



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

**TALASEMİ MAJORLÜ ÇOCUKLARDA
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sema ARAYICI

Antalya, 2008



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

**TALASEMİ MAJORLÜ ÇOCUKLARDA
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sema ARAYICI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Volkan HAZAR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2008

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Akif Yeşilipek'e,

Çalışmamda büyük emeği olan sayın Prof. Dr. Sibel Özkaynak, Yard. Doç. Dr. Özgür Duman, Yard. Doç. Dr. Çıgıl Fettahođlu ve Psikolog Nurkan Eryılmaz'a,

Çalışmamda yardımlarından dolayı sayın Zeynep Öztürk, Pınar Kurt, Hayriye Başer ve Birsen Şay'a

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENELBİLGİLER	2
2.1 Tanım.....	2
2.2 Epidemiyoloji.....	2
2.3 Patofizyoloji.....	3
2.4 Sınıflandırma ve Klinik Özellikler.....	3
2.4.1 α Talasemiler.....	3
2.4.2 β Talasemiler.....	4
2.5 Talasemi Majorde Tedavi.....	6
2.6 Demir Birikimi ve Komplikasyonları.....	7
2.7 Talasemi Majorde Nörolojik Komplikasyonlar.....	7
2.8 Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller.....	10
2.8.1 P300.....	10
2.8.2 Uyumsuzluk Negativitesi (MMN).....	11
2.9 Talasemi Major ve Nöropsikoloji.....	11
3. OLGULAR ve YÖNTEM	13
3.1 P300 Ölçümü.....	13
3.2 Uyumsuzluk Negativitesi (MMN).....	14
3.3 Nöropsikolojik Değerlendirme.....	14
3.3.1 Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği.....	15
3.3.2 Çocuklar İçin Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği.....	15
3.3.3 Wechsler Çocuklar İçin Zeka Değerlendirme Ölçeği (WISC-R).....	15
3.3.4 Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi.....	18
3.4 Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler.....	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

BAEP	Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyeli
DFO	Desferrioksamin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EMG	Elektromyelografi
MMN	Uyumsuzluk Negativitesi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Negatif
NCV	Sinir İleti Hızı
P	Pozitif
RNA	Ribonükleik Asit
SEP	Somatosensoriyel Uyarılma Potansiyeli
WISC-R	Wechsler Çocuklar İçin Zeka Değerlendirme Ölçeği
VEP	Sinir İleti Hızı

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa No
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumları	20
Çizelge 4.2. Hasta grubunda hemoglobin ve ferritin düzeylerinin ortalamaları	21
Çizelge 4.3. Nöropsikiyatrik değerlendirme sonuçları	22
Çizelge 4.4. Nöropsikolojik değerlendirme sonuçları	23
Çizelge 4.5. Bender-Gestalt görsel motor algılama testi sonuçları	24
Çizelge 4.6. Bender-Gestalt testinde yaşa uygun hata yapan ve yapmayan hastaların değerlendirilmesi	26
Çizelge 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının P300 değerlendirmesi sonuçları	27
Çizelge 4.8. Hasta ve kontrol gruplarının MMN değerlendirmesi sonuçları	29

1. GİRİŞ

Talasemiler, hemoglobinin alt gruplarını oluşturan globin zincirlerinin yapımındaki bozukluklar sonucu oluşan, dünya üzerinde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (1). Çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından heterojenite gösterirken son yıllardaki göçler nedeniyle tüm dünyada önemli bir klinik durum haline gelmiştir.

Hemoglobin sentez bozukluklarının en ciddi formu olan, homozigot beta talasemi olarak da bilinen talasemi major inefektif eritropoez, periferik hemoliz ve ciddi anemi ile karakterizedir (2). Yoğun tedavilerle talasemi majorlül hastaların beklenen yaşam sürelerinin uzatılmasıyla birlikte yeni komplikasyonlar görülmeye başlanmıştır. Bu hastalarda sık kan transfüzyonu, hemoliz ve kronik anemi nedeniyle artmış gastrointestinal demir absorpsiyonuna bağlı demir birikimi parankimal organ zedelenmesi için risk oluşturmaktadır (3, 4). Demir birikimi başlıca; karaciğer, kalp, pankreas, over ve testisler, paratiroid ve tiroid bezi, kemik, akciğer gibi organların yanısıra santral ve periferik sinir sistemini de etkilemektedir (5-11). Demir birikimine bağlı sekeli önlemede kullanılan desferrioksaminin de nörolojik sistem üzerine birtakım yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda hipoksi ve tromboemboli gibi faktörlere bağlı olarak da nörolojik komplikasyonlar görülmektedir (12-15). Hastalığın kendisi ya da tedavisine bağlı yan etkilerin dışında ciddi kronik hastalığın neden olduğu transfüzyonlar nedeniyle düzenli okula gidememe, sık hastaneye yatış, hastalık ve tedavi sonucunda fiziksel ve sosyal kısıtlamalar psikososyal gelişimi etkilemekte ve kognitif disfonksiyona neden olmaktadır (16). Birçok vakada nörolojik zedelenme başlangıçta klinik yakınma ve bulgu vermemekte ancak nöropsikolojik ya da nörofizyolojik değerlendirme ile saptanabilmektedir (16). Buna karşın talasemi majorde kognitif disfonksiyon ile ilgili literatür bilgileri sınırlı olup kesin değildir.

Bu çalışmanın amacı talasemi majorlül hastalarda bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik değerlendirme yaparak kognitif fonksiyonları değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Talasemiler, hemoglobinin alt gruplarını oluşturan globin zincirlerinin yapımındaki bozukluklar sonucu meydana gelen, dünya üzerinde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (1). Hafif tipleri insanlarda en sık görülen genetik sorun olarak karşımıza çıkarken, ağır tipleri ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (17). İlk kez 1925'te Dr. Thomas B. Cooley tarafından tanımlanan bu hastalığa 1932'de Whipple ve Bradford tarafından talasemi ismi verilmiştir. En sık kalıtım şekli otozomal resesif kalıttır.

2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre tüm dünyada 270 milyon talasemi taşıyıcısı, bunların da 80 milyonunun beta talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (18). Yılda üçyüzbinden fazla hasta, birkaç milyon taşıyıcı çocuk dünyaya gelmektedir (19). Talasemi çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından heterojenite göstermektedir. Heterozigotların malaryanın ciddi formlarına karşı selektif direncinin olması nedeniyle beta talasemi sıklığı özellikle malaryanın sık görüldüğü Asya, Akdeniz ve Orta Doğu bölgelerinde artmıştır (20). Ancak son yıllardaki göçler nedeniyle tüm dünyada önemli bir klinik durum haline gelmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda beta talasemi taşıyıcı sıklığının % 2-3 arasında olduğu, bölgelere göre ise sıklığının % 0.6-13 arasında değiştiği saptanmıştır (21-24).

Gelişmekte olan ülkelerde beslenmenin iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolünün daha iyi olmasına bağlı azalan çocukluk çağı mortalite hızı nedeniyle etkilenmiş çocuk sayısı artmakta, gelişmiş ülkelerde ise doğum hızının azalması ve koruyucu programlar nedeniyle hasta sayısı azalmaktadır. Ayrıca son iki dekada hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, başarılı prenatal tanı ve destek bakımındaki gelişmeler ile morbidite azaltılarak yaşam süresinin uzatılması mümkün olmuştur (25).

2.3. Patofizyoloji

Normal hemoglobin üretimi için, iki globin zinciri ve hem kısmından oluşan dengeli hemoglobin tetramerlerinin oluşumu gereklidir. Embriyo, fetus ve erişkinde α veya β benzeri globin zincirleri sentezlenmektedir. α benzeri zincirlerin (zeta [ζ] ve alfa [α]) sentezi 16. kromozomun kısa kolunda, β benzeri zincirlerin (epsilon [ϵ], gama [γ], delta [δ] ve beta [β]) sentezi ise 11. kromozomun kısa kolunda bulunan gen tarafından kontrol edilir. Embriyonik dönemde $\zeta_2\epsilon_2$, fetal hayatta ise $\alpha_2\gamma_2$ (fetal hemoglobin) hakimdir. Doğumdan sonra fetal hemoglobin giderek azalırken erişkin tip olan $\alpha_2\beta_2$ (hemoglobin A₁) ve $\alpha_2\delta_2$ (hemoglobin A₂) sentezlenir (26). Normal erişkinde hemoglobinin % 96' sını HbA₁, % 2.5-3.5'ünü HbA₂ ve % 1'inden azını HbF oluşturmaktadır.

Talasemi, gen delesyonu veya mutasyonu sonucunda globin zincirleri sentezinin yokluğu veya azalması ile karakterizedir. Sonuçta normal hemoglobin sentezi azalır. Eşleşmemiş, normal yapımı devam eden globin zincirlerinin çökmesi eritrositlerin membran özelliklerini değiştirir ve intramedüller alanda erken yıkılmalarına neden olur. Sonuçta inefektif eritropoez meydana gelir ve derin anemi gelişir (27).

2.4. Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

Talasemiler hatalı üretilen globin zincirine göre sınıflandırılırlar. En sık görülen ve en önemli olanlar α ve β talasemilerdir. Daha az görülenler ise $\delta\beta$ talasemi ve $\gamma\delta\beta$ talasemilerdir. β talasemilerde artan α globin zincirlerinin, α talasemilerde artan β globin zincirlerine göre daha az stabil olmaları nedeniyle β talasemilerdeki eritrosit membran hasarlanması daha fazla olmakta, bu da hastalıkların şiddeti açısından klinik farklılıklara neden olmaktadır.

2.4.1. α Talasemiler

Normalde her ebeveynden iki tane olmak üzere toplam 4 α globin geni bulunmaktadır. α talaseminin fenotipik bulguları mevcut α genlerinin sayısı ile ilişkili olup, 4 ayrı gruba ayrılır:

- 1- Homozigot α talasemiler (Hemoglobin Barts Hidrops Fetalis): 4 α globin geninde de delesyon olması sonucu gelişir. Genelde intrauterin ya da erken neonatal dönemde ölümlü sonuçlanan ağır bir klinik durumdur.
- 2- Talasemi intermedia (Hemoglobin H Hastalığı): En önemli klinik formudur. 3 α globin geninde delesyon sonucu oluşur. Orta şiddette hemolitik anemi ile seyreder. Hastalarda splenomegali ve kolelitiyazis görülebilir. Enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda artmış hemoliz nedeniyle kan transfüzyonu gerekebilir.
- 3- α talasemi taşıyıcılığı (α talasemi-1): 2 α globin geninin delesyonu sonucu oluşan, hafif mikrositik anemi ile karakterize formdur. Transfüzyon gereksinimleri yoktur.
- 4- Sessiz taşıyıcı (α talasemi-2): Tek gen delesyonu olan bu kişilerde tüm hematolojik değerler normaldir.

2.4.2. β Talasemiler

β talasemiler β globin zincir sentezinin olmaması ya da az olmasına göre β^0 ya da β^+ talasemiler olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalığa neden olan 200'den fazla değişik mutasyon tanımlanmıştır (1). Bunların çoğu tek baz değişiklikleridir (28). Bu mutasyonlardan sorumlu 4 mekanizma mevcuttur (26):

- 1- Promotor bölgedeki DNA transkripsiyon mutasyonları
- 2- Bağlanma ve bölünme aşamalarında m-RNA modifikasyonuna neden olan mutasyonlar
- 3- Translasyon mutasyonları
- 4- Stabil olmayan globin sentezine neden olan mutasyonlar

β talasemiler 4 klinik sendroma ayrılır; sessiz taşıyıcı, talasemi trait, talasemi intermedia ve talasemi major (25, 29, 30).

β talasemi taşıyıcıları iki beta geninden yalnızca bir tanesinde beta talasemi geni taşımaktadırlar. Bu olgular genellikle asemptomatiktir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma görülür. Bazılarında anemi saptanabilir. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit

hemoglobin konsantrasyonu gibi eritrosit indekslerinde azalma, eritrosit sayısında artış meydana gelir. HbA₂'nin yüksek olmasıyla tanı konulur.

Talasemi intermedia moleküler ve klinik olarak geniş bir yelpaze içerir. Tip 1 ya da ağır formda hemoglobin düzeyleri 7-10 g/dl arasında değişmektedir. Bu hastalarda splenomegali, kemik değişiklikleri ve gelişme geriliği görülür. Extramedüller hematopoez belirgin olduğu için kan transfüzyonlarına ihtiyaç göstermektedirler. Tip 2 ya da hafif formda ise hemoglobin düzeyleri 8-10 g/dl arasındadır. Büyüme ve gelişme normaldir. Hafif düzeyde splenomegali ve kemik değişiklikleri görülür. Transfüzyon ihtiyacı göstermezler (25, 31, 32).

Cooley anemisi ya da homozigot β talasemi olarak da bilinen talasemi major yaşamın düzenli kan transfüzyonlarına bağlı olduğu, hemoglobin sentez bozukluklarının en ciddi formudur. Yetersiz β globin sentezine bağlı olarak azalan fetal hemoglobinin yerine normal erişkin hemoglobininin yapılamaması ile karakterizedir. Genellikle hayatın ilk altı ayı içinde anemi gelişir. Anemi patogenezinde normal hemoglobinin yapılamaması ile birlikte diğer bir faktör de hemolizdir. Bu hastalarda yetersiz β globin zincir sentezinin yanısıra normal olan α globin zincir yapımı göreceli olarak artmıştır. Serbest α zincirleri çözünmez kümeler oluşturarak eritrositler içerisinde çökerler. Bu inklüzyonlar hücre membranlarını zedeler, esnekliği azaltarak hemolize neden olurlar. Ayrıca eritroblastların da bu inklüzyonlar nedeniyle kemik iliği içerisinde parçalanması sonucu inefektif eritropoez meydana gelir. Fetal hayatta kan yapım yerleri olan karaciğer ve dalakta kan yapımı devam ederek karaciğer ve dalağın büyümesine neden olur (28). Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma ve target hücre görülür. Periferde normoblast sayısı artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde HbF % 20-100, HbA₂ % 2-7 ve HbA₁ % 0-80 arasındadır. Kemik iliği yaymasında eritroid/myeloid seri oranı 20/1'e eşit ya da daha fazladır (17). Uygun transfüzyon yapılmayan hastalarda derin anemi, büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kan üretiminin olduğu kemiklerde kemik iliği genişlemesine bağlı ilerleyici kemik değişiklikleri meydana gelir. Maksiller kemikte belirginleşme, burun kökünde basıklık ve frontal yassılaşıma talasemik yüz görünümüne neden olurken uzun kemiklerde incelme ve eklemlerde şekil bozuklukları görülür.

2.5. Talasemi Majorde Tedavi

Talasemi majorde tam kür sağlanan tek tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Transplantasyon yapılamayan hastalarda önerilen tedavi şekli ise transfüzyon tedavisidir. Transfüzyonun amacı anemiye önleyerek yeterli hemoglobin düzeyi ile inefektif eritropoezi baskılamaktır. İnefektif eritropoez baskılanarak buna bağlı oluşan anemi, ekstramedüller hematopoez, kemik değişiklikleri, artmış gastrointestinal demir emilimi, hepatosplenomegali, büyüme-gelişme geriliği gibi birincil komplikasyonlar önlenmektedir. Transfüzyona başlama kararı, klinik değerlendirme ve hemoglobin düzeyine göre yapılmalıdır. Tanı konduğu zaman hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altında ise hemen transfüzyona başlanmalıdır. Hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin üzerinde ancak anemi bulguları, kalp yetmezliği, büyüme geriliği, splenomegali, kemik iliği genişlemesi saptanması durumunda yine transfüzyona başlanmalıdır. Transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyini 9-10 g/dl, transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyini ise 13-13.5 g/dl tutacak şekilde 3-4 haftada bir transfüzyon önerilmektedir (27). Transfüzyon için taze eritrosit süspansiyonu tercih edilmeli, lökosit filtresi kullanılmalıdır.

Sık kan transfüzyonu ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması nedeniyle talasemi majorlü hastalarda demir birikimi ve buna bağlı parankimal organ hasarı meydana gelmektedir (33, 34). Şelasyon tedavisi ile demir birikimi azaltılarak yaşam kalitesi ve süresi arttırılmaktadır. Bu amaçla 1960'lı yıllardan beri desferrioksamın (DFO) kullanılmaktadır. DFO ile düzenli şelasyon tedavisi negatif demir dengesi oluşturmakta, doku demir deposunu azaltmakta, demire bağlı organ zedelenmesini geciktirmektedir. DFO intravenöz infüzyon ya da subkutan yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. 3 yaş altında büyüme geriliğine neden olması nedeniyle önerilmemektedir. DFO 3 yaşından sonra, serum ferritin 1000 µg/l'ye ulaşınca ya da yaklaşık 15-20 transfüzyondan sonra başlanır. Önerilen uygulama şekli haftada 5-6 gün subkutan infüzyon pompası ile 10-12 saat süreyle 30-40 mg/kg'dır. DFO' in etkinliğine karşın parenteral kullanımı nedeniyle hastalarda uyum problemi yaşanmaktadır. Bu amaçla son

yıllarda oral şelatörler geliştirilmiştir. Ancak oral şelatörlerin DFO ile kombine kullanımları sonucu daha iyi şelasyon sağladıkları bildirilmektedir.

Hastalığın seyrinde uygun transfüzyon tedavisine rağmen ekstramedüller hematopoez nedeniyle splenomegali ve hipersplenizm gelişmektedir. Yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı 200 ml/kg'ı aştığında splenektomi önerilmektedir. Splenektomi sonrası eritrosit ömrü uzamaktadır. Ancak uzun dönemde vasküler hastalık ve tromboz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (35). Ayrıca özellikle küçük çocuklarda sepsis riski göz önünde tutulmalıdır. Splenektomiden 4-6 hafta önce pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza aşılı ve sonrasında yaşam boyu penisilin proflaksisi önerilmektedir.

2.6. Demir Birikimi ve Komplikasyonları

Düzenli kan transfüzyonu ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması sonucu meydana gelen demir birikimi talasemi majorün en önemli komplikasyonudur (36). Parankimal organlarda biriken demir, organda zedelenmeye yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olur (33, 34, 37). Organ disfonksiyonu hemosiderozis derecesi ile ilişkilidir ve prognozu belirleyen temel faktördür (2,38). Demir birikimi nedeniyle oluşan sekel başlıca; hepatik fibrozis ve siroz, kardiomyopati, aritmi ve kalp yetmezliği, ciltte hiperpigmentasyon, diabetes mellitus, hipogonadizm, hipoparatiroidizm, hipotiroidizm gibi endokrinopatiler, büyüme geriliği, kemik değişiklikleri, pulmoner disfonksiyon ve nörolojik zedelenmeyi içermektedir (5-11). Düzenli kan transfüzyonu ve agresif şelasyon tedavisi demir birikimi ile ilişkili organ yetmezliğini geciktirme ve mortaliteyi azaltmada anlamlı derecede etkili olmasına karşın komplikasyonlar zaman içinde gelişmektedir. İyi tedavi edilmiş hastalarda bile ölümün en sık nedeni kalp yetmezliğidir (37).

2.7. Talasemi Majorde Nörolojik Komplikasyonlar

Talasemi majorde nörolojik zedelenme kronik anemiye bağlı hipoksi, kemik iliği genişlemesi, demir birikimi, DFO toksisitesi gibi faktörler nedeniyle

oluşmaktadır (12-15). Ayrıca hiperkoagülabilité ve vasküler endotelyal aktivasyona bağlı olarak gelişen vasküler hastalıklar da nörolojik hasara neden olmaktadır (3, 4, 33, 34, 39). Birçok vakada nörolojik zedelenme başlangıçta klinik belirti ve bulgu vermez, ancak nöropsikolojik ya da nörofizyolojik değerlendirme ile saptanabilir (16).

Talasemi majorlü hastalarda uzamış sinir hipoksisi aksonal sensorimotor nöropati ile sonuçlanmaktadır (16, 40). Uygun tedavi almayan hastalarda kronik anemi sonucu gelişen ekstramedüller hematopoez kranial ve periferik sinirlerin etrafında basıya neden olmaktadır. Buna bağlı olarak optik kanalda daralma sonucu optik sinire bası ve görme kaybı nadir bir komplikasyon olarak görülebilmektedir (32, 41). Benzer şekilde orta kulakta ekstramedüller hematopoez sonucu ilerleyici işitme kaybı gelişmektedir (16, 42). Ayrıca paravertebral kitle etkisi nedeniyle spinal kord ya da kauda equina kompresyonu da tanımlanmıştır (43-48). Bu hastalarda klinik seyir ve ciddiyeti hafif motor ve duyu semptomlarından kompleks paraplejiye kadar değişebilmekte, sfinkter fonksiyon bozukluğu ve impotans gelişebilmektedir. Kitle ve boyutunun saptanması için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılmaktadır (49). Tedavi ise halen tartışmalıdır. Tedavi yöntemleri hipertransfüzyon, radyoterapi, hidroksiüre kullanımı, laminektomi ile cerrahi dekompresyon ya da bunların değişik kombinasyonlarını içermektedir.

Kronik anemiye bağlı hipoksinin iskemik inme gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Hipoksi dışında splenektomi sonrası trombositoz, insülin bağımlı diabetes mellitus, östrojen-progestin tedavisi, atriyal fibrilasyon, oksidatif stres ve hemoliz, tromboembolik komplikasyonlara neden olan faktörler arasında gösterilmektedir (50-55). Ek olarak düşük protein C ve S düzeyi, artmış trombosit tüketimi, devam eden trombosit, monosit, granülosit ve endotelyal aktivasyon gibi hemostatik değişiklikler de hiperkoagülabilitéye neden olmaktadır (56-61). Tromboembolik olaylar genellikle 3. dekatta ve hastaların %1-4'ünde meydana gelmektedir (3, 4, 15, 62). Alta yatan faktör ne olursa olsun yavaş seyir göstermesi nedeniyle hastaların bu komplikasyonun gelişimi açısından izlenmesi önerilmektedir. Riskli hastaların tanısında MRI kullanışlı bir yöntemdir (16).

Demir birikiminin nöral yollar üzerine etkisi ilk olarak sensorinöral işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (63). Yeni nörofizyolojik yöntemlerin kullanılması demir birikiminin toksik etkisine bağlı subklinik nörolojik komplikasyonların saptanmasına olanak sağlamıştır (16). Son zamanlarda talasemi majorlü hastalarda MRI ile demirin korteks, pitüiter bez, putamen ve kaudat nükleus gibi beyin bölgelerinde varlığı gösterilmiştir (64-66). Literatür sınırlı olmakla birlikte beyinde demir birikimi kısmen de olsa bu hastalardaki kognitif fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulmaktadır (16). Ayrıca pankreasta demir birikimi sonucu gelişen glukoz metabolizmasında bozulma santral ve periferik sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlarla ilişkili önemli bir faktördür (14, 16).

Düzenli şelasyon tedavisi demir birikimine bağlı organ zedelenmesini geciktirerek yaşam kalitesini ve sağkalımı arttırmaktadır. Ancak DFO tedavisinin yararlarına karşın bazı yan etkileri de bulunmaktadır. DFO intravenöz uygulandığında akciğer, böbrek ve kemikler üzerine toksik etkisi bulunmakta, büyümeyi kötü yönde etkilemektedir (66-68). Subkutan uygulama ise özellikle işitsel ve görsel yolları içeren nörolojik anomaliler ile ilişkilidir (69-72). Nörotoksisite doz bağımlıdır ve birçok vakada geçici doz kesimi ya da doz ayarlaması ile geri dönebilmektedir (73). Bulgular subklinik olabilmekte ve sadece nörofizyolojik testlerle saptanabilmektedir (74, 75). DFO ayrıca periferik nöropatiyle de ilişkilidir (76, 77). Parestezi, myalji ve kas zayıflığı subklinik olmasına rağmen nörofizyolojik değerlendirme ile saptanabileceği bildirilmektedir (78, 79).

Talasemi majorlü hastalarda nörolojik sistemi etkileyen vitamin B₁₂ ve folik asit gibi birtakım vitamin eksiklikleri ya da demir şelasyon tedavisi ile ilişkili olarak fekal ve üriner atılımlarının artmasına bağlı çinko ve bakır gibi eser element eksiklikleri de bildirilmiştir (80).

Santral sinir sistemi, hastalığın kendisi ya da tedavisine bağlı yan etkilerin dışında ciddi kronik hastalığa bağlı olarak da etkilenmektedir. Transfüzyonlar nedeniyle düzenli okula gidememe, sık hastaneye yatış, hastalık ve tedavi sonucunda fiziksel ve sosyal kısıtlamalar psikososyal gelişimi etkilemekte ve kognitif disfonksiyona neden olmaktadır (16). Ancak talasemi majorlü

hastalardaki kognitif fonksiyon bozukluğu hakkındaki literatür bilgileri yeterli değildir.

2.8. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller

Olaya ilişkin endojen potansiyeller, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların elektrofizyolojik bir belirteci olup, spesifik bir sinyal ya da olaya ilişkin bilgiye yanıt olarak ortaya çıkan beynin elektriksel bir aktivitesidir. Dışardan verilen uyarılarla beyinde oluşan ayırt etme, sınıflandırma, karar verme ve hafıza amplitüdlerini ifade eder. Bilişsel işlev sırasında beynin fizyolojisini incelemeye olanak sağlarken, zamansal işlevi hakkında bilgi verir (81). Bu potansiyellerin elde edilebilmesi için kişinin uyarana dikkat etmesi ve/veya bir uyarın türünü diğer uyarın grubu içinden ayırt edebilmesi gerekmektedir.

Olaya ilişkin endojen potansiyeller uyarımdan sonra ortaya çıkan yanıtların zamanı ve kayıta pozitif (P) veya negatif (N) sapma göstermesine göre tanımlanır.

2.8.1. P300

P300 kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan olaya ilişkin endojen potansiyellerden biridir. İşitsel, görsel veya periferik duyuşal uyarın gibi çeşitli uyarınlarla zihinsel bir görev gerçekleştirilirken uyarımdan yaklaşık 300 msn (250-600 msn aralığında) sonra ortaya çıkan pozitif bir dalgadır. En çok kullanılan uyarın yöntemi sık gelen uyarınlar arasında gelen gelişigüzel, seyrek uyarınların ayırt edilmesini içeren şaşırtmalı uyarın düzeneğidir. P300'ün ortaya çıkmasında seyrek uyarınların niteliği, gelişigüzelliği ve seyrekliği önemlidir (82). Sık gelen uyarımla P300 ortaya çıkmaz. P300 bilişsel olarak karar verme, seçici dikkat, güdülenmiş çaba, uyarınların ayırt edilmesi, içeriğinin bellekteki izlerle karşılaştırılması ve sınıflandırılması gibi bilgi işleme sürecini yansıtır (83, 84). Yanıttan önce gereken işleme zamanının indeksidir. Algılanan bilginin işlenmesindeki kalite, dikkatin toplanması, fark etme ve hafıza fonksiyonları, motivasyon, konsantrasyon, ayırt edebilme, öğrenme, yargılama, sentez edebilme,

alışkanlık, bilinçli ve akılcı bir şekilde uyarının beklenmesi gibi parametrelerle ilişkilidir.

Ölçüm sırasında sık tekrarlayan uyarının arasına seyrek ve düzensiz olarak yerleştirilmiş farklı bir uyarının seçilmesi istenmektedir. Hastadan seyrek uyarı sayması ya da seyrek uyarı geldiğinde düğmeye basması istenir. Bu sırada negatif yönde N1, pozitif yönde P2, negatif yönde N2 ve pozitif yönde P300 potansiyeli oluşur (85). P300 dalga latansı için geçen zaman beynin uyarı tanıma ve sınıflandırması için ihtiyacı olan süreyi, amplitüdünün ölçülmesi ise beynin karar verme yetisini değerlendirmede yol göstericidir (86).

2.8.2. Uyumsuzluk Negativitesi (MMN)

Uyumsuzluk negativitesi (MMN) olaya ilişkin potansiyel bileşenidir ve otomatik dikkat ile ilişkilidir. N200'ün bir komponenti olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık 130 msn'den başlayıp 250-300 msn'de son bulan negatif bir dalgadır. MMN tekrarlayan işitsel uyarıların arasına ayırt edilebilen farklı bir uyarının yerleştirilmesi ile elde edilen ve bu uyarılara karşı oluşan beynin elektriksel bir cevabıdır. Duyusal analizin otomatik şeklidir (87, 88).

MMN işitsel bellekle yakından ilişkilidir. Oluşması için uyarı değişimi olmalıdır. MMN cevabını standart uyarı değil frekans, şiddet ya da süre bakımından standart uyarıdan farklı bir uyarı oluşturabilir. Ölçüm sırasında hastanın dikkatini vermesi şart değildir, hasta başka şeylerle ilgilenebilir. Dikkat gerektirmez, komada ve uykuda bile ölçülebilir (89, 90).

2.9. Talasemi Major ve Nöropsikoloji

Talasemi majorlül hastalarda gerek hastalığın kendisi ya da tedavisine bağlı komplikasyonlar gerekse kronik hastalık nedeniyle ortaya çıkan fiziksel ve sosyal kısıtlamalar bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik sorunlara yol açmaktadır. Kognitif fonksiyonların nöropsikolojik değerlendirilmesi psikometrik testlerle standardize edilmiştir. Bununla birlikte talasemi majorlül hastalarda nöropsikolojik değerlendirme ile ilgili literatür bilgileri oldukça kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda

talasemi majorlü hastalar kognitif fonksiyonlar ve zeka düzeyleri açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre aralarında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (2, 79).

3. OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen yaşları 7-15 yaş arasında değişen, düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi almakta olan, fokal nörolojik yakınma, inme ya da epilepsi öyküsü bulunmayan, işitme testleri normal olan 11 kız ve 9 erkek olmak üzere toplam 20 talasemi majorlü hasta dahil edildi. Kontrol grubunu oluşturmak üzere ise yaşları, cinsiyetleri ve sosyokültürel düzeyleri hasta grubuyla uyumlu 21 sağlam çocuk dahil edildi. Araştırmaya dahil edilmeden önce tüm çocuklar ile anne ve babaları bilgilendirilerek onayları alındı. Tüm hastaların son üç aydaki hemogloblin değerlerinin ve son bir yıldaki ferritin değerlerinin ortalaması kaydedildi. Ayrıca kognitif fonksiyonları etkilemesi nedeniyle hipotiroidi ve vitamin B12 eksikliğini dışlamak için tiroid fonksiyonları ve vitamin B12 düzeyleri değerlendirildi.

3.1. P300 Ölçümü

P300 ölçümü için Nihon Kohden Neuropack 8 uyarılmış potansiyel ve elektromyografi (EMG) cihazı kullanıldı. Ölçüm gürültüsüz bir ortamda, oturur pozisyonda yapıldı. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasında, amplifikasyon 50 μ V/birim, analiz zamanı 100 ms uyarandan önce olmak üzere toplam 1 saniye olarak uygulandı. Uyarın olarak iki saniyede bir düzenli olarak her iki kulağa aynı anda verilen standart bir “işitsel odd ball paradigması” (ekzantrik uyarın dizisi) kullanıldı. Standart uyarın olarak 90 dBHL şiddetindeki, %80 sıklıkla yinelenen kalın (1 kHz) tondaki sesler, hedef uyarın olarak da standart uyarınlar arasına düzensiz olarak yerleştirilen 90 dBHL şiddetinde ve %20 sıklıkta yineleyen ince (2 kHz) tondaki sesler kullanıldı. Hastadan bu sesleri ayırt ederek hedef uyarını duyduğunda düğmeye basması istendi. Otuz trasenin ortalaması alınarak kayıtlama sonlandırıldı. Hem latans hem de amplitüdü değerlendirilmek için Cz noktası aktif kayıtlama noktası olarak alındı. Elde edilen trasede P300 latansı ve amplitüdü belirlendi.

N100; uyarıdan 50 ile 150 ms sonra oluşan en negatif dalga olarak belirlendi. P200; 120 ile 250 ms arasında oluşan en pozitif dalga, N200; P300'den önce 150 ile 320 ms arasında oluşan en negatif değer, P300 ise 260 ile 600 ms arasında oluşan en pozitif zirve değer olarak belirlendi. Gruplar arasında N100, P200, N200 ve P300'ün zirve latansları ve ayrıca P300 dalgasının amplitüdü karşılaştırıldı.

3.2. Uyumsuzluk Negativitesi (MMN)

MMN kayıtları için Nihon Kohden Neuropack 8 uyarılmış potansiyel ve EMG cihazı kullanıldı. Ölçüm gürültüsüz bir ortamda, oturur pozisyonda yapıldı. Fz ve Cz elektrotları ile alınan potansiyeller 0,1 sn/div zaman tabanıyla ve 5 μ V/div amplifikasyonla kayıtlandı. Kayıtlama sırasında yüksek frekans filtresi 50 Hz, düşük frekans filtresi 0,1 Hz ve sensitivite 50 μ V/div olarak belirlendi. Her iki kulaktan birden verilen sesli uyarılardan birincisi uyarıların %80'ini oluşturan 1000 Hz (standart uyarı), ikincisi ise uyarıların %20'sini oluşturan 900 Hz (aykırı uyarı) tonda olarak ve rastgele verildi. Uyarı yükselme zamanı 10 ms, stimulus plato zamanı 100 ms idi. Hastalara uyarılara dikkat etmeksizin istediklerini düşünebilecekleri söylendi.

Traseler ayrı ayrı kayıtlandıktan sonra aykırı uyarı ile elde edilen traseden standart uyarı ile elde edilen trase çıkarılarak fark trasesi elde edildi. MMN'nin amplitüdü, başlangıç ve pik latansı ile süresi hesaplandı.

3.3. Nöropsikolojik Değerlendirme

Depresyon ve kaygı gibi problemlerin nörokognitif performansı etkilemesi nedeniyle çalışmaya katılan tüm olgular bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirilerek ruhsal durum muayenesi yapıldı. Depresyon ve anksiyete derecesini ölçmek için değerlendirme ölçekleri uygulandı.

3.3.1. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği

Çocuklar için depresyon ölçeği, Kovasc tarafından geliştirilen, çocukluk depresyonunu araştırmada kullanılan, 6-17 yaş arasındaki çocukların kendini değerlendirme ölçeğidir. Her maddesinde üç değişik seçeneği olan 27 maddeden oluşmaktadır. Çocuktan son iki hafta içinde kendisini en uygun olarak tanımlayan cümleyi seçmesi istenir. Her madde belirtinin şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan alır. Kesim noktası 19 olarak verilmektedir. Ülkemizde geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (91).

3.3.2. Çocuklar İçin Durumluluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği

Durumluk ve sürekli kaygıyı ölçmek için geliştirilmiş kendini değerlendirme ölçeğidir. 6-17 yaş arasındaki çocuklara uygulanır. Durumluluk kaygı ölçeği, çocukların belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler. Süreklilik kaygı ölçeği ise çocuğun içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak genellikle kendini nasıl hissettiğini belirler. Her boyut için 20 madde içerir. Her maddede bir kaygı belirtisi için 1, 2 veya 3 puan alınabilen üç seçenekten biri işaretlenir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (92).

3.3.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Değerlendirme Ölçeği

(WISC-R)

Wechsler tarafından 1974 yılında geliştirilmiş olan çocuklar için zeka ölçeğinin Türk çocukları üzerinde standardizasyonu 1982 yılında Savaşır ve Şahin tarafından gerçekleştirilmiştir (93).

WISC-R 5-16 yaşlar arasındaki çocukların zeka düzeyini saptamak amacıyla uygulanmaktadır. Sözel ve performans becerilerini inceleyen 12 alt testten oluşmuştur:

A- Sözel

1. Genel bilgi: Kolaydan zora doğru sıralanmış, kişinin yaşadığı kültürde öğrenebileceği bilgileri kapsayan otuz soruluk bir alt testtir. Öğrenme yoluyla kazanılan genel kültür dağarcığı ile dili kullanma ve konuşma becerisini ölçmektedir.

2. Benzerlikler: Kavramsal ve mantıksal yargılama, kategorize etme becerilerini gösteren, soyutlama yeteneğini ölçen, somut kavramlardan soyut kavramlara doğru giden ve iki kavramın ne yönde benzeştiğini soran 18 sorudan oluşmaktadır.

3. Aritmetik: Temel aritmetik bilgisi, soyut sayı kavramları üzerinde akıl yürütebilme becerisi, sözel bellek kullanımı, dikkatini yoğunlaştırma ve çeldiricilerden kurtulabilme becerilerini ölçen, akıldan çözülmesi istenen 18 sorudan oluşmaktadır. Zaman sınırı vardır.

4. Sözcük dağarcığı: Sözel yetenekler, kelime bilgisi ve dil gelişimini değerlendirmektedir.

5. Yargılama: Kişinin pratik bilgi, sosyal yargılama, bilgilerini organize etme, sosyal yaşama uyum becerilerini ölçen 17 sorudan oluşmaktadır. Her soru çocuğa yavaş yavaş okunmakta ve çocuktan düşünerek yanıtlaması istenmektedir.

6. Sayı dizisi: Kısa süreli belleğin kapasitesi ve bellekte anında çevirme becerisini ölçen ikiden yediye kadar olan sayıların söylendikten sonra, birinci bölümde düzden, ikinci bölümde tersten tekrarlanmasını gerektiren iki aşamalı bir alt testtir.

B- Performans

1. Resim tamamlama: Çevresel uyarıcıların algılanma kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilgi düzeyini, görsel uyanıklığın ve belleğin gücünü ölçmek için kullanılan 26 resimden oluşmuş bir alt testtir. Önemli kısımları eksik bırakılmış resimlerin eksiklerinin bulunması istenmektedir. Zaman sınırı vardır.

2. Resim düzenleme: Neden sonuç ilişkilerini kavrayabilme, sentez yapma yeteneği, sosyal süreçleri tahmin ve planlama gücü, ve espri yeteneğini ölçen bu alt test toplam 12 maddeden oluşmaktadır. Her madde için çocuğa

karışık bir düzende bir seri resim gösterilmekte ve resimleri bir öykü oluşturacak şekilde düzenlemesi istenmektedir. Zaman sınırı vardır.

3. Küplerle desen: İkişer yüzleri beyaz, kırmızı ve kırmızı-beyaz boyanmış küplerle, denekten önlerine konan desenin aynısını o madde için gereken sürede yapması istenen bir alt testtir. On bir maddeden oluşmaktadır. Performans hızı, görsel algı-motor koordinasyon yeteneği, sözel olmayan yargılama yeteneği, analitik düşünme yeteneği, üç boyutlu düşünebilme ve rotasyon yeteneği, algısal örgütleme kapasitesini ölçmektedir.

4. Parça birleştirme: Bu testte parçalara ayrılmış şekillerin birleştirilmesi istenir. Dört maddeden oluşur. Parçadan bütüne gidebilme yeteneği, algısal örgütleme kapasitesi, algı hızı, deneme yanılma yöntemini kullanma becerisi, üç boyutlu düşünebilme, iç görü ve sezgi gücünü ölçmeyi hedefleyen bir alt testtir. Zaman sınırı vardır.

5. Şifre: Anahtar örnekte gösterilen sayı ya da şekillerin altında bulunan işaretlerin alt sırada uygulanmasını içeren bir alt testtir. Bu alt test yeni bir görevi öğrenebilme kapasitesi, görsel algı motor koordinasyon, dikkati toplama ve sebat gösterme yeteneğini ölçmektedir. Zaman sınırı vardır.

6. Labirentler: Sayı dizisi ve labirentler alt testleri yardımcı ek testlerdir. Kısa süreli bellek, dikkat, konsantrasyon, muhakeme, organizasyon yeteneği gibi farklı zihinsel süreçler hakkında bilgi vermektedir. Zaman sınırı vardır.

Bu test çalışmaya alınan çocuklara bu konuda deneyimli bir psikolog tarafından uygulanmıştır. Hastanın alt testten aldığı puan, o alt testin her maddesinden alınan puanların toplanması ile bulunmakta ve elde edilen ham puanlar tablolar yardımıyla çocuğun takvim yaşına uygun standart puana çevrilmektedir. Sözel bölüm alt testlerinden elde edilen ham puanlarla sözel zeka puanı, performans bölümü alt testlerinden elde edilen ham puanlarla performans zeka puanı elde edilmektedir. Sözel ve performans zeka puanlarının toplanmasıyla toplam zeka puanı bulunmaktadır (94).

3.3.4. Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi

Bender-Gestalt görsel motor algılama testi, 1938 yılında Lauretta Bender tarafından geliştirilmiştir. Organik beyin hasarını taramak amacıyla kullanılan bir test olmanın yanı sıra, görsel motor gelişim ve bununla ilişkili bellek, zaman ve yer kavramını, organizasyon ve temsil yeteneğini değerlendirmek amaçlarıyla da kullanılmaktadır. Türk çocukları üzerinde standardizasyonu yapılmıştır (95).

Test 9 geometrik şekilden oluşmaktadır. Bu şekiller çocuğa tek tek gösterilerek aynen çizmesi istenmektedir. Bu araştırmada Koppitz'in Bender gelişimsel puanlama sistemi kullanılarak sonuçlar değerlendirilmektedir. Bu sistem 30 hata türünü ifade etmektedir. Her şekildeki hata, "yok" veya "var" olarak değerlendirilmektedir (96). Testte yapılabilecek hatalar:

1. Şekilde bozulma
2. Şeklin döndürülmesi
3. Durduramama
4. Birleştirme hataları,

olarak gruplandırılmıştır. Bu hata türlerinden alınan toplam puan "toplam hata puanını" verir ve gelişim düzeylerine göre belirlenmiş puanlardan yararlanarak yaşa uygun olup olmadığı saptanabilir.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Çalışma ve kontrol grubunun verileri bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistik işlemleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 15.0 sürümü (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edildi. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilip normal dağılıma uygun olup olmadıkları belirlendi. Normal dağılıma uyanlar için parametrik testler (Eşleştirilmiş T-testi), normal dağılıma uymayanlar için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi) kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmelerde "Pearson Chi-Square testi" kullanıldı. Değişkenler arası korelasyon değerlendirmesinde ise normal dağılım

için "Pearson Korelasyon testi", normal dağılıma uymayanlar için "Spearsman Korelasyon testi" kullanıldı.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen talasemi majorlü 20 olgu ile 21 kontrol olgusunun verileri değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$) (Çizelge 4.1). Anne eğitim süresi hasta grubunda ortalama $5,7\pm3,6$ yıl, kontrol grubunda $8,86\pm3,65$ yıl; baba eğitim süresi ise hasta grubunda ortalama $7,8\pm3,07$ yıl, kontrol grubunda $11,29\pm4,22$ yıl olarak saptandı. İstatistiksel olarak bakıldığında, anne ve baba eğitim süreleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $t = -2,79$, $p = 0,008$; $t = -3,01$, $p = 0,004$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumları

	Hasta (n=20)	Kontrol (n=21)	p
Yaş (yıl)	9,22±2,42	9,46±1,43	a.d
Cinsiyet			
Kız	11	9	a.d
Erkek	11	10	a.d
Eğitim (yıl)			
Denek	3,45±2,16	3,52±1,47	a.d
Anne	5,7±3,6	8,86±3,65	0,008
Baba	7,8±3,07	11,29±4,22	0,004

a.d: anlamlı değil ($p>0,05$)

Hasta grubunun son üç aylık hemoglobin değerleri ortalaması $9,03\pm0,81$ g/dl, son bir yıllık ferritin değerlerinin ortalaması ise $2932,9\pm2606,26$ ng/ml saptandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hasta grubunda hemogloblin ve ferritin düzeylerinin ortalamaları

	ortalama	SD	min	max
Ferritin (ng/ml)	2932,9	2606,26	740	12060
Hemogloblin (g/dl)	9,03	0,81	6,7	10,2

Hastaların kognitif fonksiyonlarını etkilemesi nedeniyle hipotiroidi ve vitamin B12 eksikliğini dışlamak amacıyla bakılan tiroid fonksiyon testleri ve vitamin B12 değerleri normal düzeylerde saptandı.

Çocuklarda depresyon ve kaygı gibi problemlerin nörokognitif performansı etkileyebilmesi nedeniyle çalışmaya katılan tüm olgular bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirilerek ruhsal durum muayenesi yapıldı. Muayene sonucunda hiçbir olguda depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanısı konulmadı. Ayrıca deneklere depresyon ve anksiyete derecesini ölçmek için "Çocuklar için depresyon ölçeği" ile "Çocuklar için durumluluk ve süreklilik kaygı ölçeği" uygulandı. Sadece hasta grubundaki iki olguya henüz okuma yazma bilmediği için bu testler uygulanamadı. Çocuklar için depresyon ölçeğinde, hasta grubunda ortalama değer $8,94 \pm 5,45$, kontrol grubunda $7,35 \pm 4,45$ saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($t = 0,99$, $p > 0,05$). Çocuklar için durumluluk kaygı ölçeğinde hasta grubunda ortalama değer $27,39 \pm 4,78$, kontrol grubunda ise $28,86 \pm 4,22$ saptandı. Çocuklar için süreklilik kaygı ölçeğinde ise hasta grubunda ortalama değer $34,06 \pm 6,63$, kontrol grubunda $33,05 \pm 6,69$ olarak bulundu. İki grup arasında kaygı ölçekleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $t = -1,02$, $p > 0,05$; $t = 0,47$, $p > 0,05$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Nöropsikiyatrik değerlendirme sonuçları

	Hasta (n=18)	Kontrol (n=21)	p
Depresyon ölçeği	8,94±5,45	7,35±4,45	a.d
Durumluluk kaygı ölçeği	27,39±4,78	28,86±4,22	a.d
Süreklilik kaygı ölçeği	34,06±6,63	33,05±6,69	a.d

a.d: anlamlı değil ($p>0,05$)

Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikolojik değerlendirmelerinde "Wechsler çocuklar için zeka değerlendirme ölçeği (WISC-R)" ve "Bender-Gestalt görsel motor algı testi" uygulandı. WISC-R'de sözel bölümde hasta grubunda ortalama değer 90,7±13,01, kontrol grubunda 102,29±14,83 bulundu. Sözel bölüm alt grup değerlendirmelerinde ise hasta grubunda; genel bilgi 7,1±2,86, benzerlikler 9,9±2,65, aritmetik 8±2,94, yargılama 8,95±1,88 ve sayı dizisi 8,7±2,54 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise genel bilgi 9,86±2,67, benzerlikler 11,43±3,36, aritmetik 9,71±2,85, yargılama 10,19±1,94 ve sayı dizisi 10,33±2,67 bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında sözel bölüm puanı, genel bilgi ve yargılama alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $t = -2,65$, $p = 0,011$; $t = -2,66$, $p = 0,008$; $t = -2,08$, $p = 0,044$). Performans bölümünde hasta grubunda ortalama değer 94,25±15,56, kontrol grubunda 104,71±14,87 olarak saptandı. Testin alt grup değerlendirmelerinde ise hasta grubunda resim tamamlama 8,65±2,87, resim düzenleme 9,3±2,13, küplerle desen 9,15±2,11, şifre 9,35±2,72 ve labirent 9,85±3,25 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise resim tamamlama 10,19±2,66, resim düzenleme 9,86±2,54, küplerle desen 11,05±2,58, şifre 10,71±2,95 ve labirent 11,62±3,07 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan performans bölüm puanı ve alt gruplarda küplerle desen açısından anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $t = -2,2$, $p = 0,034$; $t = -2,57$, $p = 0,014$). Toplam zeka puanı ise hasta grubunda 91,85±14,04, kontrol grubunda 103,43±15,39 olarak bulundu. İki grup arasında toplam zeka puanı

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($t= -2,51$, $p= 0,016$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Nöropsikolojik değerlendirme sonuçları

WISC-R	Hasta (n=20)	Kontrol (n=21)	p
Genel bilgi	7,1±2,86	9,86±2,67	0,008
Benzerlikler	9,9±2,65	11,43±3,36	a.d
Aritmetik	8±2,94	9,71±2,85	a.d
Yargılama	8,95±1,88	10,19±1,94	0,044
Sayı dizisi	8,7±2,54	10,33±2,67	a.d
Sözel	90,7±13,01	102,29±14,83	0,011
Resim tamamlama	8,65±2,87	10,19±2,66	a.d
Resim düzenleme	9,3±2,13	9,86±2,54	a.d
Küplerle desen	9,15±2,11	11,05±2,58	0,014
Şifre	9,35±2,72	10,71±2,95	a.d
Labirent	9,85±3,25	11,62±3,07	a.d
Performans	94,25±15,56	104,71±14,87	0,034
Total	91,85±14,04	103,43±15,39	0,016

a.d: anlamlı değil ($p>0,05$)

Bender-Gestalt görsel motor algı testinde hasta grubunda 10 kişinin (% 50) yaşıyla uyumlu olmayan hata yaptığı, kontrol grubunda ise 4 kişinin (% 19) yaş ile uyumlu olmayan hata yaptığı tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($\chi^2= 4,36$, $p= 0,037$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Bender-Gestalt görsel motor algı testi sonuçları

	Yaşa uygun hata (%)	Yaşa uygun olmayan hata (%)
Hasta (n=20)	10 (% 50)	10 (%50)
Kontrol (n=21)	17 (%81)	4 (%19)
p	<0,05	<0,05

Bender-Gestalt görsel motor algı testi sonucunda hasta grubundaki hata yapan ve yapmayan olgular kendi aralarında zeka puanları açısından değerlendirildiğinde, performans ve total zeka puanı açısından aralarında anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $t= 4,79$, $p= 0,00$; $t= 3,33$ $p= 0,04$). P300 ölçümlerinde ise her iki grup arasında fark saptanmazken MMN testinde hata yapan hastalarda Fz bitiş değeri ve süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla $t= -2,31$, $p= 0,033$; $t= -2,31$, $p= 0,033$) (Çizelge 4.6).

Zeka puanı ortalamaları ve Bender-Gestalt görsel motor algı testi sonuçları ile hastaların ortalama hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubuna yapılan elektrofizyolojik testlerde Fz ve Cz elektrotlarından kayıt alındı. Her iki gruptan birer hastada kooperasyon sağlanamadığı için P300 değerlendirmesi yapılamadı. P300 Fz latansı hasta grubunda ortalama $352,11\pm32,42$ (min: 297, max: 440), kontrol grubunda ise $350,7\pm50,08$ (min: 269, max: 483) saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t= 0,1$, $p>0,05$). Hasta grubunda ortalama N100 Fz latansı $146,89\pm29,88$ (min: 105, max:215), P200 Fz latansı $194,21\pm23,9$ (min: 164, max: 254), N200 Fz latansı $264,79\pm23,34$ (min: 227, max: 302); kontrol grubunda ise ortalama N100 Fz latansı $123,05\pm30,56$ (min: 88, max: 213), P200 Fz latansı $171,35\pm32,11$ (min: 120, max: 270), N200 Fz latansı $238,5\pm34,49$ (min: 158, max: 309) bulundu. İki grup arasındaki Fz N100, P200 ve N200 latansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $t= 2,46$, $p=$

0,019; $t = 2,51$, $p = 0,017$; $t = 2,77$, $p = 0,009$). P300 Cz latansı hasta grubunda $351,11 \pm 27,97$ (min: 305, max: 408), kontrol grubunda $353,8 \pm 54,2$ (min: 290, max: 493) bulundu. İki grup arasında P300 Cz latansı açısından anlamlı fark saptanmadı ($z = -0,79$, $p > 0,05$). Hasta grubunda ortalama N100 Cz latansı $139,05 \pm 29,24$ (min: 86, max: 189), P200 Cz latansı $178,74 \pm 26,17$ (min: 129, max: 226), N200 Cz latansı $243,79 \pm 19,92$ (min: 218, max: 280), kontrol grubunda ortalama N100 Cz latansı $113,3 \pm 29,8$ (min: 88, max: 223), P200 Cz latansı $175,95 \pm 33,04$ (min: 120, max: 270), N200 Cz latansı $235 \pm 33,28$ (min: 158, max: 313) saptandı. Her iki grup arasında N100 Cz latansları arasında anlamlı fark saptanırken ($z = -2,88$, $p = 0,004$) P200 ve N200 Cz latansları açısından fark gözlenmedi (sırasıyla $t = 0,29$, $p > 0,05$; $t = 0,99$, $p > 0,05$). Hasta grubunda ortalama N100 Fz amplitüdü $9,57 \pm 5,3$ (min: 3, max: 24), N1P2 Fz amplitüdü $9,6 \pm 3,86$ (min: 3,6, max: 16,4), N2 Fz amplitüdü $11,9 \pm 8,25$ (min: 3, max: 34), N2P3 Fz amplitüdü $16,41 \pm 9,14$ (min: 5, max: 44,4), P3N4 Fz amplitüdü $12,26 \pm 5,24$ (min: 5,4, max: 23), kontrol grubunda ortalama N100 Fz amplitüdü $13,46 \pm 4,3$ (min: 6,2, max: 23,6), N1P2 Fz amplitüdü $7,43 \pm 5,45$ (min: 2, max: 22), N2 Fz amplitüdü $12,5 \pm 4,39$ (min: 6,6, max: 20,2), N2P3 Fz amplitüdü $17,56 \pm 6,07$ (min: 8,8, max: 35), P3N4 Fz amplitüdü $16,5 \pm 6,67$ (min: 3, max: 28) olarak bulundu. N100 ve P3N4 Fz amplitüdüleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $t = -2,52$, $p = 0,016$; $t = -2,2$, $p = 0,034$), N1P2, N2 ve N2P3 Fz amplitüdüleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $z = -1,83$, $p > 0,05$; $z = -1,28$, $p > 0,05$; $z = -1,14$, $p > 0,05$). Hasta grubunda ortalama N100 Cz amplitüdü $8,05 \pm 3,38$ (min: 3,2, max: 14), N1P2 Cz amplitüdü $7,57 \pm 3,55$ (min: 2, max: 16,4), N2 Cz amplitüdü $12,49 \pm 6,64$ (min: 4,2, max: 26,8), N2P3 Cz amplitüdü $17,93 \pm 9,66$ (min: 8,6, max: 49,2), P3N4 Cz amplitüdü $11,24 \pm 3,24$ (min: 4,1, max: 18), kontrol grubunda ortalama N100 Cz amplitüdü $10,58 \pm 4,04$ (min: 4,2, max: 16,4), N1P2 Cz amplitüdü $11,85 \pm 6,07$ (min: 3,2, max: 25,2), N2 Cz amplitüdü $10,71 \pm 5,25$ (min: 3,8, max: 25,4), N2P3 Cz amplitüdü $20,73 \pm 11,76$ (min: 7,6, max: 52,8), P3N4 Cz amplitüdü $18,91 \pm 14,43$ (min: 3,6, max: 47,2) olarak bulundu. N100, N1P2 ve P3N4 Cz amplitüdüleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $z = -2,1$, $p = 0,036$; $z = -2,14$, $p = 0,033$; $t = -2,17$, $p = 0,034$). N2 ve N2P3 Cz amplitüdüleri açısından hasta ve kontrol grupları

arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $t = 0,93$, $p > 0,05$; $z = -0,48$, $p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının P300 değerlendirme sonuçları çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Bender-Gestalt testinde yaşa uygun hata yapan ve yapmayan hastaların değerlendirilmesi

	Yaşa uygun hata (n=10)	Yaşa uygun olmayan hata (n=10)	p
WISC-R			
Sözel	94,9±11,58	86,5±13,56	a.d
Performans	105,6±10,81	82,9±10,38	0,00
Total	100,3±10,99	83,4±11,7	0,04
P300			
Fz latans	345,7±24,6	359,22±39,7	a.d
Fz amplitüd	14,36±7,34	18,69±10,79	a.d
Cz latans	355,9±20,58	345,78±34,97	a.d
Cz amplitüd	17,18±6,42	18,76±12,74	a.d
MMN			
Fz başlangıç	105,8±19,7	107,1±10,83	a.d
Fz pik	185,8±32	175,4±29,02	a.d
Fz bitiş	299,4±41,6	355,3±64,42	0,033
Fz süre	193,6±45,67	248,2±59,01	0,033
Fz amplitüd	11,08±3,2	11,7±4,44	a.d
Cz başlangıç	100,2±17,99	110,3±19,76	a.d
Cz pik	177,2±36,79	180,8±32,7	a.d
Cz bitiş	313,2±34,14	364,7±80,4	a.d
Cz süre	213±30,07	254,4±76,5	a.d
Cz amplitüd	12,4±1,82	11,88±6,94	a.d

a.d: anlamlı değil ($p > 0,05$)

Çizelge 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının P300 değerlendirmesi sonuçları

	Hasta (n=19)	Kontrol (n=20)	p
Fz latans			
N100	146,89±29,88	123,05±30,56	0,019
P200	194,21±23,9	171,35±32,11	0,017
N200	264,79±23,34	238,5±34,49	0,009
P300	345,36±23,62	334,89±30,27	a.d
Fz amplitüd			
N1	9,57±5,3	13,46±4,3	0,016
N1P2	9,6±3,86	7,43±5,45	a.d
N2	11,9±8,25	12,5±4,39	a.d
N2P3	16,41±9,14	17,56±6,07	a.d
P3N4	12,26±5,24	16,5±6,67	0,034
Cz latans			
N100	139,05±29,24	113,3±29,8	0,004
P200	178,74±26,17	175,95±33,04	a.d
N200	243,79±19,92	235±33,28	a.d
P300	351,11±27,97	353,8±54,2	a.d
Cz amplitüd			
N1	8,05±3,38	10,58±4,04	0,036
N1P2	7,57±3,55	11,85±6,07	0,033
N2	12,49±6,64	10,71±5,25	a.d
N2P3	17,93±9,66	20,73±11,76	a.d
P3N4	11,24±3,24	18,91±14,43	0,034

a.d: anlamlı değil ($p>0,05$)

MMN testinde hasta grubunda ortalama Fz başlangıç değeri $106,45\pm15,49$ (min: 87, max: 126), Fz pik değeri $180,6\pm30,2$ (min: 150, max: 255), Fz bitiş değeri $327,35\pm60,07$ (min: 235, max: 497), Fz süre $220,9\pm58,5$ (min: 140, max: 375), Fz amplitüdü $11,39\pm5,58$ (min: 3,4, max: 23,2), kontrol grubunda ise ortalama Fz başlangıç değeri $101,81\pm29,41$ (min: 52, max: 153), Fz pik değeri

182,29±52,15 (min: 94, max: 310), Fz bitiş değeri 268,57±62,63 (min: 191, max: 432), Fz süre 166,67±63,79 (min: 91, max: 352), Fz amplitüdü 10,58±3,26 (min: 5,4, max: 15,6) saptandı. Fz bitiş değeri ve süre açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $t= 3,06$, $p= 0,004$; $t= 2,83$, $p= 0,007$). Fz başlangıç ve pik değeri ile amplitüd açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $z= -0,04$, $p>0,05$; $t= -0,13$, $p>0,05$; $t= 0,57$, $p>0,05$). Hasta grubunda ortalama Cz başlangıç değeri 105,25±19,11 (min: 71, max: 141), Cz pik değeri 179±33,93 (min: 102, max: 223), Cz bitiş değeri 338,95±65,66 (min: 261, max: 528), Cz süre 233,7±60,43 (min: 233,7, max: 414), Cz amplitüdü 12,14±4,95 (min: 4,4, max: 23,2), kontrol grubunda ise ortalama Cz başlangıç değeri 98,38±28,73 (min: 52, max: 146), Cz pik değeri 189,52±60,04 (min: 103, max: 312), Cz bitiş değeri 266,29±65,09 (min: 169, max: 412), Cz süre 171,76±64,13 (min: 91, max: 335), Cz amplitüdü 11,99±3,42 (min: 6, max: 18,2) bulundu. İki grup arasında Cz bitiş değeri ve süre açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla $t= 3,56$, $p= 0,001$; $z= -2,95$, $p= 0,003$). Cz başlangıç ve pik değerleri ile amplitüd açısından gruplar arasında fark saptanmadı (sırasıyla $t= 0,9$, $p>0,05$; $t= -0,69$, $p>0,05$; $z= -0,18$, $p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının MMN değerlendirme sonuçları çizelge 4.8'de gösterilmiştir.

Zeka puanı ile P300 ve MMN değişkenleri değerlendirildiğinde aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yine benzer şekilde ferritin ve hemoglobin düzeylerinin ortalamaları ile P300 ve MMN sonuçları arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 4.8. Hasta ve kontrol gruplarının MMN değerlendirmesi sonuçları

	Hasta (n=20)	Kontrol (n=21)	P
Fz			
Başlangıç	106,45±15,49	101,81±29,41	a.d
Pik	180,6±30,2	182,29±52,15	a.d
Bitiş	327,35±60,07	268,57±62,63	0,004
Süre	220,9±58,5	166,67±63,79	0,007
Amplitüd	11,39±5,58	10,58±3,26	a.d
Cz			
Başlangıç	105,25±19,11	98,38±28,73	a.d
Pik	179±33,93	189,52±60,04	a.d
Bitiş	338,95±65,66	266,29±65,09	0,001
Süre	233,7±60,43	171,76±64,13	0,003
Amplitüd	12,14±4,95	11,99±3,42	a.d

a.d: anlamlı değil ($p>0,05$)

5. TARTIŞMA

Talasemi major kalıtsal hemoglobin hastalıklarının ciddi bir formudur. Yoğun tedavilerle talasemi majorlü hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte komplikasyon görülme sıklığı da artmaktadır. Kronik anemiye bağlı hipoksi, kemik iliği genişlemesi, demir birikimi, DFO toksisitesi, hiperkoagulabilite gibi çeşitli faktörler periferik ve santral sinir sistemini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca kronik hastalığa bağlı düzenli okula gidememe, sık hastaneye yatış, fiziksel ve sosyal kısıtlamalar da psikososyal gelişimi etkileyerek kognitif disfonksiyona neden olmaktadır. Birçok vakada nörolojik zedelenme başlangıçta klinik yakınma ve bulguya yol açmamakta, ancak nöropsikolojik ve nörofizyolojik değerlendirme ile saptanabilmektedir. Santral sinir sistemindeki etkilenmenin erken tanısı ve uygun tedavisi ile yaşam kalitesini daha iyi hale getirmek için nöropsikolojik ve nörofizyolojik izlem zorunlu hale gelmektedir.

Kognitif fonksiyonların nöropsikolojik değerlendirmesi psikometrik testlerle standardize edilmiştir. Bununla birlikte talasemi majorlü hastalarla ilgili literatür bilgileri oldukça kısıtlıdır. Kognitif değerlendirmede ilk çalışma Monastero ve ark. (2) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada 46 talasemi majorlü hastaya yapılan nöropsikolojik değerlendirme sonucunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı kognitif disfonksiyon saptanmıştır. Diğer bir çalışma, Ekonomou ve ark. (79) tarafından rapor edilmiştir. Talasemi majorlü 32 hastanın katıldığı bu çalışmada ise, hasta grubunda 85 puanın altında zeka düzeyi yüksek oranda (%36.6) bulunmuş, 3 hastada da orta derecede zihinsel gelişim geriliği (zeka düzeyi 70 puanın altında) saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın nöropsikiyatrik durumlarını değerlendirmede çocuklar için depresyon ölçeği, durumluluk ve süreklilik kaygı ölçekleri, Weschler zeka değerlendirme ölçeği ile Bender-Gestalt görsel motor algı testi uygulandı. Depresyon ve kaygı ölçeklerinde patoloji saptanmadı. Weschler çocuklar için zeka değerlendirme ölçeğinde ise zihinsel gelişim geriliği saptanmamakla birlikte, sözel, performans ve total zeka puanı ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Testin sözel alt grup değerlendirmesinde genel bilgi

ve yargılama bölümlerinin puan ortalamaları hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Genel bilgi bölümü genel kültürü değerlendirmesi nedeniyle bu puandaki düşüklük anne ve baba eğitim düzeyinin düşük olması ayrıca hastalığa bağlı okula devam problemleri ile ilişkilendirildi. Yargılama ise kişinin pratik bilgi, sosyal yargılama, bilgilerini organize etme, sosyal yaşama uyum becerilerini ölçmektedir. Bu puandaki düşüklüğün kronik hasta olmanın farkında olunması, ailelerin koruyucu olma özelliklerinden kaynaklanan kısıtlanmış karar verme yetisi ve psikososyal gelişime bağlı olabileceği düşünüldü. Performans alt grubunda ise küplerle desen bölümü ortalama puanı hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bölüm Bender-Gestalt görsel motor algı testinde olduğu gibi görsel motor gelişim ve bununla ilişkili bellek, zaman ve yer kavramı ile organizasyon yeteneğini değerlendirmektedir. Birbirini destekler şekilde her iki testin de hasta grubunda kontrollere göre farklı olması talasemili hastaların görsel algılarında bozukluk olduğu şeklinde yorumlandı. Monastero ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada ise psikometrik testlerde görsel algı değerlendirmesinde patoloji saptanmamıştır. Bu veriler bizim sonuçlarımızla ters düşmekte, ancak literatürde talasemili hastalarda anormal VEP (görsel uyarılma potansiyeli) insidansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar görsel iletimin bozulduğunu desteklemektedir (78, 79). Bu durum daha çok DFO toksisitesi ve hemosiderozis ile ilişkilendirilmektedir (74, 78, 79).

Nörofizyolojik yöntemler sinir yollarını değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Talasemili hastalarda da görsel ve işitsel nöropatiye ağırlık verilmekle birlikte, diğer sinir yollarında da klinik ya da subklinik zedelenme bu yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda anormal BAEP (beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli) ve VEP insidansı yüksek saptanmış, bu durum birçok hastada DFO nörotoksitesine ve daha az sıklıkla hemosiderozise bağlanmıştır (78, 79). Anormal SEP (sوماتosensöriyel uyarılma potansiyeli) için literatür kısıtlı ve daha çok diyabet ve kötü şelasyon ile ilişkilendirilmektedir (14). NCV (sinir ileti hızı) için de literatür kısıtlı olmakla birlikte anormal bulgular, kronik hipoksi, ileri yaş, hemosiderozis ve diyabetle ilişkili bulunmuştur (14). Nörofizyolojik yöntemlerden biri olan olaya ilişkin potansiyeller ise dikkat ve hafızayı yansıtması

nedeniyle bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmasına karşın talasemi majorlü hastalarla ilgili olarak sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kognitif fonksiyonları araştırmak amacıyla P300 değerlendirmesi yapılmıştır. P300 bilişsel olarak karar verme, seçici dikkat, uyaranların ayırt edilmesi, içeriğinin bellekteki izlerle karşılaştırılması ve sınıflandırılması gibi bilgi işleme sürecini yansıtır. Çeşitli çalışmalarda olaya ilişkin potansiyellerin demansla seyreden nörolojik veya bazı psikiyatrik hastalıklarda bozulduğu, özellikle de anormal P300 değerleri olduğu gösterilmiştir (97, 98). Bununla birlikte bazı araştırmacılar P300 potansiyelinin bilişsel fonksiyonları değerlendirmede iyi bir araç olmadığını ileri sürmektedirler. Rodin ve ark. (99), değerlendirmeye alınan dalganın hatalı seçilebileceğini ileri sürmüş ve olaya bağlı potansiyellerin nöropsikolojik testlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Literatürde P300 ile ilgili tek çalışma Triantafyllou ve ark. (100) tarafından yapılmıştır. Talasemili 25 hastanın katıldığı bu çalışmada hasta grubunda P300 latansının uzadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında P300 latansları açısından herhangi bir fark gözlenmezken, Fz N1, P2 ve N2 ile Cz N1 latansları anlamlı olarak hasta grubunda daha uzun; Fz N1 ve P3N4 ile Cz N1, N1P2 ve P3N4 amplitüdüleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu. Fz ve Cz N1 latanslarının uzun bulunması bu hastalarda uyarının beyine iletiminin yavaş olduğunu, uyarıyı tanımaları için gereken sürenin uzun olduğunu göstermektedir. Bu bulgu literatürde daha çok DFO toksisitesi ile ilişkilendirilen sinir hasarına bağlandı (75, 78, 79). Uyarının geç tanınmasına karşın P300 latansının normal olması uyarıyı değerlendirme zamanının normal olduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmadan (100) farklı olarak P300 latansının normal bulunması, hastalarımızın düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alması gibi gruplar arasındaki farka bağlı olabilir. Ancak P3N4 amplitüdünün düşük olması bilgi işlemede sorun olduğuna, kognitif fonksiyonların etkilenmeye başladığına işaret etmektedir.

Uyumsuzluk negativitesi dikkatin oluşumundan önce beynin gelen uyarıyı karşılaştırma ve ayırt etme özelliğini ölçmektedir. Bu ölçüm beynin işleyişini ve elde edilen algının davranışsal yansımaları göstermektedir. P300 gibi dikkat gerektirmez. Literatürde talasemi majorlü hastalarda MMN değerlendirmesi ile

ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda MMN Fz ve Cz sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Bu durum talasemi majorlü hastalarda yeni uyarıların algılanmasında problem olduğunu, bilgi işleme sürecinin uzadığını düşündürmektedir.

Literatürde P300 latansı ile WISC-R zeka puanları, özellikle dikkat ve kısa süreli hafıza değerlendirmeleri arasında (101), bazı çalışmalarda da aritmetik, sayı dizisi ve resim düzenleme alt testleri ile ilişkisinin olduğu belirtilmektedir (102). Çalışmamızda ise hastalarımızın P300 değerleri ile nöropsikolojik testler arasında herhangi bir ilişki saptanmaması zeka puanlarının normal olmasına bağlandı.

Aneminin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda, demir eksikliği anemisi olan çocukların kontrol grubuna göre zeka puan ortalamaları daha düşük, P300 latansının ise daha uzun olduğu saptanmıştır (103-106). Talasemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise klinik ve laboratuvar değişkenleri değerlendirildiğinde kognitif disfonksiyon ile serum hemoglobin ve ferritin düzeyleri, kullanılan DFO dozu ve DFO tedavi süresi arasında ilişki saptanmazken, transfüzyon tedavi süresi ve DFO tedavisine geç başlanmasının kognitif zedelenmede anlamlı olduğu saptanmıştır (2, 76). Bu bulgular hipoksinin kognitif fonksiyon üzerine etkisini tartışmalı kılmakla birlikte hemosiderozisin nöropsikolojik defisit gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda düşük zeka puanı ortalamaları, Bender-Gestalt testindeki hata oranları ya da P300 ve MMN değerlendirme sonuçları ile hastaların hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu bulgu literatür ile de uyumlu olarak hastaların hemoglobin ve ferritin düzeylerinin kısıtlı bir zaman aralığında bakılmasına, ayrıca serum ferritin düzeyinin hemosiderozisi göstermede duyarlılığının düşük olmasına bağlandı.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz veriler talasemi majorlü olguların görsel ve işitsel algılarında bozukluk olduğunu, uyarı tanımları için geçen sürenin uzun olduğunu ve bilgi işlemenin erken evresinde yetersizlik olduğunu göstermektedir. Bu veriler daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde talasemi majorlü hastalarda kognitif disfonksiyonu desteklemektedir. Bu durum, talasemili hastalarda potansiyel kognitif disfonksiyonun erken tanı ve tedavisi ile yaşam

kalitesinin daha iyi hale getirilmesi için dzenli nropsikolojik ve nrofizyolojik izlemin yapılması gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Talasemi majorlü hastalarda bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik değerlendirme yaparak potansiyel kognitif disfonksiyonu göstermek amacıyla yapılan alışmamızda;

- 1- WISC-R'da hasta grubunda sözel, performans ve total zeka puanları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).
- 2- WISC-R alt grup değerlendirmesinde ise; sözel alt grubunda genel bilgi ve yargılama bölüm puanları, performans alt grubunda ise küplerle desen bölüm puanı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).
- 3- Bender-Gestalt görsel motor algı testinde hasta grubunda yaşla uyumsuz hata yapanların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
- 4- Elektrofizyolojik testlerde hasta grubunda Fz N1, P2 ve N2 ile Cz N1 latansları hasta grubunda anlamlı uzun ($p<0,05$), Fz N1 ve P3N4 ile Cz N1, N1P2 ve P3N4 amplitüdleri anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) saptandı.
- 5- MMN testinde hasta grubunda Fz ve Cz MMN süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun saptandı ($p<0,05$).
- 6- İki grup arasında P300 latansı açısından fark saptanmazken, hasta grubunda P300 ve MMN değerleri ile zeka düzeyleri, hemoglobin ve ferritin değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

7. ÖZET

Talasemi major inefektif eritropoez, periferik hemoliz ve ciddi anemi ile karakterize genetik bir hastalıktır. Bu hastalarda kronik anemiye bağlı hipoksi, kemik iliği genişlemesi, demir birikimi, desferrioksamin toksisitesi, hiperkoagülabilité gibi çeşitli faktörler periferik ve santral sinir sistemini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca kronik hastalık nedeniyle ortaya çıkan fiziksel ve sosyal kısıtlamalar da kognitif disfonksiyona neden olmaktadır.

Çalışmamızda 20 talasemi majörlü hasta ve 21 sağlıklı çocukta nöropsikolojik ve nörofizyolojik değerlendirme yapılarak potansiyel kognitif disfonksiyon değerlendirildi.

Nöropsikolojik değerlendirme sonucunda WISC-R'da sözel, performans ve total zeka puanları hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Sözel alt grupta genel bilgi ve yargılama, performans alt grubunda ise küplerle desen bölüm puanları kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$). Bender-Gestalt görsel motor algı testinde hasta grubunda yaşa uygun olmayan hata sayısı daha fazlaydı ($p<0,05$). P300 latansı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, Fz N1, P2, N2 ve Cz N1 latansları hasta grubunda anlamlı olarak daha uzun, Fz N1, P3N4 ve Cz N1, N1P2, P3N4 amplitüdüleri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). MMN'de ise hasta grubunda Fz ve Cz süreleri anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0,05$). Zeka puanları, Bender-Gestalt testi sonuçları, P300 ve MMN değerlendirmesi ile hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca zeka puanları ile P300 ve MMN sonuçları arasında da ilişki gözlenmedi.

Sonuç olarak; talasemi majörlü olguların görsel ve işitsel algılarında bozukluk olduğu, uyarımı tanımları için geçen sürenin uzun olduğu, bilgi işlemenin erken evresinde yetersizlik olduğu düşünüldü. Bu veriler daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde talasemi majörlü hastalarda kognitif disfonksiyonu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Talasemi major, kognitif disfonksiyon, P300.

8. ABSTRACT

Cognitive Functions in Children with Thalassemia Major

Thalassemia major is a genetic disorder which is characterized by ineffective erythropoiesis, peripheral hemolysis and severe anemia. Hypoxia related chronic anemia, expanded bone marrow, iron overload, deferoxamine toxicity and hypercoagulability are the main causes of central and peripheral nervous system dysfunction. Besides those, social and physical limitations can also interfere with cognitive situation.

In our study, 20 thalassemia major patients and 21 healthy controls were studied. All subjects were evaluated for potential cognitive dysfunction with neuropsychological and neurophysiological studies.

Neuropsychological evaluation showed that verbal, performance and total intelligence quotient (IQ) scores which was assessed by WISC-R were lower in the patients compared to healthy subjects ($p < 0,05$). In verbal subgroup general knowledge and comprehension, in performance subgroup block design scores were lower in patient cohort ($p < 0,05$). In patient cohort, non age-matched errors were higher with Bender Gestalt test ($p < 0,05$). There was no significant difference between the two groups with regard of P300 latency, but Fz N1, P2, N2, Cz N1 latencies and Fz N1, P3N4, Cz N1, N1P2, P3N4 amplitudes were found longer and lower in patient group respectively ($p < 0,05$). MMN Fz and Cz durations were significantly lower in patient group ($p < 0,05$). IQ scores, Bender Gestalt test results, P300 and MMN evaluations were not correlated with hemoglobin and ferritine levels. Additionally, comparison of IQ scores with P300 and MMN results showed no significant relation.

As a result, it was observed that thalassemia patients showed disturbances of visual and audial perception, longer duration for response to stimulation and deficient data processing in early stages. All these results support the previous studies carried out to identify cognitive dysfunctions of thalassemia major patients.

Keywords: Thalassemia major, cognitive functions, P300.

9. KAYNAKLAR

1. Robert HHA. Diseases of the Blood. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A, (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, pp. 2000: 1630-4.
2. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, Padovani A, Camarda R. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 162-8.
3. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 40-7.
4. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8.860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96: 488-91.
5. Risdon RA, Barry M, Flynn DM. Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassemia. *J Pathol* 1975; 116: 83-95.
6. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, Marcus JR, Klein AA, Hilgartner MW, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 344: 397-404.
7. Fosburg MT, Nathan DG. Treatment of Cooley' s anemia. *Blood* 1990; 76: 435-44.
8. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rossu S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
9. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med* 1990; 323: 713-9.
10. Gratwick GM, Bullough PG, Bohne WH, Markenson AL, Peterson CM. Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 494-501.

11. Hoyt RW, Scarpa N, Wilmott RW, Cohen A, Schwartz E. Pulmonary function abnormalities in homozygous beta-thalassemia. *J Pediatr* 1986; 109: 452-5.
12. Aarabi B, Haghshenas M, Rakeii V. Visual failure caused by suprasellar extramedullary hematopoiesis in beta thalassemia: case report. *Neurosurgery* 1998; 42: 922-5.
13. Cohen A, Martin M, Mizanin J, Konkle DF, Schwartz E. Vision and hearing during deferoxamine therapy. *J Pediatr* 1990; 117: 326-30.
14. Wong V, Li A, Lee AC. Neurophysiologic study of beta-thalassemia patients. *J Child Neurol* 1993; 8: 330-5.
15. Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR, Parano E. Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics* 1999; 30: 264-7.
16. Zafeiriou DI, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Neurological complications in beta-thalassemia. *Brain Dev* 2006; 28: 477-81.
17. Orkin SH, Nathan DG. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, (eds): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, pp. 2003: 843-919.
18. Quek L, Thein SL. Molecular therapies in beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2007; 136: 353-65.
19. Lo L, Singer ST. Thalassemia: current approach to an old disease. *Pediatr Clin of North Am* 2002; 49: 1165-91.
20. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 1-51.
21. Guler E, Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 783-5.
22. Zeren F, Genc A, Curuk MA. Preliminary data on preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin* 2007; 31: 273-7.
23. Koçak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 181-4.

24. Gurbak M, Sivasli E, Coskun Y, Bozkurt AI, Ergin A. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 419-25.
25. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom, 2001: 237-84.
26. Tezcan G. Talasemi Major'lü Olgularda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*, 2004, Antalya.
27. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 127-46
28. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Hemopoietic and lymphoid systems. In: Kumar V, (eds): *Basic Pathology*, WB Saunders, Philadelphia, pp. 1995; 338-41.
29. Kazazian HH Jr. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol* 1990; 27: 209-28.
30. Küpesiz OA. Talasemi Major' lü Hastaların Periferik Kan Eritroblastlarında Fas (CD95) Reseptörü Yoğunluğu. *Uzmanlık Tezi*, 1999, Antalya.
31. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. *Türkiye Klinikleri* 2005; 1: 28-32.
32. Politis C. Quality of blood and optimal transfusion therapy for thalassemic patients. *The 8th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies*. Athens, Greece; 2001: 92-3.
33. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kettamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 445-50.
34. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005; 118: 957-67.
35. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-9.
36. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, et al. Global vasomotor dysfunction

- and accelerated vascular aging in beta-thalassemia major. *Atherosclerosis* 2007; [Epub ahead of print]
37. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000; 355: 2051-2.
 38. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-73.
 39. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43.
 40. Stamboulis E, Vlachou N, Drossou-Servou M, Tsaftaridis P, Koutsis G, Katsaros N, et al. Axonal sensorimotor neuropathy in patients with beta-thalassemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1483-6.
 41. Sorcinelli R, Cacace E, Del Piano M. Optic nerve compression by extramedullary hematopoietic tissue in a patient suffering from beta-thalassemia intermedia. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1999-2000; 22-23: 5-6.
 42. Meara J, Potter C, Goodman M, Vernick D. Extramedullary hematopoiesis of the middle ear in a patient with thalassemia. *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 287-9.
 43. Salehi S, Koski T, Ondra SL. Spinal cord compression in beta-thalassemia: case report and review of literature. *Spinal Cord* 2004; 42: 117-23.
 44. Niggemann P, Krings T, Hans F, Thron A. Fifteen-year follow-up of a patient with beta thalassaemia and extramedullary haemopoietic tissue compressing the spinal cord. *Neuroradiology* 2005; 47: 263-6.
 45. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia. *Br J Haematol* 1998; 101: 416-9.
 46. Saghafi M, Shirdel A, Lari SM. Extramedullary hematopoiesis with spinal cord compression in beta-thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 596-7.

47. Aliberti B, Patrikiou A, Terentiou A, Frangatou S, Papadimitriou A. Spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in two patients with thalassaemia: complete regression with blood transfusion therapy. *J Neurol* 2001; 248: 18-22.
48. Cianciulli P, di Toritto TC, Sorrentino F, Sergiacomi L, Massa A, Amadori S. Hydroxyurea therapy in paraparesis and cauda equina syndrome due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: improvement of clinical and haematological parameters. *Eur J Haematol* 2000; 64: 426-9.
49. Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Koussa S, Taher A. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine* 2003; 28: E245-9.
50. Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, Serino ML, Mari R, Gamberini MR, et al. Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl. 3: 915-21.
51. Pratico D, Pasin M, Barry OP, Ghiselli A, Sabatino G, Iuliana L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation* 1999; 99: 3118-24.
52. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1700-11.
53. Scaccabarozzi A, Arosio P, Weiss G, Valenti L, Dongiovanni P, Fraconzoni AL, et al. Relationship between TNF-alpha and iron metabolism in differentiating human monocytic THP-1 cells. *Br J Haematol* 2000; 110: 978-84.
54. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999; 85: 753-66.
55. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003; 348: 1483-5.
56. Singh R, Venketasubramanian N. Recurrent cerebral infarction in beta thalassaemia major. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 344-5.

57. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Leisner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-89.
58. Giordano P, Del Vecchio GC, Altomare M, Coppola B, Schettini F, Iolascon A, et al. Resistance to activated protein C in thalassaemic patients: an underlying cause of thrombosis. *Eur J Haematol* 1998; 61: 123-7.
59. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldforb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassaemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999; 107: 739-46.
60. Cappellini M, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola B, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111: 467-73.
61. Caksen H, Odabas D, Akbayram S, Faik Oner A, Arslan S, Cesur Y, et al. Silent stroke in case of beta-thalassaemia major associated with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Child Neurol* 2003; 18: 798-800.
62. Panigrahi I, Agarwal S. Thromboembolic complications in β -thalassaemia: Beyond the horizon. *Thromb Res* 2007; 120: 783-9.
63. De Virgiliis S, Argioli F, Sanna G, Cornacchia G, Cossu P, Cao A, et al. Auditory involvement in thalassaemia major. *Acta Haematol* 1979; 61: 209-15.
64. Metafratzi A, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Tsampoulas C, Chaliassos N, Efremidis SC, et al. T(2) relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Radiol* 2001; 74: 407-10.
65. Christoforidis A, Haritandi A, Perifanis V, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M, Dimitriadis AS. MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with beta-thalassaemia major. *Eur J Radiol* 2007; 62: 138-42.
66. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J Pediatr* 1988; 113: 661-9.

67. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, MacLusky I, Thorner PS. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am J Dis Child* 1990; 144: 565-9.
68. Koren G, Bentur Y, Strong D, Harvey E, Klein J, Baural R, et al. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1077-80.
69. Ambrosetti U, Donde E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacol Res* 2000; 42: 485-7.
70. Chen SH, Liang DC, Lin HC, Cheng SY, Chen LJ, Liu HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 651-53.
71. Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, Francombe WH, Tyler B. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol* 1997; 26: 116-22.
72. Kontzoglou G, Koussi A, Economou M, Tsatra I, Perifanis V, Noussios G, et al. Long term audiological evaluation of beta-thalassemic patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2004; 58: 113-7.
73. Porter JB. A risk-benefit assessment of iron-chelation therapy. *Drug Saf* 1997; 17: 407-21.
74. Marciani MG, Cianciulli P, Stefani N, Stefanini F, Peroni L, Sabbadini M, et al. Toxic effects of high-dose deferoxamine treatment in patients with iron overload: an electrophysiological study of cerebral and visual function. *Haematologica* 1991; 76: 131-4.
75. Triantafyllou N, Fisis M, Sideris G, Triantafyllou D, Rombos A, Vrettou H, et al. Neurophysiological and neuro-otological study of homozygous beta-thalassemia under long-term desferrioxamine (DFO) treatment. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 306-8.
76. Giardina P, Nealon N, McQueen M. Sensorimotor neuropathy associated with high dose desferrioxamine. *Blood* 1991; 78: 99-205.

77. Levine JE, Cohen A, McQueen M, Martin M, Giardina PJ. Sensorimotor neurotoxicity associated with high-dose deferoxamine treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 139-41.
78. Zafeiriou DI, Koussi AA, Tsantali CT, Kontopoulos EE, Augoustidou-Savvopoulou PA, Tsoubaris PD, et al. Neurophysiological evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 420-4.
79. Economou M, Zafeiriou DI, Kontopoulos E, Gompakis N, Koussi A, Perifanis V, et al. Neurophysiologic and intellectual evaluation of beta-thalassemia patients. *Brain Dev* 2006; 28: 14-8.
80. Arcasoy A, Canatan D, Sinav B, Kutlay L, Oguz N, Sen M. Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassemia. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 85-7.
81. Karagöz M. Depresyon hastalarında elektrofizyolojik parametreler: Majör depresyon hastalarında uyarılmış potansiyel (AERPs- p300) değişiklikleri. Uzmanlık Tezi, 2005, İstanbul.
82. Heinze HJ, Münte TF, Kutas M, Butler SR, Naatanen R, Nuwer MR, et al. Cognitive event related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 9: 456-79.
83. Picton TW, Hilyard SA. Endogenous event-related potentials. In: Picton TW, (eds): *Human event-related potentials*. Elsevier Science Publisher B.V, Amsterdam, pp. 1988: 361-426.
84. Niwa SI, Hiramatsu KI, Saitoh O, Fukuda M, Kameyama T, Itoh K, et al. Information dysregulation and event-related potentials in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 95-104.
85. Karaman T. Şizofrenide klinik nörofizyoloji. *Şizofreni Dizisi* 1999; 3: 102-107.
86. Picton TW. P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 456-79.
87. Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chippa KH, (eds): *Evoked potentials in clinical medicine*. Lipincott-Raver Publishers, Philadelphia, pp. 1997: 529-63.

88. Naatanen R, Gaillard AW, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)* 1978; 42: 313-29.
89. Kane NM, Butler SR, Simpson T. Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 186-91.
90. Morlet D, Bouchet P, Fischer C. Mismatch negativity and N100 monitoring: potential clinical value and methodological advances. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 198-206.
91. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991; 2: 132-5.
92. Özusta Ş. Çocuklar için durumluluk-sürekli kaygı envanterinin uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Yüksek Lisans Tezi, 1993, Ankara.
93. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği uygulama kitapçığı. *Türk Psikologlar Derneği*, Ankara, 1995.
94. Weschler D. WISC-R manual for the intelligence scale for children-revised. Psychological Cooperation, New York, 1974.
95. Öner N. Türkiye’de kullanılan psikolojik testler. Boğaziçi Matbaası, İstanbul, 1996.
96. Koppitz E. The Bender Gestalt Test for young children. Grune and Stratton, New York, 1975.
97. Polich J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991; 42: 304-23.
98. Halford JJ. Neurophysiologic correlates of psychiatric disorders and potential applications in epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2003; 4: 375-85.
99. Rodin E, Khabbaze Z, Twitty G, Schmaltz S. The cognitive evoked potential in epilepsy patients. *Clin Electroencephalogr* 1989; 20:176-82.
100. Triantafyllou NI, Anthracopoulos M, Zalonis I, Vrettou H, Mantouvalos V, Malliara S, et al. Cognition in homozygous beta-thalassemia disease: a multichannel auditory event-related potential (P300) study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32: 531-5.

101. Naganuma Y, Konishi T, Hongou K, Okada T, Tohyama J, Uchiyama S. Event-related potentials (P300) and EEG activity in childhood partial epilepsy. *Brain Dev* 1997; 19: 117-21.
102. Wu X, Sun JL, Rou BY. Event-related potential and intelligence test performance of 50 patients with epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28: 32-5.
103. Weiskopf RB, Toy P, Hopf HW, Feiner J, Finlay HE, Takahashi M, et al. Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1028-32.
104. Bandhu R, Shankar N, Tandon OP, Madan N. Effects of iron therapy on cognition in anemic school going boys. *Indian J Physiol Pharmacol* 2003; 47: 301-10.
105. Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, Sefil Y, Demir D. Effects of iron deficiency anemia on cognitive functions in children. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 426-30.
106. Nevruz O, Ulas U, Cetin T, Kutukcu Y, Kurekci A. Cognitive dysfunction in β -thalassemia minor. *American J Hematol* 2007; 82: 203-7.

