türk Ped Arş. 2009;44: 24-26
24. Douglas RH, Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from ThalasseMia. American Society of Hematology Education Program Book 2004;1:1-13
25. Grampurohit ND, Kadam SS, Thorat RM, ThalasseMia: A Review. International Journal of Pharma Research and Development 2010;2:101-108
26. Lanzkowsky P, Manuel of Pediatric Hematology and Onkology 4. Edition 2005
27. Ünal S, Alfa Talasemi Sendromları Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):18-22
28. Gülbay G, Yeşilada E, Aydoğdu İ, Özgen Ü, Otlu G. Malatya’da Beta-Talasemi Mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;16: 209-212
29. Galanello R, Origa R, Beta-thalasseMia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11
30. Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, Özcan Z. Ö, Talasemiler. Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40
31. Ünal Ş, Beta Talasemi Kliniği ve Tanısı. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):14-7



32. Apak H, Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 2001; 149-162
33. Qatanani M, Taher A, Koussa S, Naaman R, Fisher C, ve ark. Beta-thalassaemia intermedia in Lebanon Eur J Haematol. 2000;64(4):237-44
34. Canan V. Talasemi İntermedia İzlemi Ve Komplikasyonlarının Yönetimi. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu erişim: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/5utyobilimsel/9komplikasyon.pdf>
35. Bridges K.R, Pearson H.A, Anemias And Other Red Cell Disorders 2008
36. Aydınok Y. Talasemi Merkezlerinde Tanıya Yönelik Kullanılan Yöntemler. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu
37. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı Ve Tedavisinde Yenilikler. 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu erişim: [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/9\\_MSEK\\_12.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/9_MSEK_12.pdf)
38. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipler erişim: [www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-12.pdf](http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-12.pdf)
39. Aydınok Y, Talasemide Demir Yüğü Ve Şelasyon Talasemi Ve Hemoglobinopatiler. Erişim: [www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf](http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf)
40. Aydınok Y. Talasemide Demir Şelasyonu. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi erişim: [www.thd.org.tr/html/35thd/Yeşim%20AYDINOK.pdf](http://www.thd.org.tr/html/35thd/Yeşim%20AYDINOK.pdf)
41. Ağaoğlu L, Talasemide Yaşam. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):9-13
42. Işık P, Yaralı N, Bay, A, Özmen S, Tunç B Type-I Hypersensitivity Reaction Secondary to Deferasirox Intake Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2010;10:1
43. Güven Ş, Erdoğan M, Talasemi Majorda Demir şelasyon Sağıtımı Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:125-129
44. Gümrük F, Talasemi İntermedia erişim: [www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-27.pdf](http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-27.pdf)
45. Talasemi Major Erişim: [sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-416-09.pdf](http://sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-416-09.pdf)
46. Balcı Y.I, Demirlenk S,BalınS, Özerler Ö Talasemi Hastalarındaabdominal Ultrasonografi Bulguları Adü Tıp Fakültesi Dergisi 2009;10(1):7 – 10
47. Olgar Ş, Talasemide Kardiyak Komplikasyonlar ve Yönetimi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):80-4
48. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce1 NH, Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European Heart Journal 2001;22:2171–2179

49. Sangün Ö, Dündar B, Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yönetimi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):85-95
50. Fuchs GJ, Tienboon P, Khaled MA, Nimsakul S, Linpisarn S, Faruque ASG, Yutrabootr Y, Dewier M, Suskind RM, Nutritional Support And Growth İn Thalassaemia Major. Archives Of Disease İn Childhood 1997;76:509–512
51. Shamshirsaz AA, Bekheirnia R, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, ve ark. Metabolic And Endocrinologic Complications İn Beta-Thalassemia Major: A Multicenter Study İn Tehran. BMC Endocrine Disorders 2003;3:4 1472-6823
52. Tokgöz H, Çalışkan Ü, Talasemi Demir Regülasyonu, Metabolizması ve Demir Yükünün Tayini. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):70-5
53. Shah N, Mishra A, Chauhan D, Vora C, Shah N. R. Study on effectiveness of transfusion program in thalassemia major patients receiving multiple blood transfusions at a transfusion centre in Western India. Asian J Transfus Sci 2010; 4: 94–98
54. Özknaf F, Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Moleküler Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):35-9
55. Sheid R.C Woelfel'in Diş Anatomisi 7. baskı 2010 çeviri: İlgi S.
56. De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, Rubini G, Laforgia A, Schettini F. Oromaxillofacial changes in thalassemia major. Minerva Pediatr 1996;48:11-20
57. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis E, Vasakos S, Fatourou H, Lapatsanis P, Flow Rate And Chemistry Of Parotid Saliva Related To Dental Caries And Gingivitis İn Patients With Thalassaemia Major. Int J Pediatr Dent 1992 ;2(2):93-7
58. Saraçoğlu A, Kümbüloğlu Ö, Hatipoğlu H.A, User A, Diş Hekimliği Örencilerinde Sosyal Durum İle Çürük Ve Periodontal Sorun Görülme Sıklığı İlişkisi, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2007;10: 1
59. Edelstein BL. Evidence-based dental care for children and the age 1 dental visit, Pediatric Annuals 1998; 27:569-74
60. Pattussi MP, Marcenes W, Croucher R, Sheiman A. Social deprivation, income inequality, social cohesion and dental caries in Brazilian school children, Social Science Medicine 2001; 53:915-25

61. Sarvan S, Efe E, Okul Öncesi Yaş Grubundaki Çocuklara Verilen Ağız-Diş Sağlığı Konusunda Anlatsal ve Görsel Eğitimin Bilgi Düzeyine Etkisi, Çocuk Dergisi 2008;8(1):25-29
62. Caries Global Goals <http://www.mah.se/CAPP/Oral-Health-Promotion/Caries-Global-Goals/> (erisim tarihi:30.11.2011)
63. Özer S, Tunç E.Ş, Erken Çocukluk Çağı Çürükleri Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Dergisi 2009;19: 2 115-123
64. Kapdan A, Kuştarıcı A, Kapdan A, Buldur B, Arslan D, Sivas İlindeki Okul Öncesi Yaş Grubu Çocukların Diş Sağlığı Durumlarının Değerlendirilmesi Cumhuriyet Dental Journal 2010;13:2
65. Ayhan N, Diş Çürüklerinin İmmünolojisi. Türk Hij Den Biol Derg 2000;57:35 - 38
66. Altun C, Güven G, Başak F, Akbulut E, Altı-onbir yaş grubu çocukların ağız-diş sağlığı yönünden değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 114-118
67. Tezel A, Yaman S, Erzurum İli İlkokul 4. Ve 5. Sınıf Çocuklarının Ağız Ve Diş Sağlığı Konusundaki Bilgi Tutum Ve Davranış Düzeyinin Araştırılması erişim: e-dergi.atauni.edu.tr/index.php/HYD/article/download/14/3
68. Kılınç G, Günay T, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Ağız Diş Sağlığı Konusunda Bilgi Düzeyleri Deü Tıp Fakültesi Dergisi 2010;24:3 131-137
69. Hersek N, Özbek M, Yaşlıda Ağız Ve Diş Sağlığı erişim: [www.gebam.hacettepe.edu.tr/oneri/agiz\\_ve\\_dis\\_bakimi.pdf](http://www.gebam.hacettepe.edu.tr/oneri/agiz_ve_dis_bakimi.pdf) (erişim tarihi: 01,12,2011)
70. Ayrancı Ü, Bir Grup ilkokul Öğrencisinde Diş Çürüğü Saptama Araştırması STED Dergisi 2005;14:3
71. S Shifa, MS Muthu, D Amarlal, Prabhu V.R Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children 2008;26:4 158-161
72. Emekli N, Yarat A, Kadir T, Akbay T.T, Çorak A, Pişiriciler R ve ark. Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Kimyası 2008
73. Aktaş A, Giray B, Aktaş G, Tükürük (Salya); Özellikleri ve Görevleri Tanı Açısından Değeri. Klinik Bilimler Dergisi 2009;3(2):361-367
74. Beyar İ, anneden bebeğine aktarılan çürük oluşturuıcı bakterilerin bebeğin ağız sağlığına etkileri, GÜ Dişhek Fak. Der. 2003;20(1):57-63
75. Meşe A, Meşe S, Protetik Restorasyonların Oral Floraya Etkileri, Dicle Tıp Dergisi 2005;32(2):96-101

76. Güney S.V, Yeğin O, Mukozal Bağışıklama, Çocuk Enf Derg 2008; 2 (Özel Sayı 1): 31-5
77. Taubman MA, Smith DJ, Effects Of Local Immunization with Streptococcus mutans on Induction of Salivary Immunoglobulin A Antibody and Experimental Dental Caries in Rats Infection And Immunity 1974;9:6 1079-1091
78. Çalışkan D, Işık A, Yaşar F, Yıldırım N, Elhan A, Park Sağlık Ocağı Bölgesindeki Bir İlkokulda Diş Çürükleri Ve Etkili Faktörler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1999;52:2 77-82
79. İdil F, Bal K, İşcan M, Dinç İ, Sindirim Sistemi İmmünolojisi. Endoskopi Dergisi 1993;2:40-49
80. Gregory R.L, A El-Rahman A.M.A, Avery D.R, Effect of restorative treatment on mutans streptococci and IgA antibodies Pediatr Dent 1998;20:273-77
81. Önel P, Bölüm IV: Aminoasitler, peptidler ve proteinler. Onat T, Emerk K & Sözmen EY. Ğnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık; Ankara 2002:161
82. Leone CW, Oppenheim FG, Physical and Chemical Aspects of Saliva as Indicators of Risk for Dental Caries in Humans Journal of Dental Education 2001;65:1054-1062
83. Kızıler A.R, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A, Beta Talasemi Minörlü Hastalarda Eser Element ve Oksidatif Hasar İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2009;14(1): 28-32
84. Kıdır V, Balakan O, Süner A, Şit D, Ayyıldız O Multipl Atriyal Trombus Gelişen Splenektomili Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2005;2:15
85. Funga E.B, Kwiatkowskib J, Huangc J, Sawyerc A, Zemelb B.S, Vichinskya E, Characterization of low bone mass in young patients with thalassemia by DXA, pQCT and markers of bone turnover Bone. 2011;48(6):1305-12
86. Christoforidis A, Kazantzidou E, Tsatra I, Tsantali T, Koliakos G, Hatzipantelis E, ve arkadaşları Normal lumbar bone mineral density in optimally treated children and young adolescents with  $\beta$ -thalassaemia major HORMONES 2007;6(4):334-340
87. Karimi M, Ghiam A.F, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, Kashef S, Bone Mineral Density İn Beta-Thalassemia Major And Intermedia Indian Pediatrics 2007;44: 29-31
88. Pirinççioğlu A.G, Akpolat V, Köksal O, Haspolat K, Söker M, Bone mineral density in children with beta-thalassemia major in Diyarbakir Bone 2011;49: 819–823
89. Güçiz D.B, Gökalp S Türkiye’de Diş Çürüğü Durumu ve Tedavi Gereksinimi, 2004 Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2008;32:2 45-57
90. Taşveren S.K, Yeler D.Y, Sözen A, Taşveren S, 12 Yaş Grubu Çocukların Diş Fırçalama Sıklığı- Dmft İlişkisi Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak 2005;15:3 11-14

91. Ulusoy A.T, Pedodont\_De Güncel Koruyucu Yaklaşımlar Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Derg. 2010;3:28-37
92. Avcı B, Baysal S.U, Gökçay G, Çocuklarda Flor Kullanımının Yarar Ve Zararlarının Değerlendirilmesi Çocuk Dergisi 2009; 9(1):8-15
93. Marakoğlu K, Yıldırım S, Çivi S, Aile hekimliğinde çocukların ağız ve diş sağlığına yaklaşım SÜ Diş Hek Fak Derg 2007;16:61-66
94. Camling E, Köhler B Infection with the bacterium Streptococcus mutans and salivary IgA antibodies in mothers and their children Arch Oral Biol. 1987;32(11):817-23
95. Pat Mahachoklertwattana P, Pootrakul P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sriphrapadang A, Sirisriro R, Rajatanavin R, Association between bone mineral density and erythropoiesis in Thai children and adolescents with thalassemia syndromes Bone Miner Metab 2006;24:146–152
96. Demiryürek E.Ö, Göktürk H, Parlak E, Gönüloğlu N, Yücelkök A.Ç, Kök Kanal Tedavi İnsidansının Yaş, Cinsiyet, Diş Grupları, Eğitim Düzeyi, Sistemik Hastalıklar Ve Tedavi Nedenlerine Göre İncelenmesi SÜ Dişhek Fak Derg, 2010;19:115-120
97. Tantawy AA, El Kholly M, Moustafa T, Elsedfy HH, Bone mineral density and calcium metabolism in adolescents with beta-thalassemia major. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;6:1 132–5
98. Mısırlıoğlu E.D, Çakır B, Albayrak M, Evliyaoğlu O, Okul Çocuklarında Beslenme Bozuklukları: Boy Kısaldığı Obezite KÜ Tıp Fak Derg 2007; 9(1)
99. Gomber S, Dewan P Physical Growth Patterns and Dental Caries in Thalassemia Indian Pediatrics 2006;43:1064-1069
100. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth And Pubertal Development İn Transfusion-Dependent Children And Adolescents With Thalassaemia Major And Sickle Cell Disease: A Comparative Study. J Trop Pediatr 1999;45(1):23-30
101. Sayılı A, Ertem M, Ince EÜ, İleri T, Azık F, Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu İçin Bekleyen Talasemi Majör Hastalarında Etkin Transfüzyon Şelasyon Tedavisinin Demir Yükünü Azaltmaktaki Rolü Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2009;3:2
102. İkrım NN, Hassan K, Younas M, Amanat S, Ferritin Levels in Patients of Beta Thalassaemia Major. International Journal of Pathology 2004; 2(2):71-74

103. Balat A, Baysal M. K, Acar S, Gürses N, Uysal S, Küçüködük Ş, ve ark. Beta Talasemide Sol Ventrikül Boyut ve Sistolik Fonksiyonları. *Journal of Inonu University Medical Faculty* 1994; 1:1
104. Özbarlas N, Bilgiç A, Gümrük F, Atalay Ç, Talasemili Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi *Türk kardiyol dern Arş* 1993;21:85-89
105. Aypar E, Beta-Talasemi Majörlü Hastalarda Sol Ventrikül İşlevlerinin Ekokardiyografi/ Pulsed-Wave Doku Doppler Ve Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi. *Pediyatrik Kardiyoloji Uzmanlık Tezi Ankara* 2007
106. Zamboni G, Marradi P, Tagliaro F, Dorizzi R, Tatò L. Parathyroid hormone, calcitonin and vitamin D metabolites in beta-thalassaemia major. *Eur J Pediatr* 1986;145(1-2):133-6
107. Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, Varvagiannis K, Boutsikas G, Antonios Bilalis A, ve arkadaşları Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. *Reduction post-zoledronic acid administration haematol* 2009;94:5 725-728
108. Benigno V, Bertelloni S, Baroncelli GI, Bertacca L, Di Peri S, Cuccia L, Effects of thalassemia major on bone mineral density in late adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;2:337-42
109. Vogiatzi MG, Autio K.A, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ, Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:462-6
110. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P, The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(3):279-87
111. Koga-Ito CY, Martins CA, Balducci I, Jorge AO Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to Streptococcus mutans in saliva *Braz Oral Res.* 2004;18(4):350-5
112. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I, Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up *Calcif Tissue Int.* 1999;64(6):481-4

113. Guzeloglu-Kayisli Ö, Cetin Z , Keser İ , Ozturk Z , Tuncer T , Canatan D, Relationship between SP1 polymorphism and osteoporosis in  $\beta$  \_thalassemia major patients *Pediatrics International* 2008;50:474–476
114. Mehdizadeh M, Mehdizadeh M, Zamani G, Orodonal Complications in Patients with Major Beta-Thalassemia. *Dent Res J* 2008; 5(1):17-20
115. Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Soltantooyeh Z, Mohamadi M. Humoral immune system state in  $\beta$  thalassemia major *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona*. 2011;8(2):192-6.
116. Kiani-amin M , Daneshi M, Ayazi P, Mohammadian S, Rezaei N, Serum Immunoglobulin Levels in Splenectomized and Non-Splenectomized Patients with Major Beta-Thalassemia. *Iran J Pediatr* 2011;21:1 95-98
117. Nejad M.M, Jenabian N, ZadehM. A, Afshari N, Gingivitis And Salivary Immunoglobulins In Patients With Thalassemia Major *J Of Babol University Of Medic Science*. Spring 2002 ;4:2
118. Constantoulakis M., Trichopoulos D, Avgoustaki O, Economidou J, Serum immunoglobulin concentrations before and after splenectomy in patients with homozygous  $\beta$ -thalassaemia *Journal of Clinical Pathology* 1978;31:546-550
119. Balcı Y.I, Polat Y, Türk M, Balın S, Özler Ö, Atlıhan K Talasemi Majorlu Çocuklarda Splenektominin Bazı İmmünolojik Parametrelere Etkisi *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26: 108-110
120. Vergin C, Kutukculer N, Cetingul N, Nisli G, Caglayan S, Oztop S. Serum immunoglobulins, IgG subclasses, isohemagglutinins and complement-3 levels in patients with thalassemia major. *Indian J Pediatr* 1997;64:215-9
121. Khalifa AS, Fattah SA, Maged Z, Sabry F, Mohamed HA. Immunoglobulin levels, opsonic activity and phagocytic power in Egyptian thalassemic children. *Acta Haematol* 1983;69: 136-9
122. Scutellari PN, Orzincolo C, Andraghetti D, Gamberini MR Anomalies of the masticatory apparatus in beta-thalassemia. The present status after transfusion and iron-chelating therapy. *Radiol Med*. 1994;87(4):389-96
123. Garfunkel A, Kantzucker M, Gedalia I, Chevion M Iron concentration in teeth of patients with and without beta-thalassaemia major 1979;24:10-11 829–831
124. Çalışkan U; Tonguç M.Ö, Çiriş M, Balta N, Kirzioglu F.Y, Çaglayan G, ve arkadaşları The Investigation of Gingival Iron Accumulation in Thalassemia Major Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2011;33:2 98–102

125. Everhart DL, Klapper B, Carter jr. WH, Moss S Evaluation of Dental Caries Experience and Salivary IgA in Children Ages 3–7 1977;11:211–215
126. Brandtzaeg P. Synthesis and secretion of secretory immunoglobulins: with special reference to dental diseases J Dent Res. 1976;55:C102-14
127. Rose PT, Gregory RL, Gfell LE, Hughes CV IgA antibodies to Streptococcus mutans in caries-resistant and -susceptible children Pediatr Dent. 1994;16(4):272-5
128. Takei T, Aono W, Nagashima S, Yoshida T, Hashida T, Sobue S, Ooshima T. Change of salivary IgA secretion and caries development in irradiated rats J Dent Res. 1994;73(9):1503-8.
129. Çoğulu D, Sabah E, Kütükçüler N, Ozkinay F Evaluation of the relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome Arch Oral Biol. 2006;51(1):23-8
130. De Farias DG, Bezerra AC. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries Clin Oral Investig. 2003;7(3):154-7
131. Hattab FN, Hazza'a AM, Yassin OM, al-Rimawi HS. Caries Risk In Patients With Thalassaemia Major. Int Dent J. 2001;51(1):35-8
132. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA, The Relationship Between Salivary Iga Levels And Dental Caries In Children. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2011;29(2):106-12
133. Chawda JG, Chaduvula N, Patel HR, Jain SS, Lala AK. Salivary sIgA And Dental Caries Activity. Indian Pediatr. 2011;48(9):719-21
134. Chopra M, Jadhav S, Venugopalan A, Hegde V, Chopra A. Salivary Immunoglobulin A In Rheumatoid Arthritis (RA) With Focus On Dental Caries: A Cross-Sectional Study. Clin Rheumatol. 2012;31(2):247-50
135. Kirtaniya BC, Chawla HS, Tiwari A, Ganguly NK, Sachdev V. Natural prevalence of antibody titres to GTF of S. mutans in saliva in high and low caries active children. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2009;27(3):135-8
136. Bagherian A, Jafarzadeh A, Rezaeian M, Ahmadi S, Rezaity MT, Comparison of The Salivary Immunoglobulin Concentration Levels Between Children With Early Childhood Caries and Caries-Free Children. Iran J Immunol. 2008;5(4):217-21



T.C.  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
Tıp Fakültesi Akademik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu

**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU İZİN VE ONAY FORMU**

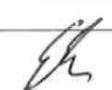
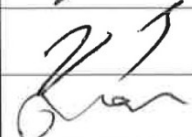

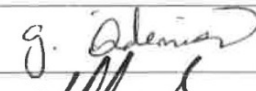

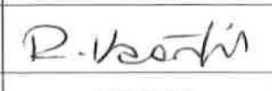
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Başlığı</b>	“Kronik Transfüzyon Yapılan Beta Talasemi Majörlü Hastalarda Serum IgA ve Tükürük sIgA Düzeylerinin Ağız ve Diş Sağlığına Etkisi ”
	<b>Sorumlu Araştırmacı</b>	Yrd. Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ
	<b>Protokol No</b>	06
	<b>Başvuru Tarihi</b>	04.01.2011

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Dili</b>
	<b>Başvuru Formu</b>	Türkçe
	<b>Literatür (2 Adet)</b>	
	<b>Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu</b>	Türkçe

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Oturum No: 2011/01 Karar No: 15 Tarih: 06/01/2011</b>
	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ'ın yukarıda belirtilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmanın Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Akademik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'nun usul ve ilkelerine uygun olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

**KOMİSYON BİLGİLERİ**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Tıp Fakültesi Akademik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi
----------------------	--

Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. M. Fatih KARAASLAN Başkan	Psikiyatri	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Doç. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Başkan Vekili	Genel Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç. Dr. Sefa RESİM Üye	Üroloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Üye	Göz Hastalıkları	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hasan UÇMAK Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ARAŞTIRMACI
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER Üye	Halk Sağlığı	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	AYRILDI
ŞERH(VARSA)					

\*Araştırma ile ilişki

\*\* Toplantıya Katılım