

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TALASEMİ MAJÖR TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA  
GELİŞEN KOMPLİKASYONLARIN BELİRLENMESİ**

**Dr. İsmet KAHRAMAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. L. ZÜMRÜT UYSAL**

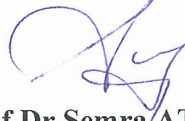
**ANKARA  
2012**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan**

**“Talasemi Majör Tanısı ile İzlenen Hastalarda Gelişen Komplikasyonların Belirlenmesi ”**  
**başlıklı Dr. İsmet Kahraman’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi**  
**olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi: 16/04/2012**



**Prof.Dr.Semra ATALAY**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı**  
**Jüri Başkanı**



**Prof.Dr.L.Zümrüt UYSAL**



**Prof.Dr.Mehmet ERTEM**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı**  
**Tez Danışmanı**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı**  
**Üye**

## TEŐEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren bölümümüz öğretim üyeleri ve hocam Prof. Dr. L. Zümrüt UYSAL' a, tezimin tüm aşamalarına yardımını hiç esirgemeyen Doç. Dr. Elif İNCE' ye saygı ve Őükranlarımı sunarım. Kliniğimizde birlikte çalıőtıėım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, hemőirelerine ve personeline teőekkür ederim.

Ayrıca tezimin istatistik bölümünün hazırlanmasında katkıları olan Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Nazmiye KURŐUN' a teőekkürlerimi sunarım. Eğitim ve öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve Őükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ.....                                                               | ii  |
| İÇİNDEKİLER.....                                                         | iii |
| ŞEKİLLER.....                                                            | v   |
| TABLolar.....                                                            | vi  |
| KISALTMALAR.....                                                         | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                    | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                  | 4   |
| 2.1. Talaseminin Tanımı.....                                             | 4   |
| 2.2. Talaseminin Tarihçesi.....                                          | 4   |
| 2.3. Dünyada ve Türkiye’ de Talasemi Organizasyonu.....                  | 5   |
| 2.4. Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri.....                               | 6   |
| 2.4.1. Hematopoez.....                                                   | 6   |
| 2.4.2. Hem Yapısı .....                                                  | 7   |
| 2.4.3. Globin Yapısı.....                                                | 8   |
| 2.4.4. Anormal Hemoglobin Sentezinin Sınıflandırılması.....              | 10  |
| 2.5. Talasemilerin Sınıflandırılması.....                                | 11  |
| 2.5.1. Alfa Talasemiler.....                                             | 13  |
| 2.5.2. Beta Talasemiler.....                                             | 13  |
| 2.5.2.1. Beta Globin Yapısal Varyantı ile İlişkili Beta Talasemiler..... | 16  |
| 2.5.2.1.1. Hemoglobin S Beta Talasemiler.....                            | 16  |
| 2.5.2.1.2. Hemoglobin C Beta Talasemiler.....                            | 16  |
| 2.5.2.1.3. Hemoglobin E Beta Talasemiler.....                            | 16  |
| 2.5.2.1.4. Delta-Beta Talasemiler .....                                  | 17  |
| 2.6. Dağılım ve Sıklık.....                                              | 17  |
| 2.7. Patofizyoloji.....                                                  | 19  |
| 2.8. Demir Metabolizması .....                                           | 24  |
| 2.9. Talasemi Hastalarında Demir Yüğü.....                               | 26  |
| 2.10. Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.....                   | 27  |
| 2.11. Talasemi Majör’ ün Komplikasyonları.....                           | 28  |
| 2.11.1. Hematolojik Komplikasyonlar .....                                | 28  |
| 2.11.2. Kardiyak Komplikasyonlar.....                                    | 30  |
| 2.11.3. Endokrin Komplikasyonlar.....                                    | 31  |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 2.11.4. Kemik Komplikasyonları.....                         | 36 |
| 2.11.5. Hepatik Komplikasyonlar.....                        | 37 |
| 2.11.6. İmmün Sistem ve Enfeksiyon Komplikasyonları.....    | 38 |
| 2.11.7. Renal Komplikasyonlar.....                          | 40 |
| 2.11.8. Nörolojik Komplikasyonlar.....                      | 40 |
| 2.11.9. Solunum Komplikasyonları.....                       | 41 |
| 2.11.10. Şelatörlerin Yan Etkileri ve Komplikasyonları..... | 42 |
| 2.11.10.1. Desferoksamin' in Yan Etkileri.....              | 42 |
| 2.11.10.2. Deferipron' un Yan Etkileri.....                 | 44 |
| 2.11.10.3. Deferasiroks' un Yan Etkileri.....               | 45 |
| 2.11.11. Diğer Komplikasyonlar.....                         | 45 |
| 2.12. Beta Talasemi Majör' lü Hastalarda Tedavi.....        | 46 |
| 2.12.1. Transüzyon Tedavisi.....                            | 46 |
| 2.12.2. Şelasyon Tedavisi.....                              | 48 |
| 2.12.3. Splenektomi.....                                    | 50 |
| 2.12.4. Komplikasyonların Tedavisi.....                     | 51 |
| 2.12.4.1. Transfüzyon Komplikasyonlarının Tedavisi.....     | 51 |
| 2.12.4.2. Splenektomi Komplikasyonlarının Tedavisi.....     | 53 |
| 2.12.5. Talasemide Diğer Tedavi Yöntemleri.....             | 53 |
| 2.12.5.1. Kemik İliği Transplantasyonu.....                 | 53 |
| 2.12.5.2. Hemoglobin F Yapımının Arttırılması.....          | 55 |
| 2.12.5.3. Vitamin E Tedavisi.....                           | 55 |
| 2.12.5.4. Folik Asit Tedavisi.....                          | 55 |
| 2.12.5.5. Gen Tedavisi.....                                 | 56 |
| 2.13. Talaseminin Önlenmesi.....                            | 56 |
| 2.14. Talasemi Majör' lü Hastalarda Rutin Kontroller.....   | 57 |
| 2.15. Prenatal Tanı.....                                    | 58 |
| <br>                                                        |    |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM.....                                  | 59 |
| <br>                                                        |    |
| 4. BULGULAR.....                                            | 61 |
| <br>                                                        |    |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....                                   | 78 |
| <br>                                                        |    |
| 6. ÖZET.....                                                | 84 |
| <br>                                                        |    |
| 7. SUMMARY.....                                             | 86 |
| <br>                                                        |    |
| 8. KAYNAKLAR.....                                           | 88 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Hematopoez ve hemoglobin sentezi.....                      | 7  |
| Şekil 2.2. Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı .....                  | 8  |
| Şekil 2.3. Globin genlerinin kromozomal organizasyonu.....            | 9  |
| Şekil 2.4. $\alpha$ ve $\beta$ -talasemilerin dünyadaki dağılımı..... | 18 |
| Şekil 2.5. Talasemi majörün patofizyolojisi .....                     | 23 |
| Şekil 2.6. Vücutta normal demir dağılımı ve depolanması.....          | 26 |

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> İntrauterin, fetal ve erişkin dönemdeki Hb tipleri.....                                                                | 10 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Talasemilerin sınıflandırılması ve klinik özellikleri.....                                                             | 12 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Talasemilerin klinik olarak sınıflandırılması.....                                                                     | 16 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....                                        | 61 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda cinsiyetlere göre yaş dağılımı .....                                 | 61 |
| <b>Tablo 4.3.a</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi.....                                                        | 62 |
| <b>Tablo 4.3.b</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi.....                                                        | 63 |
| <b>Tablo 4.3.c</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi.....                                                        | 64 |
| <b>Tablo 4.3.d</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi.....                                                        | 65 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda sistemlere göre komplikasyon gelişme oranları .....                  | 66 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda endokrinolojik komplikasyonların gelişme oranları .....              | 67 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarının gelişme oranları .....                | 68 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda kardiyolojik komplikasyonlarının gelişme oranları .....              | 68 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların diğer sistemlerde görülen komplikasyonlarının gelişme oranları ..... | 69 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda ferritin düzeyine göre yaş dağılımı .....                            | 69 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Komplikasyon gelişmiş B-TM' lü hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....                                               | 70 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Yaşlara göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hatalar arasındaki oranlarının dağılımı.....                          | 70 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Komplikasyon gelişen hastalarda endokrinoloji komplikasyonlarının dağılımı.....                                       | 71 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Komplikasyon gelişen hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarının dağılımı.....                                          | 72 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Komplikasyon gelişen hastalarda kardiyoloji komplikasyonlarının dağılımı.....                                         | 72 |
| <b>Tablo 4.15.</b> Komplikasyon gelişen hastalarda diğer sistem komplikasyonlarının dağılımı.....                                        | 73 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Komplikasyon gelişmiş hastaların ferritin düzeyine göre yaş dağılımı.....                                             | 74 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Komplikasyon gelişmemiş hastaların ferritin düzeyine göre yaş dağılımı.....                                           | 74 |
| <b>Tablo 4.18.a</b> Ferritin düzeylerine göre komplikasyonların görülme sıklığı.....                                                     | 75 |
| <b>Tablo 4.18.b</b> Ferritin düzeylerine göre komplikasyonların görülme sıklığı.....                                                     | 76 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Komplikasyon gelişen hastalarda saptanan diğer bulgular.....                                                          | 77 |

## KISALTMALAR

**AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome

**ALT** : Alanin aminotransferaz

**ARK** : Arkadaşları

**ATP** : Adenozin 3'-trifosfat

**AT-III** : Anti-trombin III

**BH** :Büyüme hormonu

**B-TM** : Beta talasemi majör

**CD** : Cluster of differantiation

**CMV** : Cytomegalovirüs

**COLIA-1** : Kollagen tip 1 alfa 1

**DFO** : Desferrioksamin

**DFP** : Deferipron

**DFX** : Deferasiroks

**DNA** : Deoksiribonükleik asit

**DPG** : Difosfogliserat

**EBV** : Epstein-Barr virüs

**ELAM- 1** : Endotelyal lökosit adezyon molekülü- 1

**EMEA** : European Medicines Agency

**FDA** : Food and Drug Administration

**Hb** : Hemoglobin

**Hbs Ag** : Hepatit B surface( yüzey) antijeni

**HBV** : Hepatit B virüsü

**HC II** : Heparin kofaktör 2

**HCV** : Hepatit C virüsü

**HIV** : Human Immunodeficiency Virus

**HLA** : Human leukocyte antigen

**HTLV-1** : Human T-Lymphotropic Virus

**ICAM-1** : İntrasellüler adezyon molekülü



**IGF-1** : Insulin-like growth factor 1  
**IGFBP-3** : Insulin-like growth factor-binding protein 3  
**IL** : İnterleukin  
**KİT** : Kök hücre transplantasyonu  
**KK** : Kırmızı küre  
**MCH** : Ortalama korpusküler hemoglobin  
**MCHC** : Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu  
**MCV** : Ortalama korpusküler eritrosit volümü  
**NK** : Natural killer  
**RNA** : Ribonükleik asit  
**SFT** : Solunum fonksiyon testi  
**TAT** : Trombin-AT III  
**T.C.** : Türkiye Cumhuriyeti  
**TGF-β 1** : Transforming growth factor β 1  
**TIF** : Thalassemia International Federation  
**TTV** : Torque Teno virüs  
**VCAM-1** : Vasküler hücre adezyon molekülü  
**VWF** : Von-Willebrand Faktör  
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beta talasemi majör (B-TM), hastalarda  $\beta$  globin zincirinin homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak yokluğu ( $\beta^0$ ) veya azlığına ( $\beta^+$ ) bağlı olarak ve eritrosit prekürsörlerde  $\alpha$  globin zincir fazlalığı ve  $\alpha/\beta$  zincir oranında dengesizliğe yol açarak ağır anemi ve inefektif eritropoez ile karakterize bir klinik tabloya neden olmaktadır <sup>1,2</sup>.

Eritrositlerde  $\alpha$  globin zincir fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, buna bağlı olarak eritrositlerde hemoliz ve eritroid prekürsörlerde  $\alpha$  globin fazlalığına bağlı olarak da kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu hemolitik anemi görülmektedir.

Tedavi edilmeyecek olursa hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan ve hızla ölümlü sonuçlanan bir hastalık olan B-TM' ün tedavisinde son 30 yıl içerisinde oldukça önemli gelişmeler olmuştur.Önceleri hastalara transfüzyonlar, ancak derin anemileri geliştiğinde uygulanırken 1960' lı yıllarda düzenli transfüzyonlar yapılmaya başlanmış, böylece anemi ve hipoksiye bağlı komplikasyonların önü alınmıştır. 1970' li yıllarda desferoksamin ile şelasyon tedavisinin uygulamaya girmesi ile transfüzyonlara ve bağırsaktan artmış demir emilimine bağlı oluşan vücuttaki demir yükünün azaltılması gündeme gelmiştir. 1980' lerde hipertransfüzyon (transfüzyon öncesi hemoglobinin değerlerini 10.5-11 g/dl' nin üzerinde tutmayı amaçlayan) rejimlerinin kullanılmasıyla inefektif eritropoezin önlenmesi mümkün olmuştur.Uygun zamanda splenektomi yapılması da tedavinin bir parçasıdır.Yine 1980' lerde uygulanmaya başlayan kemik iliği nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

B-TM' lü hastalarda klinik, hastaların uygun tedavi alıp almamalarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmezken uygun tedavi almayan hastalarda ağır klinik bulgular gelişebilmektedir.

B-TM' lü bebeklerde doğumda hiçbir klinik bulgu yoktur. Genellikle yaşamın 4-6. aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gecikme, karın şişliği (karaciğer dalak büyümesine bağlı) sık enfeksiyon gibi bulgular ile hastanelere başvururlar. Bu hastalara kan transfüzyonu yapılmaz ise anemi derinleşir kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilirler. Dalak büyüklüğü işlevsel olarak hipersplenizme yol açar buna bağlı olarak pansitopeni, ve enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir <sup>3</sup>.

B-TM' lü hastalarda artmış intestinal demir absorpsiyonunun yanında düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) bu hastalarda organ yetmezliklerine yol açmaktadır.

Günümüzde standart tedavi kabul edilen kan transfüzyonları ile birlikte düzenli demir şelasyon tedavisi uygulanan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmez <sup>3</sup>.

Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Kan transfüzyonlarına bağlı demir birikiminin önlenmesi için uygun düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda demir birikimine bağlı organ komplikasyonları önlenmiş olur <sup>1</sup>.

Ancak, sözü edilen modern tedavi uygulamaları ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde tüm hastalara etkin bir şekilde ulaştırılamamaktadır. Ayrıca, hastaların tedaviye uyumu da gelişmiş ülkelerde bile halen önemli bir sorundur.

B-TM' de görülebilecek komplikasyonlar multifaktöriyeldir ve hastanın tedaviye uyumuna göre değişkenlik gösterir. Komplikasyonların patofizyolojisi ineffektif, ekstramedüller hematopoez ve tedavi ilişkili yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Tedavi ilişkili başlıca yan etkiler transfüzyonel demir birikimi, transfüzyonlar ile ilişkili enfeksiyonlar ve şelatörlerin yan etkileridirler. En önemli ölüm nedenlerini

kalp yetmezliği ve ventriküler aritmiler, splenektomi sonrası gelişen ciddi infeksiyonlar ve hemakromatozise bağlı gelişen çoklu organ yetmezliği oluşturur.

B-TM hastalığında sağkalım ve komplikasyonları ile ilgili yapılan bir çok çalışma mevcuttur. Borgna-Pignati C. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1970-1974 yılları arasında doğan hastalarda 20 yaşına ulaşma olasılığı % 87 iken, 25 yaşına ulaşma yaşı % 82 olduğu belirtilmektedir<sup>4</sup>. Ölen hastaların ferritin düzeyinin, yaşayan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada tüm hastaların % 6.4'ünde kalp yetmezliği, % 5.4'ünde diyabet, % 5'inde aritmi, % 11.6'ında hipotiroidizm, % 1.8'inde HIV enfeksiyonu, % 1.1'inde tromboz komplikasyonları saptandığı belirtilmiştir<sup>4</sup>.

Thuret İ. ve ark.'nın 2005-2008 yılları arasında 378 hastada yaptıkları çalışmada ise saptanan komplikasyonların % 10 kardiyak yetmezlik, % 6 diyabet, % 10 hipotiroidizm, % 48 hipogonadizm olduğu, adolesan yaş grubunda endokrin komplikasyonlarda artış olduğu belirtilmektedir<sup>5</sup>. Ülkemizde ise B-TM'lü hastalarla ilgili komplikasyonlarla ilgili genel bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızın amacı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Hematolojisi bilimdalı'nda izlenen B-TM'lü hastalarda gelişen komplikasyonları belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TALASEMİNİN TANIMI

Talasemiler hemoglobinin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının defektif sentezi sonucu kısmen ya da tamamen normal hemoglobinin sentezinin azalmasının yol açtığı bir grup heterojen otozomal resesif geçişli herediter hematolojik hastalıktır. Etkilenen globin zincirine göre alfa, beta, gama ve delta talasemiler olmak üzere farklı talasemiler olarak adlandırılmaktadır <sup>1</sup>.

### 2.2. TALASEMİNİN TARİHÇESİ

Von Jaksch Wartenhurst 1889 yılındaki orijinal çalışmasında anemilere ait ilk tanımlamaları yapmış olup anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir hastayı “*Anemia Infanticum Pseudoleucemicum*” olarak isimlendirmiş, ancak sonrasında hastalığın aslında bir lösemi formu olmadığı anlaşıldığında, hastalık kendi ismine ithafen “*Von Jaksch Anemisi*” olarak adlandırılmıştır <sup>6</sup>. Pediatrist Thomas Cooley (1871-1945) 1925 yılında hayatının ilk yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklere, “*Cooley Anemisi*” adını vermiştir <sup>7</sup>. Literatürde zaman içinde “Splenik Anemi” ve “Eritroblastozis” gibi isimler de almış olan talasemi sendromlarına 1932 yılında George Whipple ve Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak “*Thalassemia- Büyük Deniz*” isminden esinlenerek “*Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi*” adını uygun görmüşlerdir <sup>6</sup>.

1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtıldığını göstermiştir. 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemileri “majör” ve “minör” olmak üzere iki ayrı grup altında toplamışlar, 1946 yılında Vezzoso İtalya’da talasemi dağılımının sıtma dağılımı ile aynı olduğunu yayınladı. 1949 yılında Chini ve Valeri ise kafa iskeletinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Sicilya’ da, Sardinya’ da Amerika’ nın ilk yerlilerinde, Peru’ nun İnkalarında, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Azteklerinde, Yucatan’ da Maya yerlilerinde ve daha bir çok yerde ortaya çıktığını yayınlamışlardır. 1950 yılında Neel ve İtano hemoglobinin

elektroforezinde anormal hemoglobinleri tanımladılar. 1959' da Ingram ise  $\alpha$  ve  $\beta$ -talasemiler olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur. Ertesi yıl Wolman, talasemi' de transfüzyon tedavilerini tanımlamıştır <sup>6</sup>. 1960-1980 yılları arasında alfa, beta, gama ve delta globinlerin farklı genlerde olduğu yayınlandı. Talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptandı. 1980' li yıllardan sonra talaseminin moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar yayınlandı <sup>8</sup>.

Ülkemizde ilk B-TM vakası 1941 yılında tanımlanmıştır. Ancak talasemilerin bir sağlık problemi olarak dikkate alınması 1950' li yıllara denk gelmektedir<sup>9,10</sup>. 1950' li yıllarda, Türkiye'de hemoglobinopati ile ilgili ilk çalışmalar Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır. 1987' de Türk toplumunda talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar Prof. Dr. Nejat Akar ve arkadaşları tarafından yayınlandı. 2002 yılında Prof. Dr. Nazlı Başak ve arkadaşları Türk toplumunda beta talaseminin moleküler spektrumunu yayınladı <sup>8</sup>.

### **2.3. DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE TALASEMİ ORGANİZASYONU**

Dünyada talasemi hastalığı ile savaş adına kurulan ilk ortak kuruluş 1987 yılında çalışmaya başlayan "*Dünya Talasemi Federasyonu- Thalassemia International Federation, TIF*" olup bugün itibariyle dünya genelinde 91 üye ülkesi bulunmaktadır. 2005 yılında kurulan "*Türkiye Talasemi Federasyonu*" da kuruluşunun ertesini senesinde TIF' e üye ülkeler arasına katılmıştır <sup>8</sup>.

30.12.1993 tarihinde, 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkmıştır. Türkiyede 1993 yılında "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele" yasasının çıkmasından sonra Sağlık Bakanlığı tarafından Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla' da talasemi merkezleri kurulmuş ve bu merkezlerde hastaların tedavileri yanında tarama çalışmalarına da hız verilmiştir. Bu tarihten sonra Başbakanlık Aile Araştırma Kurumu Başkanlığı tarafından Sağlık Bakanlığı ve İçişleri Bakanlığı aracılığı ile evlenecek çiftlerde talasemi taraması yapılması önerilmiş, İl Hıfzısıha Kurul kararı ile bu inceleme zorunlu hale getirilmiştir <sup>8</sup>.

Eskiden Akdeniz' e kıyısı olan ülkelerde daha sık olarak görülmekte olan talasemi sendromları, yoğun iç göç ve dış göçler sayesinde dünyanın pek çok bölgesinde yüksek sıklıkta görülmektedir. Bu nedenle tüm pediatrist ve hematologlar çalıştıkları bölgeden bağımsız olarak, anemi ayırıcı tanısında talasemileri mutlaka akılda tutmalıdırlar. Bu sayede kesin tanı konulabilmekte, hasta bireylerin yönetimi ve taşıyıcıların tespiti sağlanabilmekte ve risk altındaki kişilere gerekli genetik danışmanlık verilebilmektedir <sup>11,12</sup>.

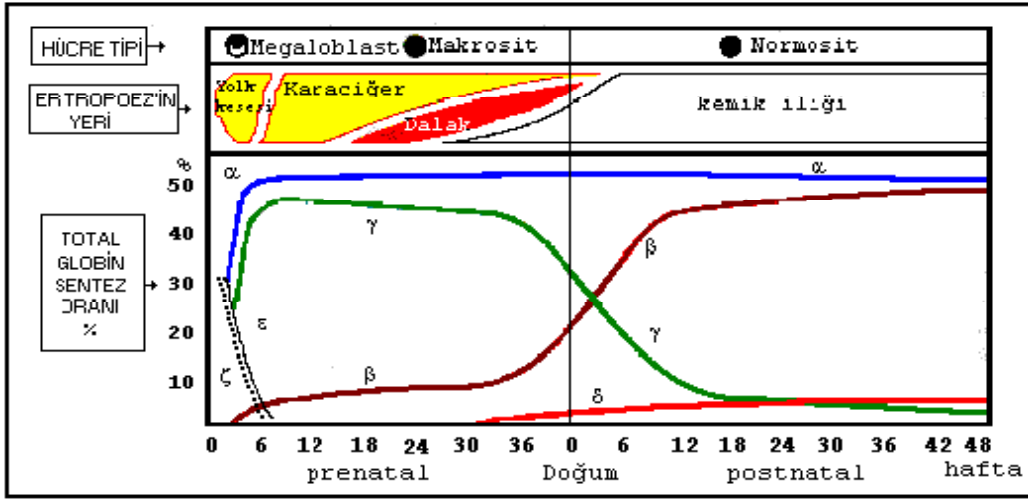
## **2.4. HEMOGLOBİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ**

### **2.4.1. HEMATOPOEZ**

Hematopoez kan yapımını tanımlar. Eski Yunanca'da kan anlamına gelen *haima* ile yapmak anlamına gelen *poiein* kelimelerinin birleşimi ile meydana gelmiştir. Bir erişkinde ortalama olarak kemik iliğinde her gün  $\sim 5 \times 10^{11}$  hücre üretilmektedir. Kan hücrelerinin üretimi oldukça sıkı bir mekanizma ile kontrol edilir <sup>13</sup>.

Hematopoez birinci trimesterde yolk salk' ta başlar ve sonrasında karaciğer ve dalağa geçer. İkinci trimesterde hematopoezden sorumlu en önemli organ karaciğerdir. Kemik iliğinin hematopoezde baskın rol oynaması ancak üçüncü trimesterde olur. Doğumda ise kan üretiminin çoğu kemik iliğinde gerçekleşmektedir, kemik iliğinde kan üretilmesine intramedüller hematopoez denir. (Şekil 2.1) Fakat doğumdan sonra kemik iliğinde herhangi bir hastalık nedeni ile kan üretimi yapılamıyorsa karaciğer ve dalak kan üretim işini yeniden yapabilir buna "*ekstramedüller hematopoez*" denir <sup>13</sup>.

Bebeklik ve çocukluk çağında hemen her kemikte aktif hematopoeze ait bulgular vardır. Yaş arttıkça hematopoetik olarak aktif olan kırmızı kemik iliğinin yerini yağ dokusundan oluşan ve kan üretiminde etkisiz olan sarı ilik alır. Erişkinlerde hematopoez proksimal uzun kemikler ve aksiyal iskelet kemiklerinde olur <sup>13</sup>.

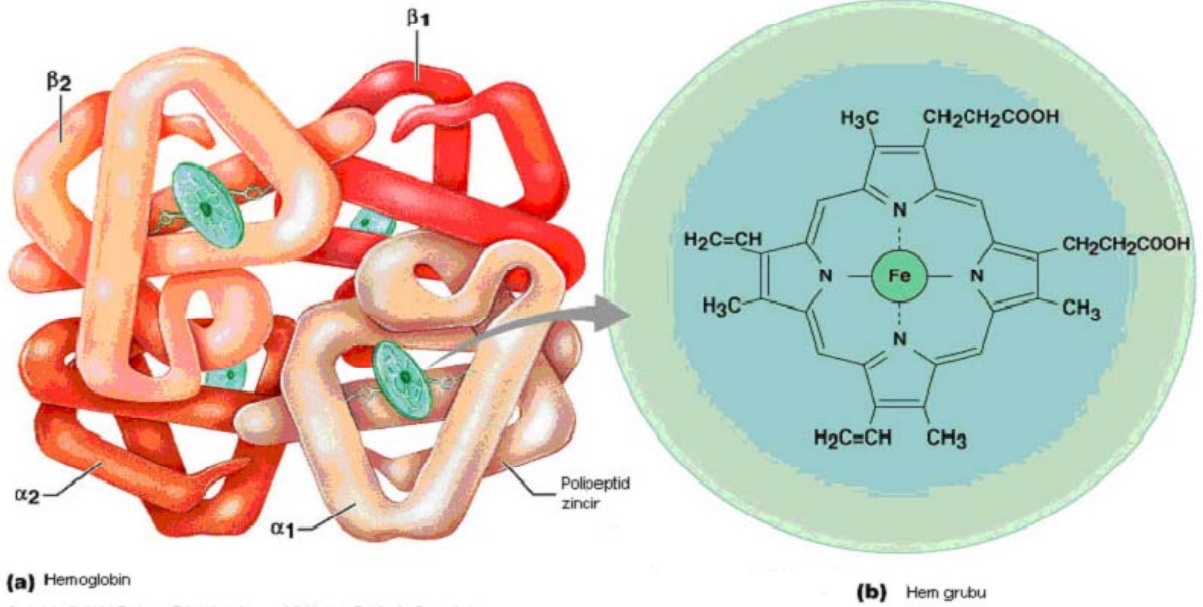


Şekil 2.1. Hematopoez ve hemoglobin sentezi

## 2.4.2. HEM YAPISI

Hemoglobin, dört subüniteden oluşan globüler bir proteindir. Her subünite hücre içinde farklı mekanizmalarla sentez edildikten sonra birleşerek “hem” denilen bir prostetik grup ve bu gruba bağlanmış globin adı verilen bir polipeptid zincirden oluşmaktadır<sup>14</sup>. Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan her globin zincirlerine bir tane hem plağı bağlanmıştır. Hem grubu, ferröz ( $Fe^{+2}$ ) şeklinde demir atomu ve protoporfirin halka sisteminden oluşmaktadır. Globüler hemoglobin molekülünün kompleks yapısındaki hem molekülü tüm insan Hb tiplerinde aynıdır ve hidrofobik bir ortam oluşturan hem cepleri içerisinde yerleşmiştir. Bu yapı, hemoglobin molekülüne oksijen bağlanmasını ve kanın kırmızı renkli olmasını sağlamaktadır<sup>15</sup>. Hemoglobin molekülünün ağırlığı 64.500 daltondur<sup>16</sup>. En yüksek oranda eritrositlerde bulunur<sup>17</sup>. (Şekil 2.2)



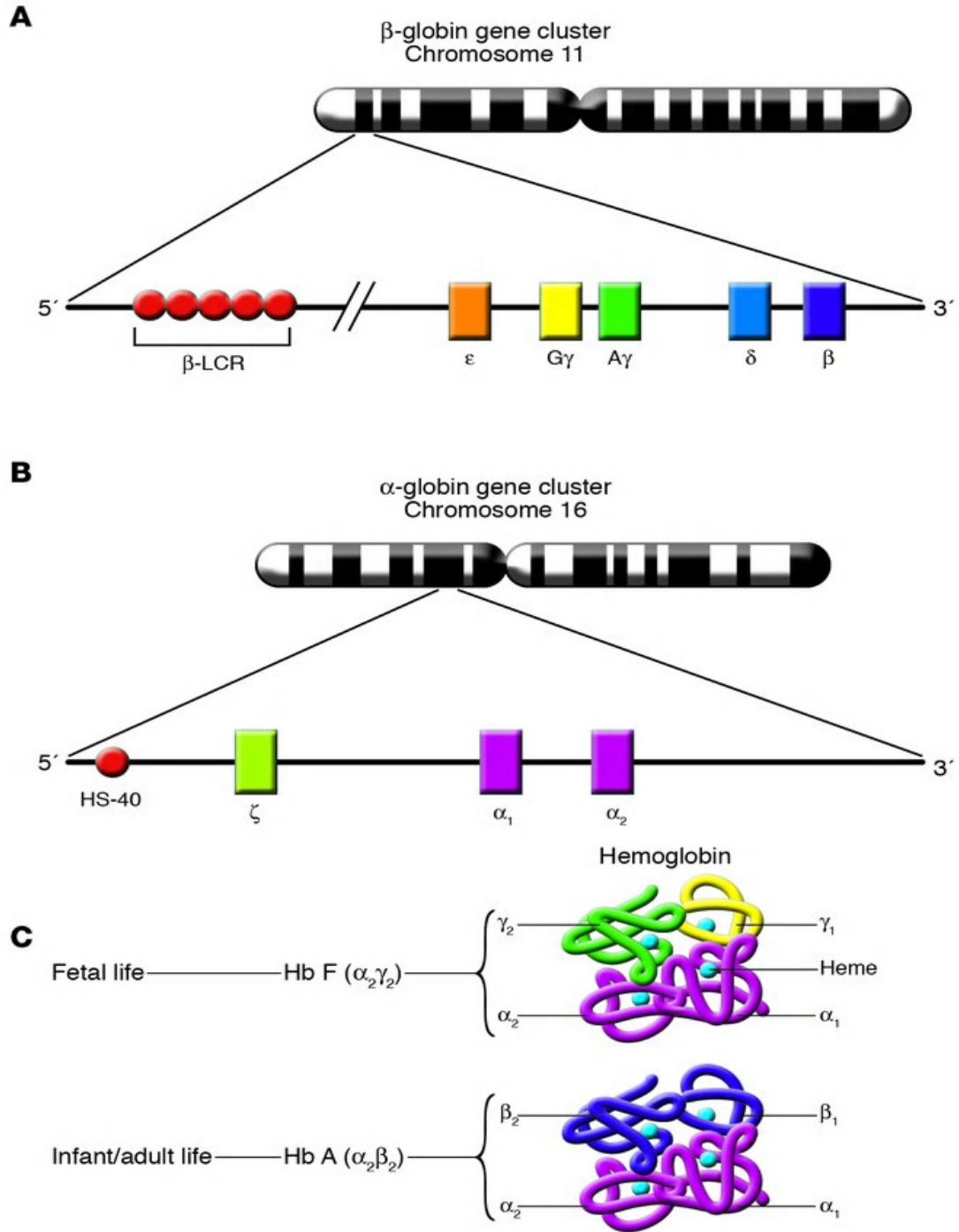


Şekil 2.2. Hemoglobinin ve Hem grubunun yapısı

### 2.4.3. GLOBİN YAPISI

İnsanda hemoglobin molekülünün globin kısmı: alfa, beta, gamma, delta, epsilon ve zeta olmak üzere 6 farklı polipeptid zinciri içermektedir. Zeta ve alfa polipeptid zincirlerinin sentezlenmesinden sorumlu genler 16. kromozomda, epsilon, gamma, delta ve beta globin genleri ise 11. kromozomda lokalize olmuştur<sup>18</sup>. (Şekil 2.3)

Yetişkin hemoglobininin yaklaşık % 96' sını oluşturan Hb A, iki alfa ve iki beta ( $\alpha_2\beta_2$ ) olmak üzere 4 globin zincirinden oluşur. Minör erişkin hemoglobini olan Hb A2, iki alfa ve iki delta ( $\alpha_2\delta_2$ ) zincirinden, fetal hemoglobin olan Hb F ise iki alfa ve iki gamma ( $\alpha_2\gamma_2$ ) zincirinden oluşur. Embriyonik gelişim sırasında tanımlanan hemoglobinler ise Hb Gower I ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Hb Gower II ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) ve Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ )' dır<sup>14</sup>. (Tablo 2.1)



Şekil 2.3. Globin genlerinin kromozomal organizasyonu

Embriyogenezin ilk haftaları dışında globin zincirlerinden biri daima alfadır. Gebeliğin 10-11. haftalarında eritropoezin karaciğer ve dalakta başlaması ile embriyonik hemoglobinler azalarak kaybolur ve Hb F yapımı başlar. Doğumdan

sonra Hb F miktarı azalırken buna paralel olarak Hb A üretimi artmaktadır. (Şekil 2.1-2.3) Bir yaşında Hb F üretimi % 2, erişkinde ise % 1' in altına inmektedir.

| Hemoglobin  | Globin zincirleri       | Zaman                                                | Erişkin değeri |
|-------------|-------------------------|------------------------------------------------------|----------------|
| A           | $\alpha_2\beta_2$       | Erişkin hayattaki majör Hb                           | ~ % 96         |
| A2          | $\alpha_2\delta_2$      | Erişkin hayattaki minör Hb                           | % 2,5-3,5      |
| F           | $\alpha_2\gamma_2$      | Fetal dönemdeki majör Hb, erişkin dönemdeki minör Hb | % 1'den az     |
| Gower I     | $\zeta_2\varepsilon_2$  | Erken intrauterin dönemdeki Hb                       | -              |
| Gower II    | $\alpha_2\varepsilon_2$ | Erken intrauterin dönemdeki Hb                       | -              |
| Portland 1* | $\zeta_2\gamma_2$       | Erken intrauterin dönemdeki Hb                       | -              |

\*Portland 2 sadece alfa zinciri üretimi azaldığında saptanır.

**Tablo 2.1.** İntrauterin, fetal ve erişkin dönemdeki Hb tipleri

#### 2.4.4. ANORMAL HEMOGLOBİN SENTEZİNİN SINIFLAMASI

Hemoglobinin yapısında bulunan globin zincirlerinin sentezindeki azalma veya yapılarındaki amino asit değişikliği ile karakterize olaylara hemoglobinopatiler denilmektedir. İnsan yaşamı için vazgeçilmez olan Hb' ni etkileyen hastalıklar temel olarak üç grupta incelenebilir<sup>19</sup>.

1. Yapı olarak normal ancak globin sentezinin azaldığı durumlar (Talasemiler)
2. Yapı olarak anormal globin sentezinin olduğu durumlar (Hb S, Hb C, Hb E)
3. Globin zincir tiplerinin değişiminde başarısızlık sonucu olan durumlar (fetal Hb' nin herediter kalıcılığı)

## 2.5. TALASEMİLERİN SINIFLAMASI

Talasemiler, Hb' deki kalitatif anomalileri temsil eden hemoglobinoatlilerden farklı olarak, globin zincir üretimindeki kantitatif anomalilerden kaynaklanır. Talasemiler normal Hb bileşenlerini oluşturan spesifik zincirlerin bozulmuş olan sentezlerine göre sınıflandırılır<sup>20</sup>. Bir globin zincirinin azalmış üretimi sadece hücre içi Hb seviyesinin düşüklüğü ile sonuçlanmaz, ayrıca diğer globin zincirinin nispeten fazla olmasına yol açar<sup>21</sup>.

Talasemiler, sentezi bozulan globin zincirinin ismi ile adlandırılırlar. Örneğin;  $\alpha$ -talasemi,  $\beta$ -talasemi,  $\delta\beta$ -talasemi,  $\gamma\delta\beta$ -talasemi gibi. En sık gözlenen talasemi tipleri ise  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemilerdir<sup>22</sup>.  $\alpha$  globin genini kodlayan gendeki moleküler defekt daha çok delesyon şeklindedir<sup>23</sup>.  $\beta$ -talasemi ise geniş klinik fenotipik çeşitlilik gösterir.  $\beta$  globin geninde mutasyon sonucu globin zincir sentezi azalmaktadır<sup>24</sup>.  $\beta$  globin geninde moleküler defekt daha çok nokta mutasyonlarıdır. Bugüne kadar 200'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Hiç globin zinciri sentezlenmeyen talasemiler  $\alpha^0$  veya  $\beta^0$  olarak adlandırılırken azalmış oranda globin zinciri üretebilen bazı talasemiler ise  $\alpha^+$  veya  $\beta^+$  olarak ifade edilirler. Defektif  $\delta$  ve  $\beta$  zincir sentezi olan  $\delta\beta$  talasemiler de, aynı şekilde  $(\delta\beta)^+$  ve  $(\delta\beta)^0$  olarak alt gruplara ayrılırlar<sup>25</sup>. Talasemilerin sınıflandırılması ve klinik özellikleri tablo 2.2' de gösterilmiştir<sup>26</sup>.

Hastalığın en belirgin özelliği anemi olup heterozigot ve homozigot tipine göre çok hafif ya da çok ağır olabilmektedir<sup>27</sup>. Talasemilerin klinik olarak sınıflandırılması tablo 2.3'de görülmektedir.

| Talasemiler        |                                            | Globin Genotipi                                       | Özellikler                               | Dışavurum                                                              | Hemoglobin Elektroforez                                      |
|--------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Alfa Talasemiler   | 1 gen delesyonu                            | $-\alpha / \alpha, \alpha$                            | Normal                                   | Normal                                                                 | Yenidoğan:<br>Bart's % 1–2                                   |
|                    | 2 gen delesyonu trait                      | $-\alpha / -\alpha$<br>$-\alpha / -\alpha$            | Mikrositoz,<br>Hafif hipokromazi         | Normal, hafif anemi                                                    | Yenidoğan:<br>Bart's: % 5–10                                 |
|                    | 3 gen delesyonu Hb H                       | $-\alpha / -\alpha$                                   | Mikrositoz,<br>Hipokromik Hafif anemi,   | Transfüzyon gerekli değil                                              | Yenidoğan:<br>Bart's: % 20–30                                |
|                    | 2 gen delesyonu + Constant Spring          | $-\alpha / -\alpha$ <sup>Constant Spring</sup>        | Mikrositoz,<br>Hipokromik                | Orta şiddetli anemi, Transfüzyon, Splenektomi.                         | Constant Spring % 2–3,<br>Hb H % 10–15                       |
|                    | 4 gen delesyonu                            | $-\alpha / -\alpha$                                   | Anizositoz,<br>Poikilositoz              | Hidrops Fetalis                                                        | Yenidoğan:<br>% 89–90<br>Bart's ile Gower 1 ve 2 ve Portland |
|                    | Non-delesyonel                             | $\alpha, \alpha / \alpha, \alpha$ <sup>Değişken</sup> | Mikrositoz,<br>Hafif anemi               | Normal                                                                 | Değişken Hb % 1–2                                            |
| Beta Talasemiler   | $\beta^0$ veya $\beta^+$ heterozigot:trait | $\beta^0 / A, \beta^+ / A$                            | Değişken mikrositoz                      | Normal                                                                 | Artmış A2,<br>Değişken F                                     |
|                    | $\beta^0$ -Talasemi                        | $\beta^0 / \beta^0, \beta^+ / \beta^0, E / \beta^0$   | Mikrositoz,<br>Çekirdekli KK             | Transfüzyon gerekli                                                    | F % 98 ve<br>A2 % 2<br>E % 30–40                             |
|                    | $\beta^+$ -Talasemi şiddetli               | $\beta^+ / \beta^+$                                   | Mikrositoz<br>Çekirdekli KK              | Transfüzyon gerekli/Talasemi intermedia                                | F % 70–95,<br>A2 % 2,<br>Eser A                              |
|                    | Sessiz                                     | $\beta^+ / A$                                         | Mikrositoz                               | Mikrositoz ile normal                                                  | A2 % 3.3–3.5                                                 |
|                    |                                            | $\beta^+ / \beta^+$                                   | Hipokromik,<br>Mikrositoz                | Hafif -orta anemi                                                      | A2 % 2–5,<br>F % 10–30                                       |
| Dominant (nadir)   | $\beta^0 / A$                              | Mikrositoz,<br>Anormal KK                             | Orta şiddetli anemi,<br>Splenomegali     | Artmış F ve<br>A2                                                      |                                                              |
| Diğer Talasemiler  | $\delta$ -Talasemi                         | A/A                                                   | Normal                                   | Normal                                                                 | A2 yokluğu                                                   |
|                    | $(\delta\beta)^0$ -Talasemi                | $(\delta\beta)^0 / A$                                 | Hipokromik                               | Hafif anemi                                                            | F % 5–20                                                     |
|                    | $(\delta\beta)^+$ -Talasemi Lepore         | $\beta^{\text{Lepore}} / A$                           | Mikrositoz                               | Hafif anemi                                                            | Lepore % 8–20                                                |
|                    | Lepore                                     | $\beta^{\text{Lepore}} / \beta^{\text{Lepore}}$       | Mikrositik,<br>Hipokromik                | Talasemi intermedia                                                    | F % 80,<br>Lepore % 20                                       |
|                    | $\gamma\delta\beta$ -Talasemi              | $(\gamma^A\delta\beta)^0 / A$                         | Mikrositoz,<br>Mikrositik,<br>Hipokromik | Orta şiddette anemi,<br>Splenomegali,<br>Homozigot:talasemi intermedia | Azalmış F ve<br>A2                                           |
| $\gamma$ -Talasemi | $(\gamma^A\gamma^G)^0 / A$                 | Mikrositoz                                            | Homozigot olmadıkça önemsiz              | Azalmış F                                                              |                                                              |

**Tablo 2.2.** Talasemilerin sınıflandırılması ve klinik özellikleri

### 2.5.1. ALFA TALASEMİLER

Dört tür  $\alpha$ -talasemi sendromu söz konusudur. Genetik olarak etkilenen  $\alpha$  globin gen sayısına göre klinik tablo değişmektedir. Bunlar;

1-Sessiz taşıyıcılık: Tek gende delesyon vardır. Klinik ve hematolojik olarak normaldir.

2-  $\alpha$ - talasemi taşıyıcılığı (trait): İki gende delesyon vardır. Hafif bir formdur. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Bazen hafif bir anemi görülebilir.

3- Hb H hastalığı: Üç gen delesyonu sonucu oluşur. Hafif mikrositik anemi ve ılımlı splenomegali, nadiren de sarılık ve kolelitiyazis ile seyreder. Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirebilir.

4-Hemoglobin Bart' s Hastalığı: Alfa geni hiç yoktur. İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal hemoglobin sentezi yoktur. Şiddetli anemi, hidrops fetalis sonucu ya intrauterin ex olurlar ya da doğduktan kısa süre sonra ölürlür. (Tablo 2.2 ve 2.3).

### 2.5.2. BETA TALASEMİLER

Dört tür  $\beta$ -talasemi sendromu olabilir. Bunlar:

1-Sessiz taşıyıcılık: Tek bir  $\beta$  globin geni etkilenmiştir ve etkilenen gende parsiyel ekspresyon devam etmektedir ( $\beta^{+}/\beta$ ).

2-Talasemi minor ( trait): Tek bir  $\beta$  globin geni etkilenmiştir ve etkilenen gende ekspresyon durmuştur ( $\beta^0/\beta$ ). Genellikle hafif anemi ile seyreden asemptomatik heterozigot beta talasemi formudur. Tanı tesadüfen veya aile taramaları sırasında ortaya konur. Tanı tam kan sayımı, eritrosit indisleri, periferik yayma, eritrosit içindeki inklüzyon cisimcikleri, Hb A2 ve Hb F tayini ile konur<sup>28</sup>. Hb A2 % 3.5-7 oranında, Hb F ise % 2-5 oranında bulunur. Hemoglobin düzeyi genellikle 9-11 gr/dl, ortalama korpusküler eritrosit volümü (MCV) 50-70 fL arasındadır. Periferik yaymada, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve hedef hücreler görülür<sup>29</sup>.

3-Talasemi intermedia: Her iki  $\beta$  globin geni de etkilenmiştir ve etkilenen

genlerde ekspresyon azalmış olmakla beraber devam etmektedir ( $\beta^+ / \beta^+$ ). Talasemi intermedialı hastalarda klinik bulgular çok değişken olup, ağır olgularda ilk transfüzyon 2-6 yaş arasındadır. B-TM' lu hastalarda olduğu gibi düzenli transfüzyon gereksinimleri olmasa da, aralıklı transfüzyon gereksinimi gösterebilir. Hafif talasemi intermedialı olgular erişkin döneme kadar transfüzyon ve tanı almadan gelebilmektedir. Talasemi intermedialı hastalarda da inefektif eritropoeze bağlı olarak splenomegali gelişebilmekte ve bunun sonucunda anemi ve transfüzyon gereksinimi derinleşebilmektedir. Bu hastaların transfüzyon gereksinimleri splenektomi ile azaltılsa da, splenektomiye bağlı gelişebilecek pulmoner hipertansiyon ve bunun yüksek morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle splenektomi bu hastalarda mümkün olduğunca ertelenmelidir<sup>3</sup>.

Talasemi intermedialı hastalarda transfüzyona ne zaman başlanacağını belirlerken hastanın kronik anemisine bağlı gelişebilecek büyüme geriliği, yüz değişiklikleri, splenomegali, kalp yetmezliği, patolojik kemik kırıkları gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Talasemi intermedialı hastalar da transfüzyona bağlı gelişebilecek demir birikimine bağlı komplikasyonlar yönünden izlenmelidirler. Bu hastalarda transfüzyon programında olmasalar dahi, artmış intestinal demir absorpsiyonuna bağlı olarak demir birikimi olabilmektedir; ancak bu grup hastalarda demir şelatörlerinin kullanımı ile ilgili Faz III çalışmalar devam etmekte olup yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Talasemi intermedialı hastalarda kemik iliği anemiyi yenebilmek için kompanse edilebilir olarak daha aktiftir, bu da kemikte osteoporoz, patolojik kırıklara, sekonder folik asit eksikliğine yol açabilmektedir. Öte yandan bu hastalarda eritrosit yıkım ürünlerine bağlı olarak safra taşları ve buna bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Talasemi intermedialı hastalarda özellikle daha ileri yaşlarda görülebilecek diğer bir komplikasyon ise kronik anemiye bağlı, özellikle ayak bileği etrafında görülebilecek bacak ülserleridir. Talasemi intermedialı hastalar artmış ürik asite bağlı olarak ürik asit nefropatisi geliştirmeye de eğilimlidir<sup>1,3,30</sup>.

**4-Talasemi majör:** Her iki  $\beta$  globin geni de etkilenmiştir ve etkilenen

genlerde ekspresyon tamamen durmuştur ( $\beta^0/\beta^0$ ). (Tablo 2.2 ve 2.3)

B-TM' lu bebeklerde doğumda hiçbir klinik bulgu yoktur. Genellikle üç aydan sonra  $\gamma$  zincir yapımının durdurulup beta zincir yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi ortaya çıkar<sup>30,31</sup>. Yaşamın ilk aylarında hafif olan anemi giderek derinleşir. Doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde solukluk, iritabilite, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, ateş atakları, batın distansiyonu ve diyare gibi gastrointestinal sistem bulguları görülür. Olgular çoğunlukla 1 yaş civarında transfüzyona bağımlı hale gelir<sup>32</sup>. Yeterli transfüzyon almayan çocuklarda zamanla maksiller hiperplazi, frontal çıkıklık, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne doğru belirginleşmesi gibi kraniyofasiyal değişiklikler (talasemik yüzü) ortaya çıkar. Radyolojik olarak uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler ve kaba görünüm, özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm saptanabilir. Eğer hastalar ilk 5 yıl içinde tedavi edilmezlerse, şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeniyle kaybedilirler<sup>28</sup>. Talasemi majör' lü hastalar genellikle araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilirler<sup>33</sup>.

Talasemi majör' lü hastalarda laboratuvar bulgusu olarak, eritrosit sayısı, MCV, ortalama korpusküler hemoglobini (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) azalmıştır. Periferik kan yayması incelemesinde; anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve mikrositoz görülebilir. Çok sayıda hedef hücre ve belirgin bazofilik noktalanma görülür. Retikülosit sayısı genellikle % 5-15 arasındadır. Ancak inefektif eritropoez ve intramedüller eritroblast yıkımına bağlı olarak retikülosit sayısı beklenenden düşük olabilir. Serum demiri artmış, serum transferrini satüredir ve transferrine bağlanmayan demir fraksiyonu artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde, Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde Hb A2 ve Hb A düzeyleri saptanır. Talasemi majörde transfüzyon öncesinde Hb F % 60' ın üzerindedir. Sekonder hipersplenizm gelişmemiş ise trombosit ve lökosit sayısı hafifçe artmıştır. Splenektomiden sonra periferik yaymada çok sayıda çekirdekli eritrositlere rastlanır<sup>28,34</sup>.



|                                              |                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sessiz taşıyıcılar ( $\alpha$ veya $\beta$ ) | Hematolojik bulguları normaldir                                                                                             |
| Talasemi minör ( $\alpha$ veya $\beta$ )     | Hafif anemi ile birlikte mikrositoz ve hipokromi                                                                            |
| Hb H hastalığı ( $\alpha$ - talasemi)        | Orta şiddette hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali                                                                      |
| Hidrops fetalis ( $\alpha$ - talasemi)       | Şiddetli anemi nedeni ile in utero ölüm                                                                                     |
| Talasemi intermedia                          | Düzenli transfüzyon ihtiyacı yoktur                                                                                         |
| Talasemi Majör                               | Ağır anemi, büyüme geriliği, hepatosplenomegali, kemik iliği genişlemesi ve kemik deformiteleri.<br>Transfüzyona bağımlıdır |

**Tablo 2.3.** Talasemilerin klinik olarak sınıflandırılması

## 2.5.2.1. BETA GLOBİN YAPISAL VARYANTI İLE İLİŞKİLİ BETA TALASEMİLER

### 2.5.2.1.1. HEMOGLOBİN S BETA TALASEMİ

Hb S  $\beta$ -talasemi, ilişkili  $\beta$ -talasemi genine bağlı olarak farklı kliniklerde seyrederek. Hb A' nın hiç üretilmediği Hb S  $\beta^0$  genellikle orak hücreli anemiden ayrılamaz. Benzer şekilde az sayıda normal  $\beta$  zincirinin sentezlendiği, % 5-10 arasında Hb A' nın saptandığı Hb S  $\beta^{+}$  da ciddi klinik ile seyrederek. Bunun yanında  $\beta$ -talasemi allelinin hafif düzeyde olduğu Hb S  $\beta^{+}$  da Hb A düzeyinin % 30-40' larda seyrettiği hastalar genelde asemptomatik seyrederek.

### 2.5.2.1.2. HEMOGLOBİN C BETA TALASEMİ

Hb C  $\beta$ -talasemi, Batı Afrikada ve Akdeniz popülasyonunda görülür ve periferal kanda % 100 hedef hücre ile seyreden hafif-orta talasemi intermedia kliniği ile presente olur.

### 2.5.2.1.3. HEMOGLOBİN E BETA TALASEMİ

Hb E  $\beta$ -talasemi, tüm Güneydoğu Asya' da görülebilen bir talasemidir. Klinik  $\beta$  zincir sentezi ile ilişkilidir. Hb E  $\beta^0$  da sadece Hb F ve Hb E sentezlenir ve klinik

talasemi majör'e benzer, Hb E  $\beta^+$  da ise Hb A sentezlenebilir, klinik  $\beta$ -talasemi intermedia' ya benzer.

#### **2.5.2.1.4. DELTA-BETA TALASEMİ**

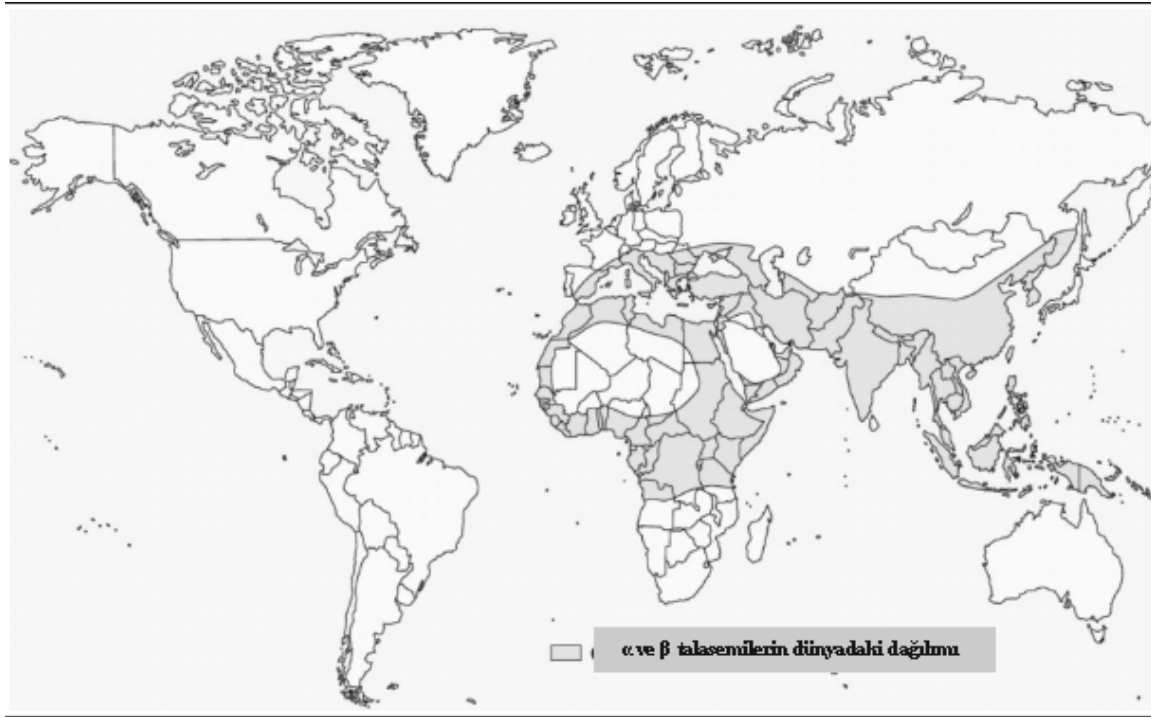
$\delta\beta^+$ -talasemilerin en sık görülen formu Hb Lepore hastalığıdır. Homozigot formu genellikle  $\beta$ -talasemiden ayırt edilemeyen klinik bulgular ile seyrederek Hb büyük kısmı Hb F' den oluşurken % 20 civarında Hb Lepore vardır. Heterozigot formu % 5-15 civarında Hb Lepore ve normal veya düşük Hb A2 içerir. Klinik olarak talasemi taşıyıcılığı ile uyumludur.

$\delta\beta^0$ -talaseminin çok farklı moleküler çeşiti vardır. Homozigot durum tipik talasemik kırmızı hücre değişikliği ve % 100 Hb F' in görüldüğü hafif-orta talasemi intermedia kliniği ile karakterizedir. Heterozigot formda hafif talasemik hücre değişikliği , % 10-20 Hb F ve düşük veya normal seviyede Hb A2 mevcuttur.

$\beta$ -talasemilerde  $\alpha$ - talasemilerin tersine klinik bulguların ağırlığı etkilenen gen sayısı ile korele değildir. Hastaların  $\gamma$  globin sentez etme kapasitesindeki artma klinik şiddeti hafifletir. Bu hastalarda  $\alpha$  veya  $\beta$  globin zincirlerinin miktarlarından daha çok globin zincirleri arasındaki orantısızlık hastalığın şiddetini belirler. Kemik iliğinde  $\gamma$  globin zinciri sentezinin yapılması zincirler arasındaki orantısızlığın derecesini azaltır ve böylelikle eritrosit üretimi iyileşir.  $\beta$  globin genindeki bazı mutasyonlarda  $\gamma$  globin gen ekspresyonu etkilenmektedir. Ancak bazı kişilerde ayrıca ek genetik düzenlemeler gerçekleşebilir ve Hb F sentezi artar. Bu hastaların klinik gidişini kompleks genetik etkileşimler etkilemektedir<sup>1,35</sup>.

## **2.6. DAĞILIM VE SIKLIK**

Talasemi dünyada en sık görülen genetik hastalık olarak öngörülmektedir. Talasemi mutasyonları özellikle bazı etnik gruplarda daha sık görülür. Oldukça yüksek sıklıkta Akdeniz' den, Orta Asya' ya, Hindistan' a, Burma ve güneydoğu Asya' ya kadar yayılmıştır<sup>36</sup>. ( Şekil 2.4)



Şekil 2.4.  $\alpha$  ve  $\beta$ -talasemilerin dünyadaki dağılımı

$\beta$ -talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) verilerine göre dünyada talasemi taşıyıcı sıklığı % 7 civarındadır. Dünyada her yıl 300.000-500.000 arasında hemoglobopatili çocuk doğmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünde (150 milyon)  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı (Talasemi minör) geni bulunmaktadır<sup>28</sup>.

Türkiye'de  $\beta$ -talasemi taşıyıcı sıklığı 1971' de Çavdar tarafından % 2 olarak bildirilmiştir<sup>37</sup>. Türkiye genelinde  $\beta$ -talasemi taşıyıcılık insidansı % 2 olmakla birlikte % 0.6-% 10.7 arasında bölgesel farklılık göstermektedir<sup>38,39</sup>. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgesinde talasemi taşıyıcılığı sık görülmektedir. Bölgesel yönden bakıldığında en düşük oran Erzurum bölgesinde saptanırken, en yüksek oran % 10.2 ile Batı Trakya Türkleri' nde bulunmuştur<sup>40</sup>. Akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, Türkiye' de beklenenin

de üzerinde  $\beta$ -talasemili çocuk doğmasının nedenidir. Hastalık, hafif klinikli  $\beta$ -talasemi intermedia ile transfüzyona bağımlı B-TM arasında seyreden çok geniş bir yelpazede görülmekle birlikte Türkiye’ de B-TM olguları ağır basmaktadır <sup>41</sup>. Türkiye’ de yaklaşık 1 milyon 400 bin taşıyıcı tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki toplam B-TM hasta sayısı ise 4500 civarındadır.

## 2.7. PATOFİZYOLOJİ

Talasemi sendromları moleküler düzeyde patofizyolojisi anlaşılabilen ilk genetik temelli hastalıklardan biridir. Globin zincir sentezinde  $\alpha$  ve non  $\alpha$  yapım oranları çok sıkı kontrol altındadır <sup>42</sup>. Talaseminin tüm patofizyolojik özellikleri, globin zincir sentezindeki dengesizlikle ilişkilidir. Beta globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile normal Hb A üretimi azalmakta ve B-TM hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bugüne kadar 200’den fazla  $\beta$  globin ve 30’dan fazla  $\alpha$  globin mutasyonu tanımlanmıştır. Türk toplumunda 30’u aşkın mutasyon tanımlanmıştır <sup>43,44</sup>.

Mutasyonun tipine bağlı olarak globin sentezinin daha fazla veya daha az etkilenmesi talasemi hastalığının hafif veya ağır seyrini belirler <sup>45</sup>. Türkiye’de prenatal tanı amacı ile yapılan bir çalışmada 140 kromozom incelenmiş ve mutasyon frekansları IVS I-110 (% 37,15), IVS I-6 ve IVS I-1 (% 7,15), Cd 39 (% 6,43), Fsc 8 ve IVS II-1 (% 5,71) ve IVS II-745 (% 3,57), Fsc 5 (% 2,86) olarak belirlenmiş ve diğer mutasyonların frekanslarının % 2’den daha düşük olduğu rapor edilmiştir <sup>46</sup>. Olguların yaklaşık 1/3’ünü oluşturan homozigot  $\beta^0$  talasemide  $\beta$  globin sentezi yapılamamakta, 2/3’ünü oluşturan homozigot  $\beta^+$  veya birleşik  $\beta^+/\beta^0$  heterozigotlarda ise  $\beta$  globin sentezi normalin % 5-30’ u kadar yapılabilmektedir <sup>47</sup>. Azalmış hemoglobin üretimi periferik yaymada; hipokromi, mikrositoz, hedef hücre, gözyaşı damlası şeklinde parçalanmış eritrositler ve mikrosferositler şeklinde kendini gösterir <sup>1,29,47</sup>.

$\alpha$ -talasemiler daha çok gen delesyonları,  $\beta$ -talasemiler ise gen regülasyonunu ya da ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu oluşur. Bu mutasyonlardan sorumlu 4 mekanizma mevcuttur:

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.

Fazla üretilmiş  $\alpha$  globin zincirleri diğer globin zincirleri ile birleşemez ve çözünmeyen inklüzyonlara ( $\alpha_4$ ) dönüşür ve hem kemik iliğindeki eritroblastlarda hem de periferik kanda birikir. Inklüzyonların miktarı  $\beta$  globin sentezinin hasarlanma derecesi ile paraleldir<sup>1</sup>. Diğer taraftan talasemik eritrositlerde çok sayıda membran anormalliği tanımlanmıştır. Bu anormalliklerden; artmış globin zincirlerinin oksidatif hasara neden olması, bununla birlikte hücre membranında hem ile demirin birleşmesi ve daha sonra presipite olmuş hemoglobin zincirlerinin indirgenmesi sorumlu tutulabilir<sup>47,48</sup>.  $\alpha$ ,  $\beta$  veya  $\gamma$  globin zincirlerinin oksidasyonu ilk önce methemoglobin üretimine sonra da hemikrom oluşumuna neden olur. Hemikromlar KK'lerin membranındaki band 3 proteininin sitoplazmik parçasına bağlanır ve band 3'ün kümelenmesine neden olur. Aynı zamanda protein 4.1' in yapısına bağlanarak yapısını değiştirir. Bu değişiklikler sonucu KK membranının stabilitesi ve devamlılığı azalır. Mitokondriyal fonksiyonları bozarlar, kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine izin vererek kemik iliğinde gelişmekte olan immatür eritroblastlarda harabiyete (inefektif eritropoez) neden olurlar<sup>1, 29,47,49,50,51</sup>. Bundan dolayı kemik iliğinde az sayıda eritroblast maturasyonunu devam ettirerek eritrosite dönüşür ve kan dolaşımına geçer. Inklüzyon cismi taşıyan bu eritrositler olgunlaşmadan dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından ortadan kaldırılırlar. Bu da hemolitik anemiye sebep olur<sup>25,29,47</sup>. Eritroblastlardaki  $\alpha$  zincirler sadece sitoplazmada değil aynı zamanda bu hücrelerin çekirdeklerinde de birikmektedir.  $\alpha$  globin zincirlerinin erken eritroid

prekürsör hücrelerde birikmesi sonucu apoptozis tetiklenmektedir. Bu olay inefektif eritropoeze neden olan bir diğer faktördür. Yapılan in vitro çalışmalar apoptozisin polikromatofilik normoblast aşamasında olduğunu göstermiştir<sup>54,55</sup>. Bütün bu olaylar sonucu eritropoez süreci zarar görür ve bir savunma mekanizması olarak bağırsaklardan demir emilimi artar. Bu durum kanda serbest demir miktarında artışa yol açar. Normalde serbest demir vücutta transferrin tarafından taşınır ve ferritin yardımı ile depolanır. Bu sayede vücuttaki fazla demirin lipid ve protein peroksidasyonuna yol açması önlenir.  $\beta$ -talasemili hastalardaki transferrine bağlanmamış serbest demir, oksijen radikallerinin artmasına neden olur. Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikalleri methemoglobinin hemikroma dönüşümünü artırır. Oksijen radikallerin artmasına paralel olarak talasemi majör hastalarında kanda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler artmıştır. Bağırsaklardan demir emiliminin artmasının yanı sıra  $\beta$ -talasemili hastalarda aneminin etkilerini önlemek için düzenli kan transfüzyonları son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bağırsaklardan artmış demir emiliminin yanı sıra kan transfüzyonları ile de vücutta serbest demir miktarı artmaktadır. Serbest demir karaciğer, kalp, akciğer ve endokrin organlarda depolanarak organ disfonksiyonuna yol açar<sup>39</sup>. Ayrıca membran yapısındaki band-3 proteini bir neo-antijen gibi davranarak zar ilişkili Ig G ve kompleman aktivasyonu ile bu hücrelerin makrofajlar tarafından tanınmasına ve periferden temizlenmesine yol açar. İnefektif eritropoez nedeni ile kemik iliğindeki üretim 10-30 kat artmıştır. Bu durum kemik iliğinin normalden daha geniş olmasına ve kemik deformitelerine ve patolojik kırıklara yol açar. Artmış eritropoetik mekanizmalar nedeni ile vücutta metabolik aktivite artar ve bu durum özellikle genç hastalarda yağ ve ağırlık kaybına neden olur. Aynı zamanda genişlemiş kemik iliği kan için bir şant görevi görerek plazma hacminde bir artışa ve hipervolemiye yol açar. Bu durum anemiye daha da artırır. Anemi ve hipervolemi yüksek debili kalp yetmezliğine yol açar<sup>53</sup>.

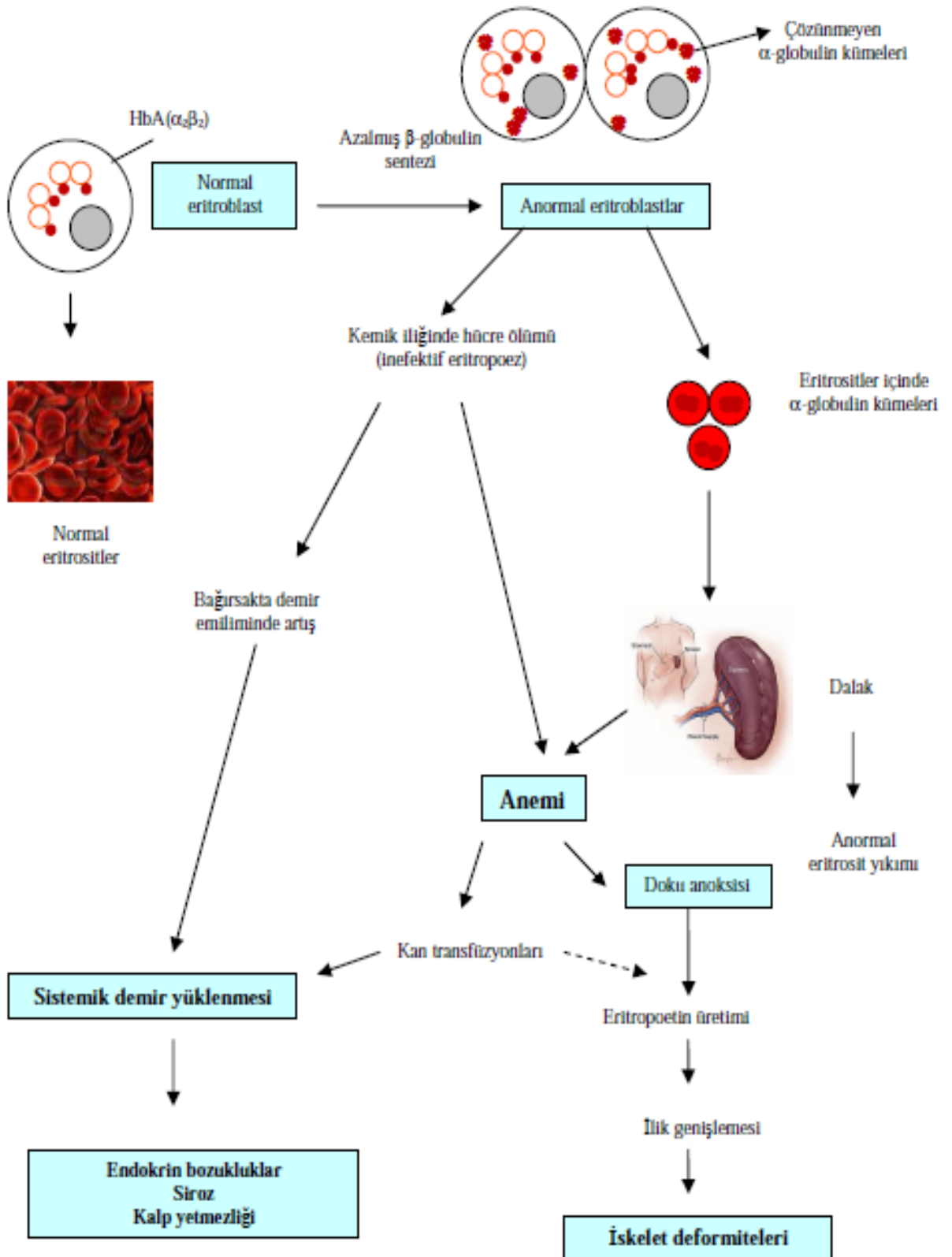
Defektif  $\beta$  globin sentezi üç farklı mekanizma ile (inefektif eritropoez, hemolitik anemi, hipokromi ve mikrositoz) oksijen taşıma kapasitesinin bozulmasına neden olur. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması, eritroid hiperplaziye karşın yüksek miktarda eritropoietin üretimine yol açar. Masif şekilde kemik iliği genişler fakat az sayıda eritosit dolaşıma kazandırılır. Kemik iliğinde yoğun şekilde bulunan immatür eritroid prekürsörler taşıdıkları presipite olmuş  $\alpha$  globin zincirleri yüzünden retikülosit aşamasına gelemeyen ölümler. Böylelikle anemi daha da derinleşir ve eritroid hiperplazi daha da artar. Bazı vakalarda eritropoez o kadar artar ki, göğüs ve karındaki ekstramedüller dokular da genişler. Hemolitik anemi sonuçta masif splenomegaliye ve konkestif kalp yetmezliğine neden olur<sup>25,47</sup>. Talasemi majör' de artan hemoglobin tipi Hb F' tir. Hb F ile oksijen arasındaki bağlar kuvvetlidir. Bu nedenle dokulara oksijen iletimi azalır. Hem artmış Hb F hem de gelişen anemi nedeni ile dokuların oksijenlenmesi azalmaktadır. Buna yanıt olarak ise kanda 2,3-DPG üretimi artar. Bu durum oksijen dissosiasyon eğrisini sağa kaydırarak dokuya oksijen iletimini arttırır. Aynı hemoglobin konsantrasyonunda bu mekanizma sayesinde dokulara oksijen iletimi yaklaşık olarak % 40 kadar artmış olur<sup>54</sup>.

Vücuttaki anormal KK' lerin tutularak dolaşımdan temizlendiği yer ise dalaktır. Anormal KK' lerin dalakta tutunması ve ekstramedüller hematopoez sayesinde dalak hızla büyür. Talasemi majör hastalarında büyüyen bir diğer organ da karaciğerdir. Ancak karaciğerin büyümesinin nedeni ekstramedüller hematopoezdir<sup>54</sup>. (Şekil 2.5)

B-TM' de fizyopatoloji ile klinik birbiriyle içiçedir.

Özetle B-TM' de kliniğin ciddiyeti:

- 1-Hücresinin proteolitik kapasitesine ( $\alpha$  zincirlerinin temizlenmesi)
- 2- Kemik iliği hücrelerinin  $\gamma/\alpha$  sentez durumuna ( $\gamma/\alpha$  oranı arttıkça serbest  $\alpha$  zincir havuzu daralır)
- 3- Antioksidanların oksidatif hasarı önleme kapasitesine
- 4- Oluşan serbest radikallerin hasar vermesini önlemeye bağlıdır<sup>55</sup>.



Şekil 2.5. Talasemi majörün patofizyolojisi



## 2.8. DEMİR METABOLİZMASI

Demir tüm canlı hücreler için esansiyel bir elementtir. Aynı zamanda birçok metabolik yolun elemanıdır. Demir canlı dokularda çeşitli proteinlerin içinde veya onlara sıkıca bağlı olduğundan serbest katyon olarak bulunmaz. Oksidatif reaksiyonlara katılmadığından da hücre hasarına neden olmaz. Sağlıklı bir insanda toplam demir içeriği 4 gramdır. Vücut demirinin % 60- 70' i eritrositlerdeki hemoglobinde bulunur<sup>56</sup>. % 10' u myoglobinde, % 5' i hem içeren enzimlerde (katalaz, sitokromlar) demir-sülfür kompleksi mitokondriyal enzimlerde ve demire bağlı enzimlerde (prolil ve lizil hidroksilaz, ribonükleotid redüktaz) bulunur. Demirin % 20-25' i ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Demirin az bir kısmı plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır<sup>57</sup>. Geriye kalan kısmı myoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur<sup>58</sup>.

Demir dengesi normalde demir absorpsiyonu tarafından düzenlenir. Demir depoları ve demir emilimi arasında ters orantı vardır. Depo demiri azalınca demir emilimi artar, demir birikiminin arttığı durumlarda da absorpsiyon azalır. Demir kaybı da barsak mukoza hücrelerinin deskuamasyonu, cilt, idrar ve safra yoluyla olmaktadır<sup>59</sup>. İnsan vücudundaki demir düzeyi, barsaklardan demir absorpsiyonu ve kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi başta olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Diyetten demir alımı genellikle yavaş normal demir kaybı (erkeklerde 1 mg/gün ve adet gören kadınlarda 1,5 mg/gün) ile dengelendiğinden normalde demir depoları hemen hemen kararlı haldedir.

Demir, jejunum üst kısımları ve duodenumda enterositler tarafından absorbe olur. Ortalama günde 1-2 mg demir alınır. Demir aktif transport ile emilir. Kanda transferine bağlı olarak taşınır. Vücutta transferin reseptörüne sahip herhangi bir doku tarafından alıma hazır olur. Karaciğer parankim dokusu transferin reseptörleri açısından özellikle zengin olup 1000 mg gibi büyük miktarda demir depolar. Her gün yaklaşık 300 mg demir kas dokusunda myoglobin üretiminde kullanılırken aynı miktar demir kemik iliğinde eritrosit Hb' i sentezinde kullanılır<sup>59</sup>. Normalde dolaşımdaki eritrositler en büyük demir havuzunu oluşturur (yaklaşık 1800 mg).

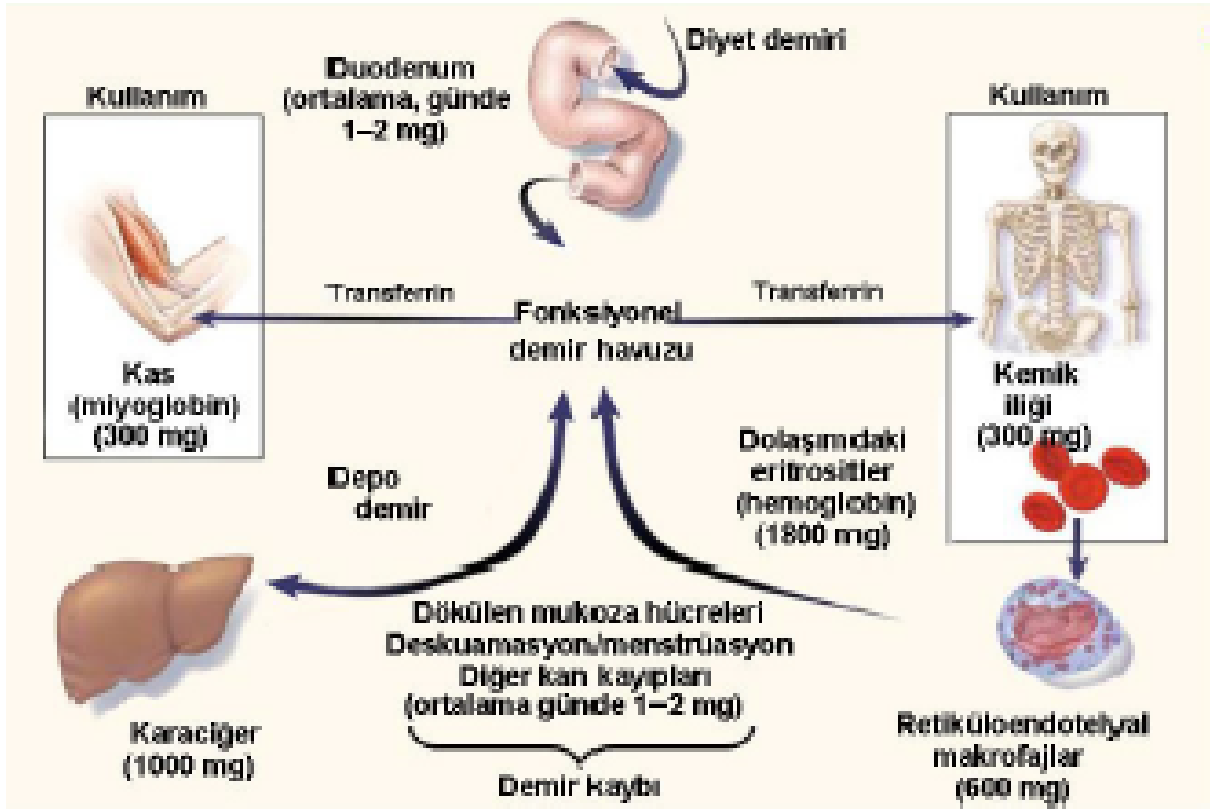
KK' ler yaşlanınca retiküloendotelyal makrofajların içine alınır ve makrofajlar da transferin yoluyla demiri tekrar diğer dokulara dağıtıma sunar. Hergün 600 mg demir makrofajlarca tekrar dolaşıma katılır. Dokulara taşınan demir ya depo edilir ya da demir içeren enzimler tarafından kullanılır. Transferrin demir dışında çok sayıda metal iyonunu da bağlayabilme özelliğine sahiptir <sup>26</sup>. Normal bireylerde, transferrinin demir saturasyonu % 20-35 arasında değişmektedir. Transfüzyona bağlı demir birikiminde, transferrinin demir saturasyonu % 100' e kadar ulaşmaktadır. Bu durumda, transferrin tarafından demir taşınması normal bireylere göre 2-3 kat yükselmiş olur.

Talasemi majör' lü hastalarda demir yığılımının iki önemli nedeni vardır. Bunlar düzenli kan transfüzyonları ve inefektif eritropoez nedeniyle intestinal demir absorpsiyonunun tetiklenmesidir. Çocuk hastalarda yaklaşık 1-2 ünite eritrosit transfüzyonu ortalama 3-4 haftada bir tekrarlanmaktadır. Bu durumda yaklaşık 10-20 mg/gün demir birikimi gözlenir <sup>26,11,60</sup>.

Günümüzde demir yığılımı halen, B-TM' lü hastalarda mortalite ve morbiditenin ana nedeni olarak kabul görmektedir. Demirin redükleyici özelliği nedeniyle kandaki transferrine bağlı olmayan serbest demir moleküllerinin oluşturduğu demir yığılımı toksik oksijen radikallerinin üretilmesine yol açar. Bu oksijen radikalleri protein hasarına, hücre membranındaki ve lizozom, mitokondri gibi diğer organellerde lipid peroksidasyonuna aracılık ederek hücre ölümü ve organ yetmezliği tablolarına neden olur. Bu durum da demir toksisitesine hassas olan organlarda kalp yetmezliği, siroz, endokrin ve metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Talasemili hastalarda ortaya çıkan ölümün en temel nedeni işte bu transferrine bağlı olmayan demir molekülünün kalp kası hücrelerinde birikerek aritmi ve konjestif kalp yetmezliğine neden olmasıdır <sup>61</sup>.

Aslen bir antimikrobiyal hormon olan hepsidin molekülü günümüzde demir eksikliğinden ve aşırı birikiminden sorumlu tutulmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6), hepsidin salınımından sorumlu tutulmaktadır. Hepsidin' in iki temel mekanizma ile dolaşımdaki demiri düşürdüğü

düşünülmektedir. Bunlardan birincisi bağırsaklardan demir absorpsiyonunu ve transportunu azaltmak süretiyledir. İkinci mekanizma ise makrofajlar ve retiküloendotelial sistem elemanlarından demir çıkışını azaltmak yoluyla olmaktadır. Buna karşılık dolaşımdaki hepsidin miktarının azalmasıyla, özellikle gastrointestinal sistemden demir emilimi artarak organ toksisitesine katkıda bulunur <sup>62</sup>.



Şekil 2.6. Vücutta normal demir dağılımı ve depolanması

## 2.9. TALASEMİ HASTALARINDA DEMİR YÜKÜ

Düzenli kan transfüzyonu, talasemi gibi refrakter anemilerde temel tedavi yaklaşımıdır. Vücut, transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir <sup>63</sup>. Vücudun doğal demir depolama kapasitesinin üzerine çıkıldığı zaman, başta dalak, retiküloendotelial makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi olur <sup>64,65,66</sup>.

Talasemi hastalarının yıllık ortalama kan gereksinimleri splenektomi yapılan hastalarda 140 ml/kg iken, splenektomi yapılmayan hastalarda 165 ml/kg eritrosit süspansiyonudur. Bu miktarlar sırası ile 0.44-0.49 mg/kg/gün demire karşılık gelmektedir <sup>67,68</sup>.

Vücudumuzun demir ihtiyacı günlük 1 mg iken, 1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içerir. Vücudumuz günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabilmektedir. Bir hastada 10. transfüzyondan sonra demir birikimi başlar. Bu durumda 3-4 hafta aralarla 1-2 ünite eritrosit süspansiyonu alan talasemi majörlü hastalarda yılda 5-10 gr kadar demir birikimi olur <sup>67</sup>. şelasyon uygulanmazsa hayatın ilk üç dekadında 70 gr' dan fazla demir vücutta birikmiş olur <sup>69</sup>.

## **2.10. KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE LABORATUAR BULGULARI**

Şiddetli  $\beta$ -talasemili çocuklar sıklıkla 6 ay-2 yaş arasında tanı alır. Bazen Hb A yokluğunda uzamış Hb F sentezinin kompanse etmesi nedeni ile, hastalık 3-5 yaşlarına kadar fark edilmez <sup>1,47</sup>. Etkilenmiş bebeklerde genellikle solukluk, büyüme geriliği, hepatosplenomegali nedeni ile abdominal genişleme gibi bulgularla kendini gösterir. Solunum güçlüğü ve tekrarlayan infeksiyon periyotları eşlik edebilir <sup>25,1,35,47</sup>.

Şiddetli  $\beta$ -talasemili çocuklar kolaylıkla diğer konjenital hemolitik anemilerden ayırt edilir. İlk değerlendirmede transfüzyon almayanlarda genotipine bağlı olarak Hb F % 20-100, Hb A2 % 2-7, Hb A % 0-80 oranında görülür <sup>1</sup>. Hb F düzeyi çoğunlukla yüksektir.  $\beta^0$ -talasemide Hb A yoktur, hemoglobin sadece F ve A2'den oluşur.  $\beta^+$  talasemide Hb F değeri % 20 ile % 90' nın üzerine kadar değişen aralıkta görülür. Hb A2 düzeyi genellikle normaldir ve tanısal değeri yoktur. Başvurdukları sırada hemoglobin düzeyleri 2-8 g/dl' dir. Eritrositlerde şiddetli hipokromi, şekil ve boyut farklılıkları vardır. Birçok hipokromik makrositler, şekli bozulmuş mikrositler ve fragmente eritrositler vardır. Periferik kanda orta derecede bazofilik noktalanma ve çekirdekli eritrositler bulunur <sup>25</sup>.

Eritrositler ciddi derecede mikrositiktir (MCV 50-60  $\mu\text{m}^3$ ) ve hemoglobin komponenti düşüktür. Kemik iliğinde şiddetli eritroid hiperplazi görülür, sıklıkla eritroid/myeloid: 20/1 veya daha yüksektir. Hipersplenizm başlamadan önce periferik kanda beyaz küre sayısı ve trombosit sayısının yükselmesi şeklinde hematopoez hızının artması söz konusu olabilir. Serum demiri ciddi şekilde yükselmiştir fakat total demir bağlama kapasitesi genellikle hafif şekilde yükselmiştir dolayısı ile bu da transferin saturasyonunun % 80 veya daha yüksek olması ile sonuçlanır. Serum ferritini genellikle yaşa göre yükselmiştir <sup>1</sup>.

Geç dönemde; çinko anormal değerlere kadar düşebilir. Bu bulgu ile büyüme geriliği arasında ilişki olduğu kabul edilmiş fakat kanıtlanmamıştır. Demir yüklenmesinde askorbik asidin oksalik aside dönüşümünün artması nedeni ile plazma ve lökosit askorbik asid düzeylerinin düşüklüğü sık olarak görülür. Biyokimyasal veriler, folik asid eksikliğinin ihtiyacın artmasına ikincil olarak tüketimin artması sonucu gelişebileceğini göstermektedir <sup>47</sup>. Serum E vitamini sıklıkla 0,5 mg/dl' nin altındadır ve eritrositlerin hücre mebranlarında lipid peroksidasyonunun arttığı tanımlanmıştır. Büyük yaştaki hastalarda hepatit veya demirin neden olduğu karaciğer hasarı nedeni ile koagülasyon anormallikleri görülebilir <sup>47</sup>.

## **2.11. TALASEMİ MAJÖR' ÜN KOMPLİKASYONLARI**

B-TM' de gerek hastalığın neden olduğu gerekse de yapılan kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak gelişen demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

### **2.11.1. HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

#### **1. Hepatosplenomegali, hipersplenizm ve plazma hacmi genişlemesi:**

Eritrositlerin artmış yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer ve dalakta retiküloendotelyal hiperplazi gelişir.

Ayrıca ekstravasküler hemolize hipertrofik cevap olarak dalak boyutları artmıştır. İleri boyutlara ulaşan dalaktaki hiperplazi eritrositler dışında diğer kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm denir<sup>30,70</sup>. Splenomegali arttıkça inefektif hematopoetik yük ve metabolik yük artmakta, hemodilüsyon ve plazma hacim genişlemesi oluşmaktadır. Bu da aneminin derinleşmesine ve kalp yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır. Splenektomi sonrası Hb düşüşü ve transfüzyon sıklığı azalmakta, ancak kardiyak parametrelerde değişiklik olmamaktadır<sup>70,71</sup>.

## 2. Tromboembolik sorunlar:

Yapılan çalışmalar talasemik hastalarda kronik bir hiperkoagülopatinin varlığını göstermektedir. Birçok hastada venöz tromboemboli, pulmoner emboli, rekürren arteriyel oklüzyon ve iskemik ataklar saptanmıştır<sup>72,73</sup>. Kadınlarda, splenektomili hastalarda, Hb <9 gr/dl olan vakalarda ve düzenli transfüzyon almayanlarda tromboza daha sık rastlanmaktadır<sup>74,75</sup>.

Talasemik hastalarda kronik trombosit aktivasyonu mevcuttur. Yapılan flowsitometrik analizler CD 62 (P-selektin) ve CD 63 gibi trombosit aktivasyon belirteçlerinin plazmada artmış olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra endotelial adezyon proteinleri olan intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), von-Willebrand faktör (VWF) ve trombomodulin düzeylerinin yüksek olması endotel aktivasyonunu veya hasarını düşündürmektedir<sup>72,73</sup>. Ayrıca talasemik hastaların plazma protrombin, doğal antikoagülan Protein C ve S düzeyleri, trombotik olaylarla ilgisi bilinen 20 heparin kofakör II (HC II) düzeyi düşüklükleri hiperkoagülopati ile ilişkilidir.  $\alpha$ -talasemide olduğu gibi  $\beta$ -talasemide de trombin-AT III (TAT) kompleksi düzeyi yüksekliği koagülopati artışının göstergesidir<sup>72,73,76</sup>.

Normal eritrositlerde membran fosfolipidleri ATP bağımlı olarak dış tabakadan iç membran tabakasına doğru yer değiştirirler. Yaşlanmış eritrositlerde dış zarda yüksek oranda polisakkarit mevcuttur ve bu hücrenin retiküloendotelial sistem

tarafından tanınarak ortadan kaldırılmasına neden olur. Talasemik hastalarda serbest demire bağılı membran lipid peroksidasyonu eritrosit lipidlerinde anormalliğe neden olur ve membran fosfolipid asimetrisi gelişir (polisakkarit dış zara doğru kayar). Membrana bağılı hemikromlar artar, membran bant-3 proteini oksidasyon sonucu agregasyona uğrar. Eritrositler endotel hücrelerine tutunarak endoteli aktive ederler, trombin yapımını ve trombosit aktivasyonunun tetiklenmesinde rol oynarlar<sup>72,73,77,78</sup>.

Splenektomi sonrası özellikle portal ven trombozuna sık rastlanmaktadır. Klinik prezentasyonu karın ağrısı ve ateştir. Tanısında renkli Doppler ultrasonografi kullanılmaktadır<sup>79,80</sup>.

### 3. Alloimmünizasyon:

Kronik transfüzyonlar sonucunda alloimmünizasyon gelişmektedir. Donör alıcı arasındaki etnik farklılıklarda ve splenektomi yapılan hastalarda alloimmünizasyon oranının en yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>81</sup>. Bazı retrospektif çalışmalar talasemi hastalarında alloimmünizasyon oranını % 2.7-37 olarak göstermektedir<sup>82</sup>.

Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon ihtiyacı genelde 6 ay-2 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Bazı klinisyenler hayatın erken dönemindeki kronik transfüzyonların yabancı kırmızı küre antijenlerine karşı tolerans geliştirebileceğine ve alloimmünizasyon gelişimini engelleyeceğine inanmaktadır.

## **2.11.2. KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR**

B-TM' lü hastalarda ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis ve buna bağılı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelmektedir<sup>83,84</sup>. Etiyolojide kronik anemi, aşırı demir yükü, pulmoner hastalıklar, miyokardit, perikardit ve birçok olası diğer faktörler yer almaktadır. Reküren perikarditlerde kardiak demir birikiminin ilk bulgusu olabilir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Demir birikimi ilişkili kardiyomiyopatinin ileri evrelerinde görülen tipik bulgular sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner

ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif semptomların ortaya çıkmasından kısa süre sonraki yüksek mortalitedir<sup>85</sup>. Ekokardiyografide sistolik bozukluklar saptandığında genellikle konjestif kalp yetmezliği gelişmiş durumdadır<sup>86</sup>.

Miyokardiyal demir birikimi sol ventrikül restriksiyon hareketlerini engelleyerek pulmoner hipertansiyona neden olur. Ayrıca yeterli transfüzyon yapılmayan hastalardaki düşük Hb'e bağlı doku hipoksisi sonucu artmış sol ventrikül kasılması, yüksek kardiyak atım hacmi, sol ventrikül hipertrofisi, venriküllerde genişleme ile yüksek kalp debisine bağlı pulmoner vasküler endotel hasarı, sık akciğer enfeksiyonları, göğüs duvarı deformiteleri ve ekstramedüller hematopoez kitlelerinin oluşması görülebilir. Yaşla birlikte artan pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı konjestif kalp yetmezliğine neden olur<sup>87,88</sup>.

Talaseminin kardiyolojik komplikasyonları aneminin ve demir yüklenmesinin etkileri ile sınırlı değildir. Splenektomi yapılan hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. B-TM' lü çocuklar nükseden perikardit ataklarına eğilimlidir.

Kardiyak hastalık yetersiz transfüzyon yapılan ve yetersiz şelasyon tedavisi alan, yetersiz şelasyon ile birlikte yüksek hemoglobin düzeyini sürdüren ve özellikle de hepatik demir konsantrasyonu 15 mg/ g üzerinde olan 15 yaşından büyük hastalarda beklenmektedir<sup>89</sup>. Genellikle diğer organlarda belirgin demir birikimi olmadan kalbe ait klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır<sup>90,91</sup>. Ancak son yıllarda hepatik demir yükü ile kardiyak demir yükünün paralel gitmediğini gösteren yayınlar ağırlık kazanmaktadır<sup>92</sup>.

### **2.11.3. ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR**

Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanlarında endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir.



Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır.

Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir<sup>93,94</sup>.

Talasemi majör' lü hastalarda endokrin bozukluklar Aydınok ve arkadaşlarının çalışmasında % 60, Güler ve arkadaşlarının çalışmasında % 73,9 olarak bildirilmiştir<sup>95,96</sup>.

#### 1. B-TM' de bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet:

Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Bu nedenle 10 yaşından büyük olgularda en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl' nin üzerinde ise mutlaka oral glukoz yükleme testi yapılmalıdır. Diyabet sıklığı % 2,3-24 arasında bildirilmektedir<sup>97,98</sup>.

Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir. Fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenebilmektedir<sup>99,100</sup>. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülen bulgulardır. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması hiperinsülinemi ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır<sup>97,101,102</sup>. Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır<sup>92,101,103</sup>. Demir serbest oksijen radikal üretiminde önemli rol oynar<sup>103</sup>.

## 2. Hipotiroidi :

B-TM' ün bilinen bir komplikasyonu olmakla birlikte daha az sıklıkta ve ileri yaşta ortaya çıkan bir komplikasyondur. Hipotiroidi yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir <sup>104,105,106</sup>. Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır <sup>107</sup>. Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda talasemik hastalarda subklinik ve kompanse hipotiroidizm prevalansını sırasıyla Aydınok ve ark. <sup>95</sup> % 16, Turgut ve ark. <sup>108</sup> % 27, Güler ve ark. <sup>96</sup> % 30,4, Tutar ve ark. <sup>109</sup> % 47,6 bildirmişlerdir. Hipotiroidinin klinik özellikleri sinsi olduğu için bu komplikasyonu düşünmek çok önemlidir <sup>89</sup>.

## 3. Hipoparatiroidi:

B-TM' lü hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Demir yükü fazla olan hastalarda hipoparatiroidizm sıkça görülür. Hastada hipokalsemi bulunması, ürperme ve kaşıntı olması hipoparatiroidi yönünden uyarıcı olmalıdır. Hipokalsemi tedavi edilmediği zaman konvülsiyonlara neden olabilir. Ayrıca digoksinin etkinliğini azaltır ve digoksin toksitesini artırır. Bu nedenle kalp yetmezliği olup digoksin başlanması planlanan hastalarda tedaviden önce kalsiyum düzeyi mutlaka bakılmalıdır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır <sup>110,111</sup>. Pratico ve ark. <sup>112</sup> tarafından 113 transfüzyon yapılan hastada subnormal parathormon düzeyleri % 12,4 gösterilmiş ve subklinik hipoparatiroidizmin nispeten yaygın olduğu gösterilmiştir.

## 4. Adrenal yetmezlik:

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir <sup>113</sup>. Hastalarda genellikle bazal kortikotropin hormon ve

uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir <sup>114,115,116</sup>. Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir <sup>117</sup>. Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropin hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir <sup>117</sup>. Cinsel gelişmede gecikme, gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu B-TM' de en yaygın endokrin bozukluktur. Gecikmiş puberte özellikle büyüme geriliği de olan hastalarda daha sık bir bulgudur. Kızlarda göğüs gelişimi genelde normal zamanda başlamakla birlikte, menarş sıklıkla gecikmektedir. Erkeklerde bazal testesteron düzeyi sıklıkla düşük olsa da, insan koryonik gonadotropin cevabı genellikle normaldir <sup>1</sup>. Kattamis ve ark. <sup>118</sup> tarafından yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı % 42 olarak bulunmuştur. Türkiye' den Aydınok ve ark. <sup>95</sup> gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir. Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların takriben % 50' sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların % 23' ünde, adet düzensizliği kızların % 13' ünde bildirilmiştir <sup>89</sup>. Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda cinsel olgunlaşma yetersizliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır <sup>89</sup>. Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, çünkü geliştikten sonra yapılan yerine koyma tedavisi ile tam pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarısızdır. Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra çinko tedavisinin erken yaşlardan başlanarak

tedaviye eklenmesinin hem fiziksel gelişmeyi hem de gonadal fonksiyonları düzelteceği düşünülmektedir<sup>96,119,120</sup>.

#### 5. B-TM' de büyüme geriliği:

B-TM hastalarında boy kısalığı % 40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalardaki boy kısalığı genel olarak kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı, artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir<sup>93,121</sup>. Yoğun transfüzyon alan bazı olgularda hemogloblin düzeylerinin 10 g/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkisinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması çalışmalarda bildirilse de; çoğu olguda özellikle puberte çağında büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir<sup>93</sup>.

Büyüme geriliği, şelasyon tedavisi alanlarda daha az bildirilmekle beraber<sup>122</sup>, yüksek doz desferoksamin (DFO) kullanımının da büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri nedeni ile büyüme geriliğine yol açtığı rapor edilmiştir<sup>123,124</sup>. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamışsa da DFO' nin metafizial kollajen sentezini ve osteoblastları inhibe ettiği öne sürülmektedir.

DFO' nin büyüme üzerine toksik etkilerinin azaltılması amacı ile toksisite indeksinin 0,025' i geçmemesi, şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması ve DFO dozunun 50 mg/kg/günü geçmemesi önerilmektedir<sup>125</sup>. Büyüme geriliği olan olgularda büyüme hormonu ile yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar görülmüştür. Bazı hastalarda BH eksikliği saptanırken, bazı hastalarda artmış BH düzeyleri ile beraber azalmış IGF-1 düzeyleri bulunması bu olgularda BH duyarlılığında da azalma olabileceğini düşündürmüştür<sup>126</sup>. BH eksikliği düşünülen olgularda tanıda tek seferlik BH düzeylerinin bakılmasının yararı yoktur. BH uyarı testleri yapılmalı ve en az iki testte BH pik değerinin 10 ng/ml altında olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de tanıda yardımcı

olabilir. Bu hastalarda BH tedavisinin uzun dönem kullanımı ve final boya etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. BH tedavisi ile büyüme hızında artışlar bildirildiği gibi <sup>94,121,125,127</sup>, 4 yıl BH tedavisi verilen 5 hastalık bir talasemik grupta büyüme hızlarının giderek azaldığı saptanmıştır <sup>125</sup>.

Talasemi hastalarında beraberinde puberte gecikmesi de varsa puberte büyüme hamlesi yapılamadığından büyüme geriliğinin şiddeti artmaktadır. Gecikmiş puberte sınırına gelmiş hastalarda dışarıdan seks steroidleri verilmesi ile pubertenin uyarılarak büyüme geriliği şiddetinde nispeten azalma sağlanabilmektedir. Daha fazla transfüzyon alan ve erken şelasyon tedavisi başlanan olguların puberte büyüme hamlelerinin daha iyi olduğu saptanmıştır <sup>128</sup>. B-TM hastalarının yaşları daha küçükken büyüme hızlarının yakından izlenip tedavilerinde gerekli düzenlemelerinin yapılması final boylarının iyi olması yönünden büyük önem taşımaktadır. Tahmini erişkin boyu çok düşük hesaplanan olgularda BH tedavisi düşünülebilir.

#### 6. Osteoporoz:

Artmış demir yükü, hiperaktif kemik iliğinde artmış intramedüller basınca ikincil gelişen kortikal incelme, vitamin D metabolizması bozukluğu, şelatör ajanların kalsiyum ve fosfor emilimine yaptıkları olumsuz etkiler, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve kollajen geni COLIA-1' de gözlenen Sp1 polimorfizmi osteoporoz gelişmesinde rol almaktadır <sup>129,130,131</sup>. Kemik dansitesi % 81 oranında normal değerlerin altında saptanmıştır <sup>132</sup>. Osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivasyonunda artış bulunmaktadır. Osteoklast potent inhibitörü olan bifosfanatlar, kemik mineral yoğunluğu üzerine olan olumlu etkileri ile uzun yıllardır talasemi hastalarında kullanılmaktadır <sup>131</sup>.

#### **2.11.4. KEMİK KOMPLİKASYONLARI**

B-TM' lü hastalardaki iskelet değişiklikleri kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmesine bağlı olarak gelişmektedir. Normale yakın hemoglobin değerlerinin düzenli transfüzyon alan hastalarda sağlanabilmesi ile

eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir<sup>133</sup>. Fakat talasemi tedavisinde kullanılan düzenli kan transfüzyonları da iskelet değişikliklerine yol açabilmektedir. Bu durum, artmış serum demiri sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi ile oluşabilmektedir<sup>134</sup>. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falanksalarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü oluşur. Radyolojik olarak uzun kemiklerde kortekste incelme ve medüller kavitede genişleme görülür. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde oluşur, kafatasında diploe boşluklarında genişleme ve trabekülalarda vertikal düzenlenme olur ve grafilerde saç gibi görülebilir (“hair on end” işareti). Ayrıca maksiler sinüslerin havalanamaması ve maksillada ileri derecede genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması orbitaların ayırık olması hastalara klasik kaba yüz görünümünü olarak tanımlanan “*talasemik yüz görünümünü*” verir<sup>28,130,135</sup>.

Kemik iliği genişlemesi, küçük travmalar sonrası ya da spontan kemik kırıkları, yetersiz drenaja bağlı nükseden sinüzit atakları gözlenmiştir. Talasemi hastalarında kırık oranı % 12.1 olarak bildirilmiştir. Bu oran genç hastalarda % 2.5 iken, 20 yaşın üzerinde % 23’ lere ulaşabilmektedir<sup>136,137</sup>. Son yıllarda şelatör olarak kullanımı giderek artan deferipronun (DFP) yan etkilerinden birisi de artropatidir. DFP kullanan 14 talasemili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 64’ ünün eklem yakınmasının olduğu saptanmıştır<sup>138</sup>. Morbiditeye eşlik eden osteoporoz büyük talasemik hastalardaki büyük sorunlardan biridir. Osteoporozu yönelik olarak kalsitonin ve bifosfanat tedavilerinin etkinliği bildirilmiştir<sup>139</sup>.

### **2.11.5. HEPATİK KOMPLİKASYONLAR**

B-TM’ lü genç erişkinlerde karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin yaygın sebeplerinden birisidir. Karaciğer hastalığının oluşumunda transfüzyon ve artmış emilime bağlı demir aşırı yükü, viral hepatitler yer alır. Demir, fibrozis ve siroza ilerleyen hücre hasarına neden olur. Demir, viral hepatitlerin etkisini arttırabilir ve alkol gibi diğer faktörler karaciğer hasarının oluşumunda arttırıcı etkiye sahip

olabilir. Karaciğer biyopsisi, vücut demir depolarının ölçümü ve karaciğer hasarının saptanması bakımından değerli bilgi verir.

Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda karaciğer fibrozisi demir aşırı yükünün kaçınılmaz sonucudur. Karaciğer fibrozisi çocukluk çağında gelişir ve yaşamın ikinci dekadında aşikâr siroza ilerler.

Safra taşları sıklıkla ortaya çıktığı için B-TM' lü hastalarda tıkaçıcı sarılık kliniği olabilir. B-TM' lü hastalarda hepatomegali olabilir. Büyük ve hassas karaciğer altta yatan hepatit olabileceğini akla getirmelidir.

### **2.11.6. İMMÜN SİSTEM VE ENFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI**

Talasemi hastalarında tüm sistemlerde olduğu gibi immünolojik sistemde de bir takım değişiklikler olmaktadır. Talasemi hastalarında CD 8 süpressör hücre sayısı artmakta ve CD 4/ CD 8 oranı azalmaktadır. B lenfositlerin sayısı ise artış göstermekte ancak B hücre diferansiasyonu azalmaktadır. Bunlara ek olarak kompleman aktivitesi azalmaktadır. Bütün bu değişiklikler sonucu enfeksiyonlara yatkınlık artar <sup>140</sup>.

İmmün yanıtlardaki bu değişikliklere ek olarak talasemi hastalarında çinko eksikliği görülmektedir. Çinko eksikliği lenfosit *subset*' lerinde değişikliğe yol açarak immün fonksiyonlarda azalmaya yol açmaktadır. Timik bir hormon olan timulin, T ve NK hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesinde görev alan bir hormondur. Çinko bu hormonun fonksiyonlarını gerçekleştirmesi için gereklidir. Talasemi hastalarında sıklıkla rastlanan çinko eksikliği timulin fonksiyonlarında azalmaya yol açmaktadır <sup>140</sup>.

B-TM hastalarında düzenli kan transfüzyonları aynı zamanda devamlı bir antijenik uyarıya yol açmaktadır. Bu devamlı uyarı nedeni ile bazı sitokinlerin de metabolizması değişmektedir. Bu sitokinlerin başında da interleukin 8 (IL-8) gelmektedir. Bu sitokin periferik kanda mononükleer hücrelerden, endotel hücrelerinden ve fibroblastlardan salgılanmaktadır. B-TM hastalarında IL-8 artışının temel nedeni olarak devamlı yapılan kan transfüzyonlarının neden olduğu

antijenik uyarıya ek olarak, demirin makrofajları aktive etmesi olduğu öne sürülmektedir <sup>140</sup>.

İnterleukin 10 (IL-10) ve Transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ 1) B-TM hastalarında metabolizması değişen sitokinlerdendir. Bu sitokinler bir yandan B hücre çoğalmasını ve antikor üretimini uyarırken, diğer yandan da aşırı immün yanıtı baskılamaktadır. TGF- $\beta$ 1 ise epitelyal, endotelyal, hematopoetik ve lenfositler hücreler başta olmak üzere bir çok hücrenin büyümesini inhibe eder. TGF- $\beta$ 1 aynı zamanda fibrozis gelişiminde rol alan sitokinlerden biridir. Yapılan çalışmalarda gerek IL-10 gerekse de TGF- $\beta$ 1 metabolizmalarının B-TM' lü hastalarda değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca splenektomili TM hastalarıyla splenektomi yapılmayan TM hastalarının IL-10 ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri birbirinden farklı olabilmektedir <sup>141</sup>.

Talasemi hastaları anemi, demir yükü, kan transfüzyonları ve splenektomiye bağlı olarak normal popülasyona göre daha yüksek enfeksiyon riski taşırlar. Yeterli transfüzyon almayan hastalarda anemiye bağlı enfeksiyonlar görülürken, iyi transfüzyon alan ancak yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalarda demir yüküne bağlı olarak enfeksiyon sıklığı artmaktadır <sup>142</sup>. Talasemi hastalarındaki demirden zengin ortam bazı bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli* bu tür bakterilere verilebilecek örneklerdir. Demir yükünü ve buna bağlı komplikasyonları azaltmak için şelatör ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında en sık kullanılan ise DFO' dir. Ancak DFO, *Yersinia* türleri ile enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır. *Yersinia*'nın bir dış proteini olan FoxA DFO için reseptör görevi görmektedir. Bu proteine bağlanan DFO makrofajların sitokin üretimini baskılamaktadır <sup>140</sup>. Kan transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir <sup>143</sup>. Splenektomi yapılan hastalarda ise *streptococcus pneumoniae*, *hemophilus influenza* ve *neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakteri patojenlerine bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir.

Bütün bu enfeksiyona yatkınlık yaratan durumların yanı sıra talasemi hastaları



yaşamları boyunca çok fazla kan ürünü kullanmak durumundadır. Kan yoluyla bulaşan hastalıklar arasında en önemli olanlar ise hepatit C (HCV), hepatit B (HBV) ve HIV virüsleridir. Bu virüslerin yol açtığı en önemli klinik durum hepatittir. Hepatit tedavisinde interferon ve ribavirin kullanılmaktadır. Ancak ribavirin hemolize neden olduğu için talasemi hastalarında kontrendikedir <sup>140</sup>.

Aşının yaygın olarak kullanımda olması ve kan ürünlerinin taranmasına rağmen HBV enfeksiyonu talasemi hastaları için önemli bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir. Mathur ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 50' den fazla transfüzyon yapılan hastalarda Hbs Ag pozitifliği % 2.3, HCV pozitifliği % 57.6 olarak bulunmuştur <sup>144</sup>.

HBV, HCV gibi bilinen hepatotropik virüslerin yanı sıra diğer virüs tipleri de talasemili hastalar için önemli klinik sorun yaratmaya devam etmektedir. Bunlardan bir tanesi de Torque Teno virüsü' dür (eski adı "transfusion transmitted virus" TTV). Bu virüsün bazı tiplerinin patojenik özellikte olduğu ve karaciğer hasarına yol açma potansiyeli olduğu bilinmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 57 talasemi hastasının % 63' ünün kan örneklerinde TTV saptanmıştır. Sekiz hastanın kan örneklerinde ise hem TTV hem de HCV saptanmıştır <sup>145</sup>.

### **2.11.7. RENAL KOMPLİKASYONLAR**

Renal tübüler dilatasyona bağlı böbreklerde büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskopik hematüri, interstisyel nefrit, demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı hiponatremik ve hipokloremik alkaloz da gelişebilir.

### **2.11.8. NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

Talaseminin en önemli nörolojik komplikasyonu konvülsiyon ve serebral kanamadır. Talaseminin nöromüsküler komplikasyonları yaygın değildir. Bu komplikasyon şiddetli iskelet bulgularına eşlik edebilir. Bunlar genelde hipertransfüzyon rejimi almayan, Hb değeri düşük olan ve Hb'i kısa sürede fazla

yükseltilen hastalarda görülür. Bu yan etkilerden kaçınmak için hipertransfüzyon rejimine erken dönemde başlanmalı ve transfüzyon kurallarına uyulmalıdır.

### 2.11.9. SOLUNUM KOMPLİKASYONLARI

Normal gelişim sürecinde alveoller, hava yolu sisteminden daha hızlı büyümektedirler. Bu durum *dissinaptik* büyüme olarak adlandırılır. Dissinaptik büyüme 8-12 yaşında sona erer<sup>146</sup>. Talasemi majör hastalarında alveoler büyümenin zarar görmesi nedeni ile restriksiyon bulgularının ortaya çıktığı öne sürülmüştür<sup>147</sup>. Ancak diğer çalışmalarda restriksiyon bulgularının 12 yaşından büyük hastalarda da yaygın bir şekilde devam ettiği gösterilmiştir<sup>148</sup>.

Akciğer dinamikleri ile ilgili bazı çalışmalarda da B-TM hastalarındaki temel değişikliğin küçük hava yollarında obstrüksiyon olduğu öne sürülmüştür<sup>149,147</sup>. Keens ve ark.'nın 1980 yılında 12 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 11'inde obstrüktif değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu durumun distal hava yolları tutulumuna bağlı olarak hava hapsi gelişmesine bağlı olduğu düşünülmüştür<sup>150</sup>.

Öyküde geçirilmiş solunum yolu probleminin olmasının talasemili hastalarda akciğer fonksiyonlarını etkilediği de öne sürülmüştür. Santamaria ve ark.'nın 1994 yılında yaptıkları bir çalışmaya 4' ü kız, 8' i erkek 12 hasta katılmış ve bu hastalara transfüzyondan önce ve transfüzyondan 24 saat sonra solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmıştır. Hastalar, hava yolu obstrüksiyon öyküsü olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır. Daha önceden hava yolu obstrüksiyon öyküsü olan hastaların akım hızlarının düşük olduğu ve transfüzyon sonrası bu hızların daha da düştüğü görülmüştür. Öyküsünde böyle bir özellik olmayan hastaların akım hızlarında ise bir değişiklik gözlenmemiştir<sup>151</sup>.

Bütün bu çalışmalardan farklı olarak yapılan diffüzyon çalışmalarında temel bozukluğun alveolo-kapiller düzeyde olduğu ve bu hastalarda diffüzyon azlığı görülebileceği öne sürülmüştür. Li ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları bir

çalışmaya medyan yaşı 14.2 olan 16 erkek ve 13 kız B-TM hastası katılmıştır. Hastaların % 55' inin SFT' si normal olmasına karşın geriye kalan hastaların çoğunda (% 34) difüzyon bozukluğu saptanmıştır <sup>152</sup>.

Sonuç olarak yaş, cinsiyet, transfüzyon sayısı, transfüzyon süresi gibi hasta özelliklerinin yanı sıra, akciğerlerdeki demir birikimi, transfüzyona bağlı konjesyon, geçirilmiş enfeksiyonlar, öyküde geçirilmiş solunum yolu problemi olması gibi faktörlerin talasemili hastalarda akciğer fonksiyonlarında bozukluğa yol açtığı öne sürülmüştür.

Akciğerlerde demir depolanması pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül genişlemesi ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Küçük hava yolu tıkanıklığı, aşırı havalanma hipoksemi gibi bir takım işlevsel anormallikler bildirilmiştir.

## **2.11.10. ŞELATÖRLERİN YAN ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLARI**

### **2.11.10.1. DESFEROKSAMİN' İN YAN ETKİLERİ**

1. Görme ve işitme sorunları: DFO' nin demir yükünün derecesi ile uyumlu uygun dozlarda uygulanması yanısıra, görsel ve işitsel toksisite yönünden de olguların monitörizasyonu gereklidir. Düşük demir yükünde yüksek DFO rejimlerinde yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kayıpları görülmüştür. DFO kullanımında, şelasyon başlanmadan önce ve sonrasında yılda bir kez odimetri yapılması önerilmektedir. Sensörinöral işitme kaybı erken dönemde yakalanırsa geri dönüşümlüdür <sup>153</sup>.

Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikleri kapsayan, görme ile ilgili problemler genellikle düşük demir yükünde yüksek dozlarda DFO uygulaması ile ilişkilidir. Kan - retinal bariyeri etkileyen, diabet gibi ilave risk faktöre sahip olgularda daha sık gözlenir. Oküler toksisitede subjektif yakınmalar; Görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık ve renk duyusu kaybı, görme alanı kaybı şeklindedir. DFO şelasyonunda, yılda bir kez fundoskopi ve

elektroretinografi ile, subjektif yakınmalar başlamadan önce oküler toksisite saptanır<sup>154</sup>.

Oküler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO sağaltımı sonlandırılmalıdır. Üç ay sonraki kontrolde stabilizasyon veya regresyon saptanırsa, DFO daha düşük dozlarda ve odio-vizüel fonksiyonların yakın monitörizasyonu ile tekrar başlatılır<sup>155</sup>.

2. Lokalize reaksiyonlar: Subkutan infüzyon alanında, ciltte şişlik ve kızarıklık şeklinde lokal reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Bazen lokal reaksiyonlar bir sorun olmaya devam eder ki bu durumda, hazırlanan DFO infüzyonu içine metil prednisolon karıştırılması lokal reaksiyonları ortadan kaldırır.

3. Yersinia ve diğer enfeksiyonlar: Demir aşırı yükünde yersinia enfeksiyonu riski artmıştır ve bu risk DFO sağaltımı ile daha da artar. Karın ağrısı, ishal ve ateş yakınmaları olan olgularda, uygun gaita örnekleri, kan kültürleri veya serolojik testlerle yersinia enfeksiyonu ekarte edilinceye kadar DFO sağaltımı sonlandırılmalıdır. Enfeksiyonun tekrarını önlemek üzere, ko-trimaksazol veya siproflaksasin gibi uzun süreli antibiyotik sağaltımı bazen gereklidir.

Ateş, yersinia enfeksiyonu için tek değişmez bulgudur. Ayrıca, Klebsiella gibi başka mikroorganizmalar da ferrioksamın demirini kullanarak çoğalabilirler. Bu nedenle, nedeni açıklanamayan ateş varlığında, neden tanımlanıncaya kadar DFO sağaltımının sonlandırılması uygun olur<sup>156</sup>.

4. Kemik ve büyüme üzerine etkileri: DFO kullanımı talasemi majör olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Büyüme hızında azalma ile beraber kemik değişiklikleri ve distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler tanımlanmıştır.

Vertebral büyüme geriliği (trunkal kısalık) veya vertebral demineralizasyon ile ilişkili ılımlı değişiklikler ve vertebralarda düzleşme bildirilmektedir. Büyüme hızında azalma ve spinal, metafizer değişikliklerin görüldüğü olgularda DFO dozunun 25-35 mg/kg x4 /haftaya düşürülmesinin büyüme hızını arttırdığı

bildirilmektedir. Büyüme tamamlanıncaya kadar DFO dozu 40 mg/kg/günü aşmamalıdır<sup>157</sup>. Yılda 1 kez, el bilek, diz ve torakolumbosakral grafi çekilmeli ve kemik yaşı ile birlikte pediatrik radyolog ve endokrinolog tarafından değerlendirilmelidir<sup>158</sup>.

5. Diğer istenmeyen etkiler: Ateş, kas ağrısı gibi jeneralize reaksiyonlar tanımlanmıştır. Nadiren anaflaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu olgular desensitize edildikten sonra düzenli şelasyon programlarına dönebilirler<sup>159</sup>. Nadiren yüksek dozlarda DFO verilen olgularda böbrek yetmezliği ve interstisyel pnömoni tanımlanmıştır. Port kateteri olan olgularda, DFO' nin ani boluş enjeksiyonu akut kollapsa neden olabileceğinden sakınılmalıdır<sup>160,161</sup>.

### **2.11.10.2. DEFERİPRONUN YAN ETKİLERİ:**

1. Agranülositoz / Nötropeni: DFP' nun en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Genellikle tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır<sup>162,163</sup>.

2. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; ALT düzeylerinde geçici dalgalanmalar beklenebilir. Genellikle ilacı sonlandırmayı gerektirmeden kontrollerde spontan olarak bazal düzeylere gerilemektedir. Nadiren ilacın tamamen sonlandırılmasını gerektirir.

3. Bulantı ve kusma: DFP' nun en sık yan etkisidir<sup>164</sup>. Özellikle ilacın ilk başladığı haftalarda karşılaşılır ve kısa sürede tolerans gelişir. Toleransı arttırmak amacıyla; günlük ilaç dozu 4' e bölünür ve/ veya geçici olarak azaltılır. İlacın tok karına ve büyük bir bardak suyla alınması sağlanır. Bulantı ve kusmanın tüm önlemlere karşın ısrarla devamı, ilacın sonlandırılmasına neden olabilir.

4. Artralji / Artrit: Serum ferritin seviyelerinin yüksek olduğu olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>165</sup>. Yakınmalar ısrarlı olursa ilaç dozu azaltılır.

Semptomlar tamamen geriledikten sonra kademeli olarak etkin DFP dozuna çıkarılır.

### **2.11.10.3. DEFERASİROKS' UN YAN ETKİLERİ:**

1. Serum kreatinin düzeylerinde artış: Klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36' da gözlenmiştir <sup>166</sup>. Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Sadece ileri yaşta ve bazal serum kreatinin düzeyleri de yüksek bulunan az sayıda olguda üst limitin üzerine çıkan değerler gözlenmiştir. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Serum kreatininde progresif artış gözleniyorsa, ilaç sonlandırılır ve duruma göre daha düşük dozdan tekrar başlanması düşünülebilir. Doz azaltılır veya ilaç sonlandırılırsa, serum kreatinin artışı normale dönmektedir.

2. Mide-barsak sistemi bulguları: Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-barsak yakınmaları olguların % 26' da gözlenmiştir <sup>166</sup>. Hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır.

3. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: Klinik çalışmalarda hastaların % 6' sında ALT normalin 5 kat üst sınırında ve % 2' sinde ALT normalin 10 kat üst sınırında bulunmuştur <sup>166</sup>.

4. Ciltte döküntü: Deferasiroks (DFX) tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Çok şiddetli döküntüde, ilacın sonlandırılması yanısıra kısa süreli oral steroid uygulaması dikkate alınır.

5. Lens opasitesi ve işitme kaybı: Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarı lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odimetri ile kulak bakışı önerilir.

### **2.11.11. DİĞER KOMPLİKASYONLAR**

Demir yükü olan talasemik hastalarda düşük askorbik asid düzeyleri saptanmıştır. Askorbik asidin dokularda fazla demirle ilişkili olan kompleks serbest radikal hasarını önlemek için kullanıldığı düşünülmektedir. Demir yüklü hastalarda klinik

skorbüt ender olsa da askorbat eksikliğinin DFO gibi şelatör ajanlara yanıtın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. B-TM' de E vitamini eksikliği uzun süredir bilinmektedir. Düşük vitamin E düzeyleri emilim ya da metabolizmadaki primer noksanlıktan ziyade E vitamininin antioksidan olarak tüketildiğini göstermektedir. Talasemik hastaların serum magnezyum ve çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Belirgin düşük magnezyum düzeyleri kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yapabilir. Çinko eksikliği büyüme geriliğini arttırabilmektedir. Hiperpigmentasyon ve bacak ülserleri talasemik hastalarda görülebilmektedir.

Sensörinöral işitme kaybı yetersiz kan transfüzyonu yapılan talasemik hastalarda gözlenmiştir. Yetersiz transfüzyon yapılan B-TM hastalarda kemik iliğinde eritrositlerin hızlı yıkımı nedeniyle hiperürisemi oluşur. İkincil gut ve gut artropatisi bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar iyi transfüzyon yapılan hastalarda nadir görölür. Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan çocuklardakine benzer davranış, kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar ortaya konmuştur. Psikolojik destek tedavisi yararlı görünmektedir.

## **2.12. BETA TALASEMİ MAJÖR' LÜ HASTALARDA TEDAVİ**

B-TM' de görülen anemi, demir yükü ve demirin toksik etkileri tedavinin temel prensiplerini oluşurmaktadır <sup>167,168</sup>. Transfüzyon tedavisi, şelasyon tedavisi, splenektomi ve komplikasyonların tedavisi uygulanacak önemli tedavi yöntemlerini içermektedir.

### **2.12.1. TRANSFÜZYON TEDAVİSİ**

$\beta$ -talasemi hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Amaç, anemiyi düzeltmek, hipoksiyi azaltmak, hiperaktif kemik iliğini baskılamak, gastrointestinal demir absorpsiyonunu engellemektir <sup>169,170</sup>.

Transfüzyon yaklaşımları evrim geçirmektedir. Wollman ve arkadaşları ilk olarak transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 8,5 g/ dl' de tutulmasını tavsiye etmişlerdir. Bu yaklaşım hayatta kalımı düzeltilmiş ancak kronik hastalıkları, kemik

bozukluklarını ve anemik kardiyomyopatinin gelişmesini önleyememiştir<sup>1,35</sup>. 1980 yılında Proper ve ark.' ları süpertransfüzyon programı olarak adlandırılan pretransfüzyon hemoglobin değerinin 12 g/ dl' nin üzerinde, ortalama olarak 14 g/ dl' de tutulmasını önermişlerdir. Bu şekilde doku hipoksisi daha efektif şekilde giderilmiş ancak sonraki veriler daha yüksek hemoglobin düzeyini elde etmek için transfüze edilen kan miktarının artırılmasının demir yüklenmesini de arttırdığını ortaya koymuştur<sup>47</sup>. Bu tedavi rejimi daha sonraları tavsiye edilmemiştir. Piomelli ve ark.' ları hemoglobin düzeyinin 10 g/ dl üzerinde, ortalama 12 g/ dl' de sürdürülmesini tavsiye etmişlerdir. Transfüzyon sonrası hemoglobin haftada 1 gr düştüğü için 3-4 haftada bir 15 cc/ kg eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu gerekmektedir. Hipertransfüzyon olarak adlandırılan bu rejime hayatın ilk yılında başlanır. Bu rejim ile normal büyüme ve gelişme sağlanır, hepatosplenomegali sınırlandırılır, kemik anormallikleri önlenir, intestinal demir absorpsiyonu azaltılır, kardiyak iş yükü azaltılır<sup>47</sup>. Hipertransfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu hemokromatozistir<sup>34</sup>.

Tanımlanmış pek çok transfüzyon rejimi olmakla birlikte orta transfüzyon rejimi en uygun rejim olarak kabul edilmektedir. Bu rejime göre transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 9.5 g / dl olmalıdır. Hemoglobinin 9.5 g / dl' nin üzerinde tutulması kemik iliğini inhibe etmekte ve ayrıca fazla demir yüklenmesini önlemektedir. Transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi transfüzyondan en az 30 dakika sonra bakılmalıdır ve hemoglobin düzeyi 15.5 g/ dl' nin üzerine çıkmamalıdır. Fazla kan transfüzyonu viskozitesiyi arttırmakta, doku oksijenasyonunu azaltmakta ve tromboz riskini artırmaktadır.

İdeal bir kan transfüzyonu; hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, yedi günden fazla beklememiş, viral belirteçleri (HBV, HCV, HIV) çalışılmış, eritrosit süspansiyonu kullanımıdır<sup>27</sup>. Eritrosit süspansiyonu hastanın gereksinimine göre, 2-4 hafta aralıklarla, 10-20 ml/ kg ve 2-5 ml / kg / saat hızında ve kesinlikle hasta başı ya da laboratuvar tipi lökosit filtreleri ile uygulanmalıdır<sup>27</sup>.



Günümüzde, talasemi majör tedavisinde çoğunlukla hipertransfüzyon tedavi rejimi uygulanmaktadır<sup>28,34,171,172</sup>.

### 2.12.2. ŞELASYON TEDAVİSİ

Talasemili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hemokromatozistir. Demir şelasyonunun amacı, tekrarlanan transfüzyonlarla biriken demir yükünün azaltılması ve aşırı demir birikimine bağlı organ hasarının önlenmesidir<sup>173</sup>.

Demir yükü olan olgularda, demir toksisitesinden sorumlu tutulan parankimal labil demir havuzu, transferine bağlı olmayan demir ve retikuloendotelial sistemden salınan demir şelasyon tedavisinin başlıca hedeflerini oluşturmaktadır<sup>51,174</sup>. Demir şelasyonu, düzenli kan transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/ veya 12 - 15 transfüzyon sonrasında ve/ veya serum ferritin 1000 mg/ dL düzeyine ulaştığında ve/ veya karaciğer demir yoğunluğu 3.2 mg/ güne ulaştığında başlatılır<sup>175,176</sup>.

Şelasyon tedavisinin bir diğer amacı ise demiri detoksifiye etmektir. Ferrik demirin ( $Fe^{+3}$ ) üzerinde şelasyon için uygun 6 adet bölge tespit edilmiştir. Eğer bu bölgelerin tümü şelate edilirse, indirgenme reaksiyonu sırasında serbest radikallerin ortaya çıkması önlenmiş olur. Bu nedenle 6 bölgenin tümüne birden bağlanarak etki gösteren hekzadentat moleküller, demir detoksifikasyonu açısından büyük önem taşımaktadır<sup>177</sup>.

Modern ve etkili selasyon tedavisi yaklaşık 30 yıl önce subkutan DFO kullanımından sonra başlamıştır. DFO, talasemi ve diğer transfüzyon bağımlı hastalarda tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir. DFO'nun kullanımıyla talasemi hastalarının hayat beklentisi ve kalitesinde çok belirgin iyileşme saptanmıştır.

DFO hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatördür. Bu nedenle, oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlıdır. Bu nedenle standart uygulanımı, subkutan ve uzun süreli infüzyon yoluyla yapılır.

Düzenli transfüzyon programındaki demir yüklü olgularda ideal DFO

sağaltımı, haftanın 7 günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulamadır. Bununla beraber haftanın mutlaka en az 5 günü uygulanması yaşamsaldır<sup>178</sup>. DFO infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/ kg dozda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/ kg' a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/ kg' a kadar yükseltilmelidir.

Ferritin düzeyleri 1000 mg/ dL altına düştüğünde desferrioksamin toksisitesi riski artmaktadır. Bu nedenle günlük DFO dozu (mg/ kg), serum ferritin düzeyine (mg/ dL) bölünerek elde edilen terapötik indeksin 0,025 değerinin altında kalmasına dikkat edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır<sup>179</sup>.

DFO halen en sık kullanılan demir bağlayıcı ajan olmakla beraber bazı kısıtlamalar getirmektedir. Bunun nedeni parenteral kullanım gerekliliği (ağrılıdır ve uyumu azaltmaktadır), yan etkileri ve pahalı olmasıdır<sup>180</sup>. Bu durum daha ucuz ve kullanışlı olabilecek oral şelatörler üzerinde çalışmaların yoğunlaştırılmasına neden olmuştur.

DFP 1987' de ilk kez klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1999' da EMEA, DFO tedavisinin kontrendike olduğu veya DFO ile ciddi toksisite gösteren olgulardaki demir yükünün tedavisi için sınırlı onay vermiş ve 2004' te endikasyonu Standart tedavinin yetersiz kaldığı, tolere edilemediği veya kabul edilemez olduğu demir yükünün tedavisinde kullanılabileceği şeklinde genişletilmiştir. Türkiye' de 2004 yılından beri ruhsatlı demir şelatörüdür ve 2006' da T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yüklü olgularda ilk basamak tedavi olarak kabul etmiştir. Halen sadece tablet formunda bulunduğundan 6 yaş altı çocuklarda deneyim bulunmamaktadır. Başlangıçta hepatik fibrozu artırdığı öne sürülse de, dünya genelinde yapılan çalışmalar güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir<sup>174</sup>. DFP hücre membranını geçerek intraselüler demiri bağlayabilmektedir<sup>181</sup>. Daha önemlisi yakın zamanda yapılan çalışmalar myokardiyal demiri uzaklaştırmada DFP' un DFO' dan daha etkili olabileceğini göstermektedir<sup>182,183</sup>.

DFP' nun 75 mg/ kg/ gün dozda başlanması önerilir. Bu dozların demir yükünü kontrol altına almada yetersiz bulunması halinde doz 100 mg/ kg/ güne

yükseltilebilir. DFP' nun yüksek dozda da etkisiz kalması halinde DFO ile kombinasyon tedavisi seçilebilir.

Önceleri DFO tedavisine uyumu arttırmak için kullanılan kombinasyon tedavisinin daha etkili ve daha az toksik olduğu gösterilmiştir. Transferrinden DFP ile alınan demir DFO' ya götürülerek normalde DFO' nun etki etmediği yerlerden sinerjistik etkiyle demirin atılması sağlanmaktadır <sup>184</sup>. Uluslararası oral şelatörler komitesi tarafından haftada 7 gün DFP ( 80-120 mg/ kg/ gün, 3 dozda), 3 gece DFO ( 40-60 mg/ kg/ gün ) ile yapılan kombinasyon tedavilerinin, kalp ve diğer organlardan demirin atılmasında hızlı, etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir <sup>185</sup>. Bu yüzden DFO' ya uyumsuz, DFP' nin tek başına etkin olmadığı, demir yükünün hızla azaltılması gereken (kök hücre transplantasyonu öncesi) hastalara özellikle önerilmelidir.

Yaygın kullanılan başka bir oral şelatör deferasiroks (DFX)' tur. Kasım 2005' te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi (transfüzyonel hemosideroz) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA onayını almıştır <sup>176,166,186</sup>. DFX 8-16 saatlik yarı ömrü olması nedeniyle sürekli bir şelasyon etkisi göstermekte ve kullanım kolaylığından dolayı hastalarda uyumu artırmaktadır. Faz 3 çalışmalarında tek doz DFX' un (20-30 mg/ kg/ gün), haftada 5 gün subkutan DFO (>35 mg/ kg/ gün) tedavisi ile benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir <sup>166</sup>. DFX' un diğer demir şelatörleri ile kombine olarak kullanılmasının güvenilirliği ile ilgili deneyim henüz yoktur.

Yapılan çalışmalar ışığında DFX' un etkili ve iyi tolere edilir olduğu gözükmele beraber uzun dönem etkileri konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır <sup>187</sup>.

### **2.12.3. SPLENEKTOMİ**

Düzenli transfüzyon yapılanlarda masif splenomegali olağan bir durum değildir. Daha çok düzenli transfüzyon almayan küçük hastalarda görülür <sup>1</sup>.

Splenektomi endikasyonları şunlardır <sup>188</sup>:

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

Dalağın alınmasına karar verilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü; dalak hem bozulmuş yapıdaki hücreleri ortadan kaldıran bir temizleyici gibi, hem de açığa çıkan demiri nontoksik şekilde biriktiren bir depo gibi görev görür <sup>47</sup>. Artmış transfüzyon ihtiyacını hipersplenizme bağlamadan önce diğer nedenler (alloimmünizasyon, donör kanındaki hematokrit değeri gibi) araştırılmalıdır <sup>1</sup>.

Hb düzeyinin 10 g/ dl' de devam ettirilebilmesi için yıllık 200-250 ml/ kg' dan fazla eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olması genellikle çok fazla artmış eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve şiddetli hipersplenizm olarak tanımlanır. Böyle hastalarda splenektomiden sonra transfüzyon ihtiyacı önemli ölçüde azalır <sup>1,189</sup>.

Splenektomiden sonra platelet sayısının sıklıkla 1 milyonun üzerine çıktığı görülür. Beyaz küre sayısı genellikle 15.000-20.000 arasındadır <sup>1</sup>.

Küçük çocuklarda splenektomi sonrası artmış sepsis riski nedeni ile cerrahi 5 yaşından sonraya ertelenmelidir. İyi şekilde transfüze edilen ve şelasyon uygulanan hastalarda splenektomi çok az fayda sağlar.

## **2.12.4. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ**

### **2.12.4.1. TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ**

#### **1. Hipersensitivite reaksiyonları:**

Değişik derecede ürtikeryal veya febril reaksiyonlardır. Lökoaglutininlerin veya lökositoksik antikörlerin varlığına bağlı olarak gelişir. Bu tür reaksiyonların oluşmasını engellemek için yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalı veya transfüzyon lökosit filtresi ile yapılmalıdır.

Kronik transfüzyon uygulamasına bağlı olarak talasemi majörlü hastalarda % 25 oranında allosensitizasyon gelişme riski vardır. Sensitizasyon gelişen eritrosit

antijenleri başlıca Rh antijeni, D, C, c, E, Kell ve Fy' dir. Bu reaksiyonları önlemek için transfüzyon öncesinde alıcının genotipi belirlenmeli ve mümkünse aynı genotipte kan transfüzyonu yapılmalıdır. Hb düşüş hızı beklenenden hızlı ise allosensitizasyon akla gelmelidir. Antikorlar geliştiğinde uygun donör bulunmalı veya transfüzyon öncesinde veya sırasında steroid uygulanmalıdır.

## 2. Kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar:

Transfüzyonlarla başlıca hepatit B ve C enfeksiyonları geçebilir. Geçebilen diğer enfeksiyonlar sitomegalovirus (CMV), Ebstein-Barr virus (EBV), sfiliz, malarya ve Human T lymphocyte virus-1 (HTLV-1)' dir. B ve C hepatiti yönünden hastalar ve vericiler taranmalı, transfüzyon programına yeni başlayan talasemili hastalar B hepatitine karşı aşılmalıdır. CMV enfeksiyonlarını önlemek için verici kanları CMV yönünden taranmalı ve lökositler CMV için ana geçiş olduğundan transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanılmalıdır.

## 3. Sekonder hemosiderozis:

Talasemik hastalarda şelasyon tedavisine rağmen, özellikle 10 yaş üstünde, demir yüklenmesine bağlı komplikasyonlar görülebilir. Bunun başlıca nedeni hastaların düzensiz transfüzyon ve şelasyon tedavisi alması, ilk yaşlarda düzensiz tedavi verilmesi nedeniyle organlarda kalıcı hasar gelişmesi ve fazla kan yıkımıdır.

Başlıca etkilenen organlar kalp, karaciğer ve endokrin bezlerdir.

Demir yüklenmesine bağlı ölümler en sık 16-24 yaşlarında olur ve hemen hepsinde neden kalp yetmezliğidir. Demir yüklenmesinin yan etkilerinden kaçınmak için düzenli aralıklarla, tercihen 6 ayda bir serum ferritin ölçümü yapılmalı ve ferritin düzeyi 1500 mg/ dL altında tutulmalıdır. Ferritinin hemokromatozis dışında akut inflamasyon, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, lösemi ve lenfoma gibi durumlarda yükseldiği, ileri derecede demir birikimi olanlarda (ferritin 4000 mg/ dl üstünde) ve şelasyon tedavisi alanlarda hatalı sonuç verebildiği bilinmelidir.

## **2.12.4.2. SPLENEKTOMİ KOMPLİKASYONLARININ TEDAVİSİ**

Splenektomiye bağı en önemli komplikasyon ağır ve öldürücü enfeksiyonlardır. Her mikroorganizma ile gelişebilir ancak başlıca kapsüllü mikroorganizma olan pnömokok ve streptokoklar ile gelişir. Klinikte menenjit ve peritonit sık görülür.

Hastalar splenektomiden en az 15 gün önce polivalan pnömokok aşısı, haemophilus influenza tip B, meningokok ve influenza aşıları ile aşılanmalıdır. Pnömokok aşısı 10 yaş altı olgularda 3 yılda ve 10 yaş üstü olgularda 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Splenektomi sonrası en az 2 yıl ve 16 yaşına kadar penisilin veya amoksisilin veya eritromisin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Ateşli durumda erken antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Nedeni bilinmeyen yüksek ateşte parenteral ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

Splenektomi sonrasında venöz trombotik epizodlar nadiren gözlenir ancak ölümcül olabilir. Splenik, portal, mezenterik ve renal vende trombüs gelişebilir. Trombüs gelişimine neden olan faktörler başlıca splenektomi sonrası trombositlerin sayısının ve spontan agregasyonunun artması ve portal vende hemodinamiğin değişmesidir. Hastalar genelde splenektomiden sonraki ilk hafta içinde karın ağrısı, bulantı, kusma, bazen ateş ile başvurur ancak semptomsuz da seyredebilir. Bu komplikasyondan kaçınmak için proflaktik antiagregan ve antikoagülan tedavi başlanması önerilir.

Düşük transfüzyon rejimi alan hastalarda splenektomiden sonra progresif hepatik büyüme görülür. Splenektomi ile tedavi edilen tüm hastalarda rekküren hipersplenizm riski vardır. Rudimente dalağın hipertrofinine bağı olarak gelişir.

## **2.12.5. TALASEMİDE DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

### **2.12.5.1. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU**

Günümüzde kemik iliği nakli bu hastalardaki küratif tek tedavi seçeneğidir. B-TM' lü hastada ilk kemik iliği nakli 1982' de yapılmıştır<sup>190</sup>.

Kök hücre naklinde temel amaç inefektif eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiye ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir<sup>191</sup>. Kemik iliği

transplantasyonu (KİT) (veya HKHT) temel olarak kemik iliği kaynağının “hastanın kendisi” veya “bir başkası” olmasına göre “otolog” veya “allojenik” olarak sınıflandırılır. Allojenik transplantasyonda en tercih edilen donör riski en az olduğu için doku tipi tam uygun kardeşdir. Bunun dışında alternatif donörler, yani doku tipi kısmi uygun veya haploidantik aile bireyleri veya aile dışı donörler kullanılarak yapılan transplantasyonlar daha riskli olmakla birlikte günümüzde başarıyla pek çok merkezde yapılabilmektedir <sup>192</sup>. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yanında periferik kök hücre, kordon kanı ve fetal karaciğer hücreleri kullanılmaktadır <sup>142</sup>.

Lucarelli ve ark.’ ları geniş serilerinin 1989 yılında yapılan retrospektif değerlendirilmesinde HLA tam uygun donörlerden yapılan transplantlarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır:

1. Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm den daha fazla),
2. Hepatik fibrozis (Pre-transplant yapılan biyopsilerde),
3. Demir şelasyonu (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8-12 saatlik subkutan infüzyon uygulayan hastalar düzenli demir şelasyonu almış kabul edilir).

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar (Klas I) : Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastalar (Klas II) : 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar (Klas III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli ve ark.’ larının “*Pesaro kriterleri*” olarak bilinen hastaları transplant öncesi değerlendirme kriterleri birçok merkez tarafından uygun bulunarak günümüzde transplant öncesi sınıflama için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Düzenli şelasyon tedavisi alan, karaciğer büyüklüğü ve fonksiyonları normal olan, kardiyak komplikasyonları olmayan hastalarda transplantasyon daha başarılı

olmakta, hepatik fibrozisi bulunan ve demir yükü fazla olan hastalarda ise başarı oranı düşmektedir <sup>193</sup>.

#### **2.12.5.2. HEMOGLOBİN F YAPIMININ ARTTIRILMASI**

$\gamma$  zincir yapımının aktif olduğu bazı kan hastalıklarında klinik seyirin hafif olduğu bilindiğinden, regrese olmuş  $\gamma$  globin genlerinin reaktivasyonunu sağlayarak ağır klinik seyirli  $\beta$ -talaseminin tedavi edilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla 5-Azacytidin, Hydroxyürea, Eritropoetin, Bütirat deriverleri ve bunların değişik kombinasyonları denenmiş ancak ilaçların muhtemel karsinojenik etkileri, Hb F düzeyini fazla arttırmamaları ve bu artışın geçici olması gibi nedenlerle bu tedavi yaklaşımı çok az sayıda hastada uygulanabilmiştir <sup>194,195</sup>.

#### **2.12.5.3. VİTAMİN E TEDAVİSİ**

Transfüzyon programında olan B-TM' li hastalarda vitamin E eksikliği sık görülen bir bulgudur ve eksikliğinde vitamin E hemolize katkıda bulunabilir.  $\alpha$ -tokoferol bir antioksidan olup, membran lipidlerini aşırı demir varlığı nedeniyle oluşan serbest radikallere karşı korur. Demir yükü olan hastalara vitamin E verilmesi, hücreleri demir toksisitesinden korumada etkili olabilir. Her ne kadar kliniklerde kullanılsa da etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur <sup>1</sup>.

#### **2.12.5.4. FOLİK ASİT TEDAVİSİ**

B-TM' lü hastalarda folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sık görülür. Folik asit eksikliğinin nedeni diyetle yetersiz alım, azalmış intestinal absorpsiyon ya da kemik iliği hiperaktivitesine bağlı artmış gereksinim olabilir. Bu hastalar 1 mg/ gün folik asit desteğinden yarar görebilir <sup>1</sup>.



### **2.12.5.5. GEN TEDAVİSİ**

Hemoglobinopatiler gen tedavisi için ideal adaylardır. Günümüzde klinisyenler globin genlerini kemik iliğine yerleştirebilmekte ve ekspresyonlarını regüle edebilmektedir. Retrovirüs aracılı gen transferi büyük umut veren bir tekniktir. Genomun retrovirüs tarafından bir kopyasının sentezi yapılır ve bu daha sonra konak DNA'sına yerleştirilir. Retroviral vektörlerin kök hücre öncülerine yerleştirilmesi ve klonlanmış genlerin ekspresyonu kemik iliğinin genetik defekti düzeltilmiş genler ile dolmasına izin verebilir. Ancak genler yabancı hücrelere yerleştirilebilir veya gen ekspresyonu regüle edilirken daha büyük sorunlarla karşı karşıya kalabiliriz <sup>196</sup>.

### **2.13. TALASEMİNİN ÖNLENMESİ**

Önemli talasemilerin hepsi için taşıyıcı durumlar tanımlanabilir ve prenatal teşhis yöntemleri ile doğru olarak saptanabilir <sup>197</sup>.

Hastalığın önlenmesinde genetik danışma ile toplumun eğitimi, riskli çiftlerin uygun testlerle araştırılması, mutasyonların tespit edilmesi ve doğum öncesi tanı esas noktalardır <sup>198,199,200</sup>.

Bir kadına bir kez talasemi taşıyıcısı olarak teşhis konulduğu zaman eşinin test edilmesi gerekir ve eşler genetik konsültasyon için gönderilmelidir. Eşler prenatal teşhisi isterlerse bu mümkün olduğu kadar erken yapılmalıdır. Erken prenatal teşhis, fetal kan örnekleme, koryon villüs biyopsisi ve globin genlerinin direkt analizi sayesinde gerçekleştirilir <sup>201</sup>. Tecrübeli merkezlerde hata oranı % 1' in altındadır. Bu hataların çoğu maternal dokuyla fetal DNA'nın kontaminasyonu ya da DNA analizindeki teknik sorunlardan kaynaklanmaktadır <sup>202</sup>. Hastalığın yaygın görüldüğü Kıbrıs ve Sardunya gibi ülkelerde bu yaklaşımın uygulanması hastalıklı doğan çocuk sayısını büyük oranda azaltmıştır <sup>201</sup>.

## **2.14. TALASEMİ MAJÖR' LÜ HASTALARDA RUTİN KONTROLLER**

### 1. Düzenli transfüzyon alan hastaların izlenmesi:

- a. Eritrosit fenotipi (Transfüzyondan önce).
- b. Öykü, aylık fizik muayene.
- c. Transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı ölçümü ve kaydı.
- d. Yılda iki kez indirekt antiglobulin tarama testi (veya direkt Coombs testi pozitif olduğunda).
- e. Her 3 ayda bir serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, bilirubin, gamma glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, albümin, total protein ve ferritin düzeyleri.
- f. Hepatit A ve B paneli (aşıdan önce).
- g. Yıllık Hepatit C antikoru (eğer antikor pozitifse polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV RNA tayini).
- h. Yıllık protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı.
- i. Transfüzyondan 5 yıl sonra (veya hepatomegali varsa) karaciğer biyopsisi.

### 2. Kardiyak izlem (transfüzyondan 5 yıl sonra):

- a. Yıllık elektrokardiyografi, ekokardiyogram.
- b. 12 yaşın üstündeki hastalarda 24 saatlik Holter monitorizasyonu.
- c. Kardiyoloji konsültasyonu, büyük yaştaki hastalarda magnetik rezonans görüntüleme, stres testi.

### 3. Endokrin ve osteoporoz izlemi:

- a. Yıllık TSH, serbest T4, parathormon, kalsiyum, inorganik fosfor, büyüme hormonu düzeyleri.
- b. Yıllık glukoz tolerans testi.
- c. 12 yaşın üstündeki hastalarda gonadotropin ve östradiol veya testosteron düzeyleri.
- d. Yıllık kemik mineral dansitesi, kemik yaşı, 24 saatlik idrar kalsiyum, kreatinin, hidroksiprolin ölçümleri.
- e. Yılda iki kez serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz, 1,25-

dihidroksivitamin D düzeyleri.

#### 4. DFO tedavisinin etkilerinin izlenmesi:

- a. Yıllık göz ve işitme muayenesi.
- b. 18 yaşına kadar her 4-6 ayda bir oturma yüksekliğinin ölçülmesi.
- c. Her 4-6 ayda bir çinko, bakır, selenyum, C vitamini ve E vitamini düzeyleri.
- d. Yıllık (veya 2 yılda bir) idrar demir atılımının ölçülmesi.

### **2.15. PRENATAL TANI**

Bir miktar Hb A yapımı embriyonik dönemde de mevcut olduğundan, talasemi majör gibi  $\beta$  zincir hemoglobinopatilerinin intrauterin dönemden itibaren tanınması mümkün olabilmektedir. Prenatal tanı,  $\beta$  zincirlerinin sentez oranı ve sentezlenmiş yeni  $\beta$  zincirlerinin tespiti üzerinden mümkün olmaktadır. Moleküler biyoloji tekniklerinin hızlı gelişmesi ve prenatal tanıda koryon villus örneklemesinin yaygın kullanıma girmesiyle DNA' nın yapısal anormalliklerini tanıma imkanı doğmuştur ve bu da hastalıkların prenatal dönemde teşhis ve erken tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır. Aynı yöntemler sayesinde  $\alpha$  talasemiler gibi gen delesyonu sendromlarının da prenatal tanısı mümkün olabilmektedir.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **1. ÇALIŞMA PLANI**

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı polikliniğinde klinik, laboratuvar ve mutasyon analizi sonuçlarıyla B-TM tanısı konularak değerlendirilen 103 hastanın dosyaları, Temmuz 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında geriye dönük, çalışma süresi içerisindeki son takipleri dahil edilerek taranan verilerden elde edilen komplikasyon bulguları incelenerek yürütüldü.

#### **2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME KRİTERLERİ**

Araştırmaya, 103 hastanın dosyası incelendiğinde tanı aldıktan sonra, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı polikliniğinde düzenli takiplerini yaptıran 87 hasta dahil edildi.

Diğer 16 hasta, üniversitemiz çocuk hematoloji polikliniği dışında takiplerini yaptırdığı, muayene ve tedavilerine düzenli gelmediği değerlendirildiği için araştırmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca araştırmaya dahil edilen 87 hastadan, KİT olmuş 55 hastanın bazılarında KİT sonrası gelişmiş komplikasyonları çalışma kapsamına alınmamıştır.

#### **3. ÇALIŞMANIN DÜZENLENMESİ**

Çalışmaya dahil edilen hastalar düzenli olarak transfüzyon tedavisi öncesi genel muayeneleri yapılmıştır. Yapılan her muayenede, boy persantili, ağırlık persantili, karaciğer boyutu, dalak boyutu, periferik nabız, tansiyon arteriyel değerleri bakılmıştır ve aldığı transfüzyon miktarı kayıt edilmiştir. Laboratuvar olarak tam kan sayımı, transfüzyon öncesi ve sonrası Hb değerleri, periferik yaymada normoblast sayısı, böbrek fonksiyon testleri, 3 ayda bir ferritin düzeyi, 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT, total ve direkt bilirubin düzeyleri, hepatit belirteçlerinden HBs ag, Anti HBs, Anti HCV, Anti HIV değerlerine bakılmıştır. Hastalara düzenli olarak yılda bir kez endokrinoloji, kardiyoloji, odiyoloji, göz kontrolleri yapılmıştır. Muayeneler sonucunda tespit edilen patolojik

bulgulara göre gastroenterolojik, nefrolojik ve nörolojik değerlendirmeler yapılmıştır.

Çalışmanın tüm kriterlerini taşıyan 87 hastanın dosya verilerinden doğum tarihleri dikkate alınarak, KİT olmuş hastaların KİT tarihindeki yaş değerleri, KİT olmamış hastaların ise son muayene tarihine göre yaşları, cinsiyeti, mutasyon analizi yapılmış hastaların mutasyon sonuçları, transfüzyon başlama yaşı, transfüzyon süreleri, şelatör başlama yaşı, splenektomi yapılan hastaların splenektomi tarihleri ve yaşları, izlemleri esnasında yapılan muayeneler ve çalışılan laboratuvar değerlerindeki patolojik bulgular ile yıllık yapılan endokrinoloji, kardiyoloji, odiyoloji, göz muayenelerinde tespit edilen patolojik bulgular kayıt altına alındı.

#### **4. ANKARA ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş olup 30-633 no' lu, 09.05.2011 tarihli kararla uygun görölmüştür.

#### **5. İSTATİSTİK**

Elde edilen hematolojik, kardiyak, endokrinolojik, hepatik, enfeksiyöz ve talasemi majör hastalığı ve tedavisi ile gelişen diğer komplikasyonları içeren bilgilerle Fakóltemiz Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, USA) Standard Version 15.0 for Windows programı kullanılarak istatiksels analiz yapılmış olup yaş, cinsiyet ve komplikasyon gelişen sistemlere göre sıklık oranları belirlenmiştir.

#### 4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde çalışmaya dahil edilen B-TM tanısı ile takipli 87 hastanın erkek/ kız oranı 53/ 34 (% 60,9/ % 39,1) olup, yaş ortalaması  $12,67 \pm 7,82$  yaş' dır. Yaş aralığı 1,5- 34 yaş arasındadır. (Tablo 4.1)

|                       | Ortalama Değer | Ortanca Değer |
|-----------------------|----------------|---------------|
| Kız Hasta Sayısı (n)  | 34<br>(% 39,1) |               |
| Erkek Hasta Sayısı(n) | 53 (% 60,1)    |               |
| Yaş (yıl) (min-maks)  | 1,5-34         | 12,6          |

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

87 hastanın yaş dağılımı ise 0-5 yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş, 16-20 yaş ve 20 yaş üzeri olarak gruplandırıldı. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı tablo 4.2' de gösterilmektedir. Bu hastaların değerlendirilen mutasyon analizlerinde en sık 24 hastada görülen (% 27,6) IVS 1-110/ IVS 1-110 olarak saptandı.

| CİNSİYET   | 0-5 yaş        | 6-10 yaş       | 11-15 yaş      | 16-20 yaş      | > 20 yaş       | Toplam (%)     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Erkek (n)  | 12<br>(% 13,8) | 12<br>(% 13,8) | 14<br>(% 16)   | 6<br>(% 6,9)   | 9<br>(% 10,4)  | 53<br>(% 60,9) |
| Kız (n)    | 8<br>(% 9,1)   | 7<br>(% 8,1)   | 6<br>(% 6,9)   | 6<br>(% 6,9)   | 7<br>(% 8,1)   | 34<br>(% 39,1) |
| Toplam (%) | 20<br>(% 22,9) | 19<br>(% 21,9) | 20<br>(% 22,9) | 12<br>(% 13,8) | 16<br>(% 18,5) | 87<br>(% 100)  |

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda cinsiyetlere göre yaş dağılımı

Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü 87 hastanın listesi ve komplikasyon çizelgesi tablo 4. 3.a, 4.3.b, 4.3.c ve 4.3.d' de gösterilmektedir.

| No | Hastalar | Cinsiyet | Yaş  | Endokrinolojik Komp. |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   | Kardiyak Komp. |                           |                        |                          | Enfeksiyon Komp. |               |                  | Hepatik Komp.    | Nörolojik Komp.  | Odiyolojik Komp.           |                           | Hematolojik Komp.  |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
|----|----------|----------|------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------|------------|-----------------------|--------------|-------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|---------|--|--|--|--|--|
|    |          |          |      | Evre 1 Guatr         | D vitamini Eksikliği | Hipotiroidi | Hipogonadotropik Hipogonadizm | Osteoporoz | Pseudohipoparatiroidi | Boy Kısalığı | Puberte Gecikmesi | Öglisemik Hipersülinizm | Hipergonadotropik Hipogonadizm | Diabetes Mellitus | Dislipidemi    | Sol Ventriküler Genişleme | Diastolik Disfonksiyon | Talasemik Kardiyomyopati | Hipertansiyon    | Aritmik Nabız | Kronik Aktif HBV | Kronik Aktif HCV | HCV Taşıyıcılığı | Geçirilmiş HCV Enfeksiyonu | Karaciğer Enzim Yükseliği | Diyabetik Nöropati | Hafif İşitme Kaybı | Orta İşitme Kaybı | Alloimmünizasyon | Tromboz |  |  |  |  |  |
| 1  | AA       | E        | 13   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 2  | AFÇ      | E        | 18   | +                    |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 3  | AG       | E        | 5,5  | +                    |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 4  | AK       | K        | 12   |                      |                      |             |                               |            |                       | +            | +                 |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 5  | AT       | E        | 14,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 6  | BA       | K        | 34   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 7  | BÇ       | K        | 3    |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 8  | BE       | K        | 17,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 9  | BE       | K        | 3,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 10 | BK       | E        | 21,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                | +                 | +              |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 11 | BÖ       | E        | 9    |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 12 | BS       | E        | 17   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 13 | BS       | E        | 6,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 14 | BT       | E        | 55   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 15 | BY       | K        | 6    |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 16 | CA       | E        | 28   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 17 | DA       | E        | 13,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 18 | DB       | E        | 10   | +                    |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 19 | DE       | K        | 14,5 | +                    |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 20 | DŞ       | K        | 18   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 21 | EA       | E        | 6,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 22 | EC       | E        | 11   |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 23 | ED       | K        | 6,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 24 | EK       | K        | 5    |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |
| 25 | EP       | E        | 1,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |              |                   |                         |                                |                   |                |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                           |                    |                    |                   |                  |         |  |  |  |  |  |

**Tablo 4.3.a** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi





| No | Hastalar | Cinsiyet | Yaş  | Endokrinolojik Komp. |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                | Kardiyak Komp.    |             |                           |                        | Enfeksiyon Komp.         |               |               | Hepatik Komp.    | Nörolojik Komp.  | Odiyolojik Komp. |                            | Hematolojik Komp.          |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----|----------|----------|------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------|------------|-----------------------|-------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
|    |          |          |      | Evre 1 Guatr         | D vitamini Eksikliği | Hipotiroidi | Hipogonadotropik Hipogonadizm | Osteoporoz | Pseudohipoparatiroidi | Boy Kısahğı | Puberte Gecikmesi | Öglisemik Hiperinsülinizm | Hipergonadotropik Hipogonadizm | Diabetes Mellitus | Dislipidemi | Sol Ventriküler Genişleme | Diastolik Disfonksiyon | Talasemik Kardiyomyopati | Hipertansiyon | Aritmik Nabız | Kronik Aktif HBV | Kronik Aktif HCV | HCV Taşıyıcılığı | Geçirilmiş HCV Enfeksiyonu | Karaciğer Enzim Yüksekliği | Diyabetik Nöropati | Hafif İtirme Kaybı | Orta İtirme Kaybı | Alloimmünizasyon | Trombozis |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 51 | LA       | K        | 9,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |             | +                 |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 52 | MA       | E        | 15   |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 53 | MC       | E        | 9,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 54 | MÇ       | E        | 2,5  | +                    |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 55 | MÇD      | E        | 7    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 56 | MEİ      | E        | 6    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 57 | MK       | E        | 5    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 58 | MNT      | K        | 1,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 59 | MÖC      | E        | 2,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 60 | NA       | K        | 4    |                      | +                    |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 61 | NBÇ      | E        | 6    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 62 | NF       | K        | 14   |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             | +                         |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 63 | NK       | E        | 30,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 64 | NŞ       | K        | 21,5 |                      | +                    |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 65 | OA       | E        | 14,5 |                      |                      | +           |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 66 | OK       | E        | 7    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 67 | ÖB       | E        | 19,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 68 | ÖB       | K        | 23,5 |                      | +                    |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 69 | Öİ       | E        | 11,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 70 | REU      | K        | 5    |                      | +                    |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 71 | RK       | K        | 7,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 72 | SB       | K        | 6    |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 73 | SE       | K        | 14   |                      |                      |             |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 74 | SK       | K        | 9    |                      |                      | +           |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 75 | SK       | E        | 9    |                      |                      | +           |                               |            |                       |             |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |               |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |

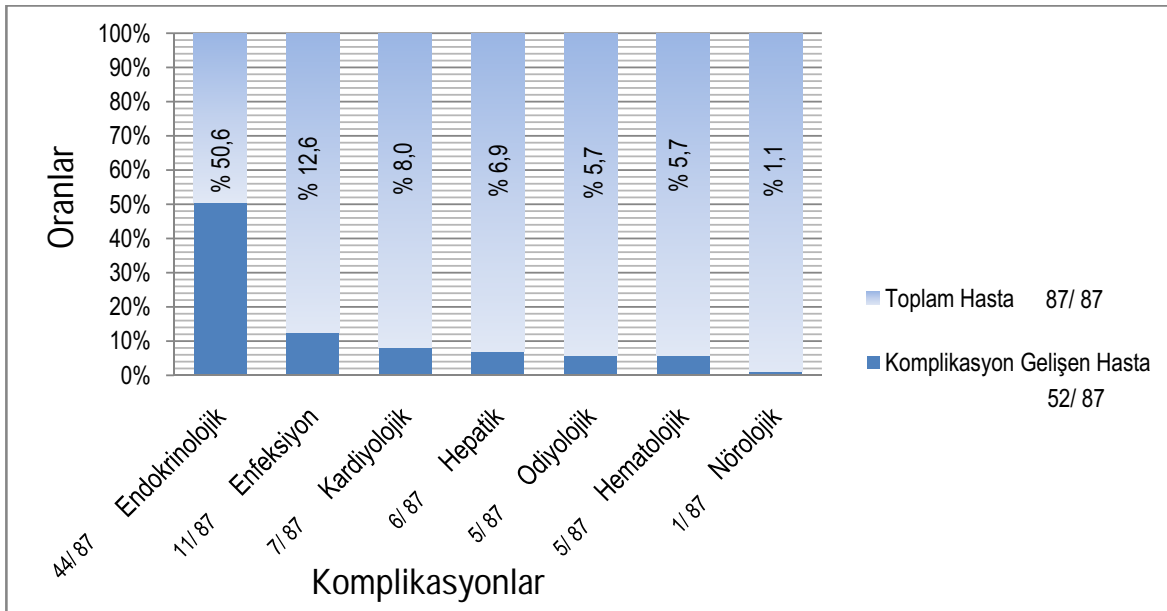
**Tablo 4.3.c** Çalışmaya dahil edilen B-TM' lü hastaların listesi

| No | Hastalar | Cinsiyet | Yaş  | Endokrinolojik Komp. |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             | Kardiyak Komp.            |                        |                          | Enfeksiyon Komp. |               |                  | Hepatik Komp.    | Nörolojik Komp.  | Odiyolojik Komp.           |                            | Hematolojik Komp.  |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----|----------|----------|------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------|------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
|    |          |          |      | Evre I Guatr         | D vitamini Eksikliği | Hipotiroidi | Hipogonadotropik Hipogonadizm | Osteoporoz | Pseudohipoparatiroidi | Boy Kısallığı | Puberte Gecikmesi | Öglisemik Hiperinsülinizm | Hipergonadotropik Hipogonadizm | Diabetes Mellitus | Dislipidemi | Sol Ventriküler Genişleme | Diastolik Disfonksiyon | Talasemik Kardiyomyopati | Hipertansiyon    | Aritmik Nabız | Kronik Aktif HBV | Kronik Aktif HCV | HCV Taşıyıcılığı | Geçirilmiş HCV Enfeksiyonu | Karaciğer Enzim Yüksekliği | Diyabetik Nöropati | Hafif İşitme Kaybı | Orta İşitme Kaybı | Alloimmünizasyon | Trombozis |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 76 | SMB      | E        | 4,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 77 | TA       | K        | 2,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 78 | TO       | E        | 14,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 79 | UA       | E        | 22,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 80 | ÜB       | E        | 15,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 81 | VA       | E        | 17,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 82 | VEÇ      | E        | 12   |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 83 | YAG      | E        | 15,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 84 | YÖ       | K        | 33,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 85 | YZ       | E        | 16,5 |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 86 | YZ       | E        | 9    |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 87 | ZT       | K        | 8,5  |                      |                      |             |                               |            |                       |               |                   |                           |                                |                   |             |                           |                        |                          |                  |               |                  |                  |                  |                            |                            |                    |                    |                   |                  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Tablo 4.3.d** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların listesi

Çalışmaya dahil edilen, B-TM' lü 87 hastanın 52' sinde (% 59,8) klinik ve laboratuvar bulgularla tespit edilmiş en az bir komplikasyon nedeni ile izlendiği görüldü. Sistemlere göre komplikasyonların gelişme sıklığı değerlendirildiğinde, toplam 87 hastanın 44' ünde (% 50,6) endokrinolojik, 11' inde (% 12,6) enfeksiyon, 7' sinde (% 8) kardiyolojik, 6' sında (% 6,9) hepatik, 5' inde (% 5,7) odiyolojik, 5' inde (% 5,7) hematolojik ve 1' inde (% 1,1) nörolojik komplikasyon vardı. (Tablo 4.4)

Bazı hastalarda birden fazla komplikasyon olduğu ve bu nedenlerle ayrıca izlendiği görüldü. ( bakınız tablo 4.3 a-b-c-d)

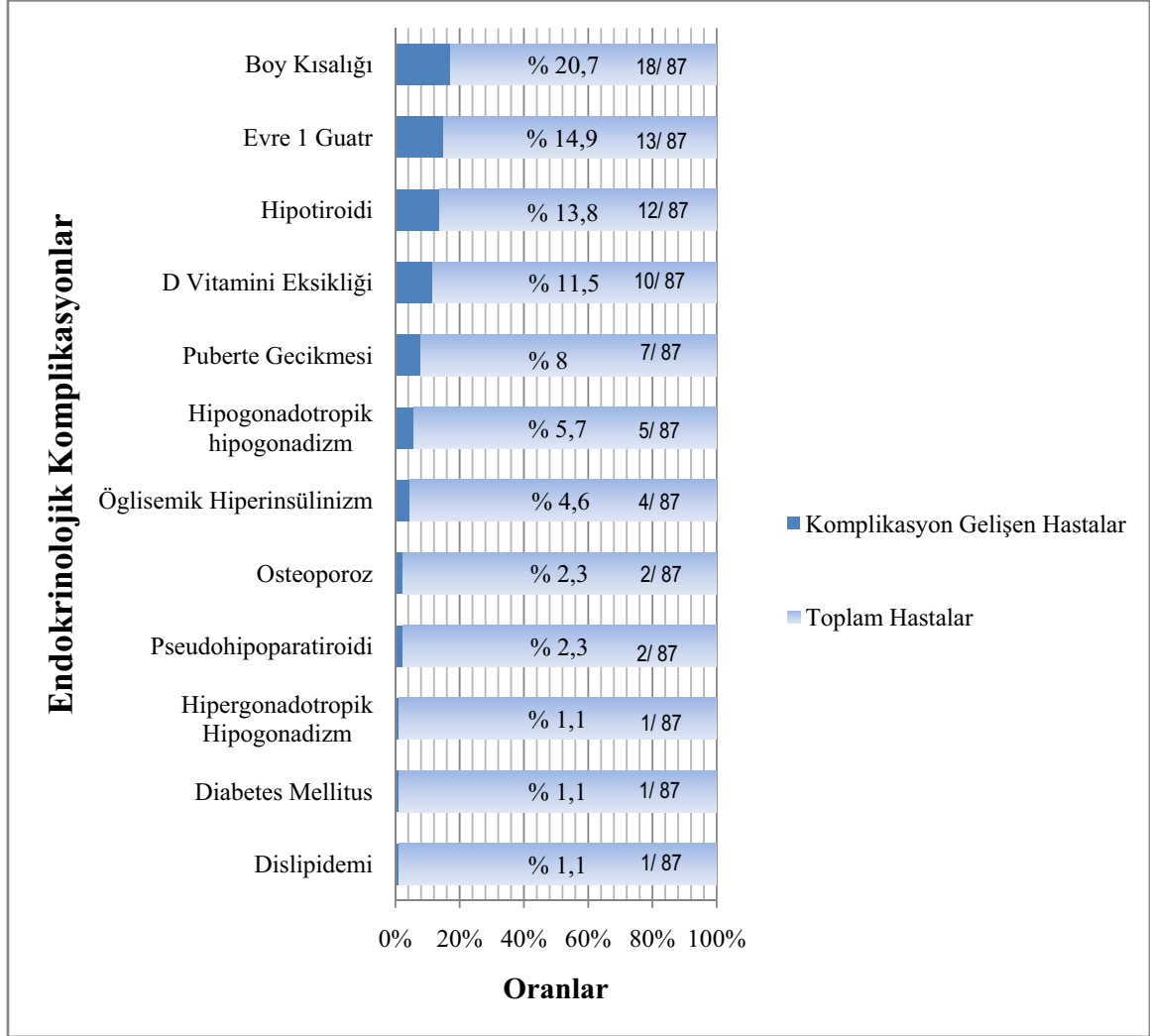


**Tablo 4.4.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda sistemlere göre komplikasyon gelişme oranları

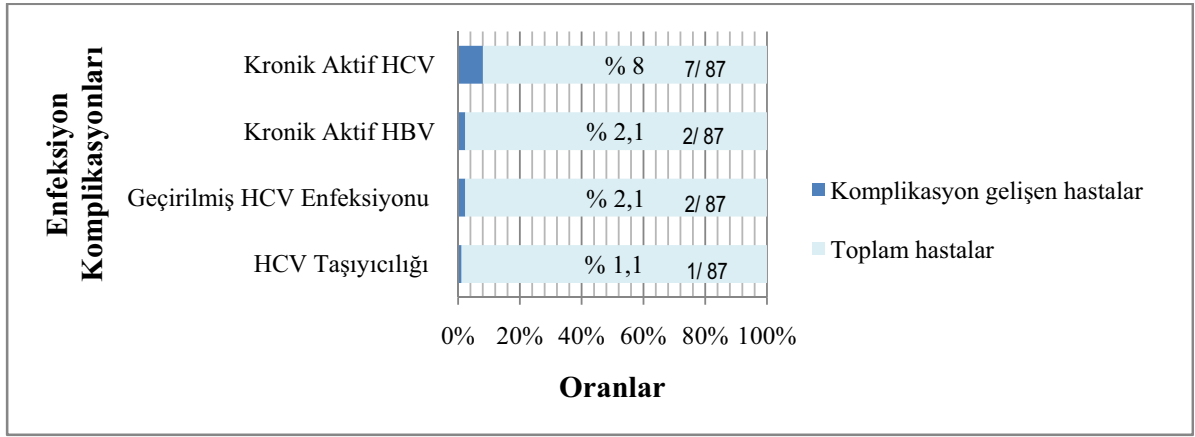
Aşağıda bu komplikasyonlar sistemlere göre ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

87 hastada, endokrinolojik komplikasyonların; 18' inde (% 20,7) boy kısalığı, 13' ünde (% 14,9) evre 1 guatr, 12' sinde (% 13,8) hipotiroidi, 10' unda (% 11,5) D vitamini eksikliği, 7' sinde (% 8) puberte gecikmesi, 5' inde (% 5,7) hipogonadropik hipogonadizm, 4' ünde (% 4,6) öglisemik hiperinsülinizm, 2' sinde (% 2,3) osteoporoz, 2' sinde (% 2,3) pseudohipoparatiroidi, 1' inde (% 1,1) hipergonadropik hipogonadizm, 1' inde (% 1,1) diabetes mellitus, 1' inde (% 1,1) dislipidemi komplikasyonları gelişti. (Tablo 4.5)

87 hastada, enfeksiyon komplikasyonların; % 8' inde kronik aktif HCV enfeksiyonu, % 2,3' ünde kronik aktif HBV enfeksiyonu, % 2,3' ünde geçirilmiş HCV enfeksiyonu, % 1,1' inde HCV taşıyıcılığı komplikasyonları gelişti. (Tablo 4.6)



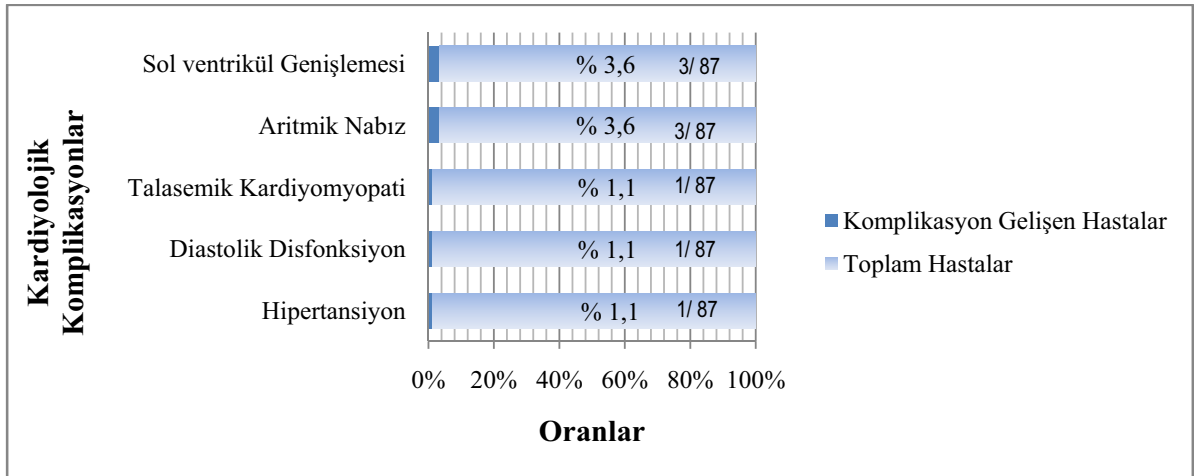
**Tablo 4.5.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda endokrinolojik komplikasyonların gelişme oranları



**Tablo 4.6.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarının gelişme oranları

87 hastada, kardiyolojik komplikasyonların; % 3,4' ünde sol ventrikül genişlemesi, % 3,4' ünde aritmik nabız, % 1,1' inde diastolik disfonksiyon, % 1,1' inde hipertansiyon, % 1,1' inde talasemik kardiyomyopati komplikasyonları gelişti.

(Tablo 4.7)



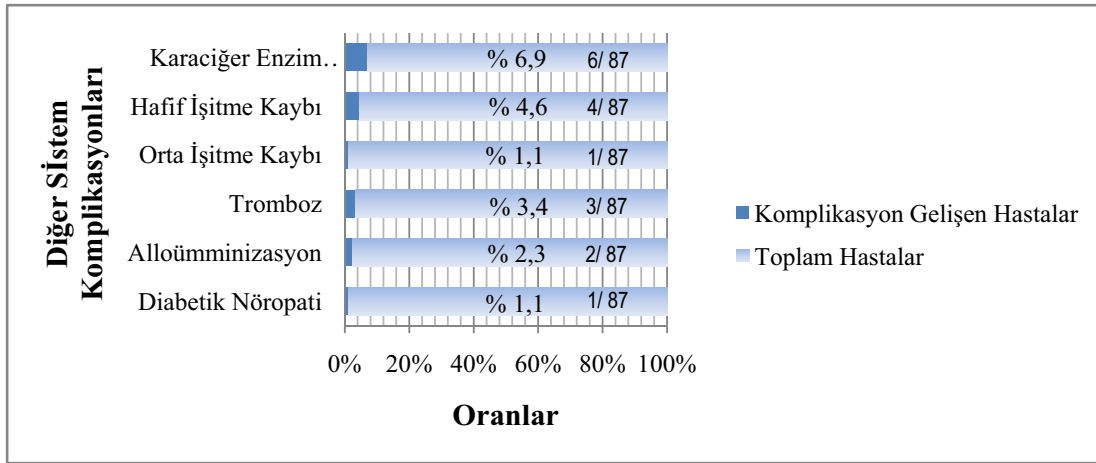
**Tablo 4.7.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda kardiyolojik komplikasyonlarının gelişme oranları

87 hastada, hepatik komplikasyonların; % 6,9' unda karaciğer enzim yüksekliği komplikasyonu gelişti.

87 hastada, hematolojik komplikasyonların; % 3,4' ünde trombozis, % 2,3' ünde alloimmünizasyon komplikasyonları gelişti.

87 hastada, odiyolojik komplikasyonların; % 4,6' sında hafif işitme kaybı, % 1,1' inde orta işitme kaybı komplikasyonları gelişti.

87 hastada, nörolojik komplikasyonların; % 1,1' inde diabetik nöropati komplikasyonu gelişti. (Tablo 4.8)



**Tablo 4.8.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastaların düğer sistemlerde görülen komplikasyonlarının gelişme oranları

Ayrıca çalışmamızda 87 hastada ferritin düzeylerine göre bir değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmede oluşturduğumuz 4 grup (1000 ng/ dl altındaki grup, 1000-2000 ng/ dl arası grup, 2000-4000 ng/ dl arasındaki grup ve 4000 ng/ dl üzerindeki değerdeki grup) yaş grupları ile kıyaslandığında tüm yaş gruplarında 1000-2000 ve 2000-4000 ng/ dl arasındaki değerlerde ferritin düzeyi daha sık görölmektedir. (Tablo 4.9)

| Ferritin düzeyi (ng/ dl) | 0-5 yaş (%) (n)  | 6-10 yaş (%) (n)  | 11-15 yaş (%) (n) | 16-20 yaş (%) (n) | > 20 yaş (%) (n)  | Toplam (%) (n)      |
|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| < 1000                   | 0 (0/ 20)        | 3 (21,8) (19/ 87) | 3 (23) (20/ 87)   | 3 (13,8) (12/ 87) | 1 (18,4) (16/ 87) | 10 (11,6) (87/ 87)  |
| 1000-2000                | 16 (80) (20/ 25) | 9 (45) (19/ 42)   | 5 (25) (11/ 44)   | 4 (20) (11/ 55)   | 4 (20) (11/ 55)   | 38 (43,7) (87/ 200) |
| 2000-4000                | 4 (20) (11/ 55)  | 6 (30) (16/ 53)   | 11 (50) (27/ 54)  | 3 (15) (7/ 46)    | 6 (30) (13/ 43)   | 30 (34,5) (87/ 250) |
| > 4000                   | 0 (0) (0/ 0)     | 1 (5) (4/ 80)     | 1 (5) (4/ 80)     | 2 (10) (8/ 80)    | 5 (25) (20/ 80)   | 9 (10,3) (87/ 840)  |
| Toplam (%)               | 20 (%) (23)      | 19 (%) (21,8)     | 20 (%) (23)       | 12 (%) (13,8)     | 16 (%) (18,4)     | 87 (%) (100)        |

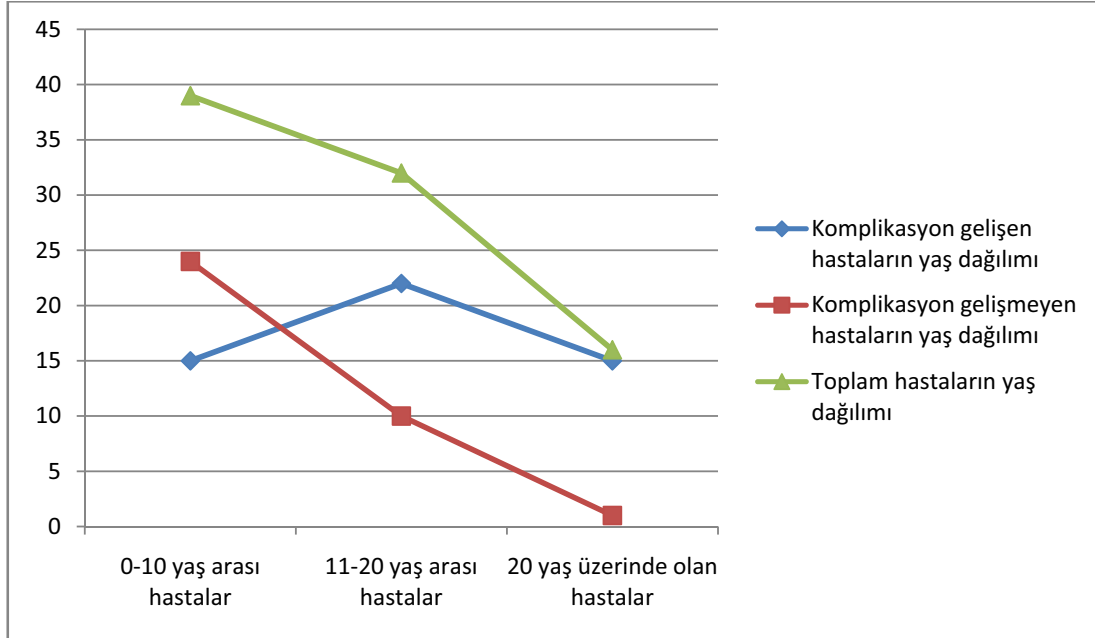
**Tablo 4.9.** Çalışmaya dahil edilen toplam B-TM' lü hastalarda ferritin düzeyine göre yaş dağılımı

Komplikasyon gelişen hastaları ayrıntılı olarak değerlendirdiğimizde çalışmaya dahil edilen 87 hastanın 52' sinde (% 59,8) talasemi majör tanısı aldıktan sonra klinik ve laboratuvar bulgularla tespit edilmiş, en az bir komplikasyon nedeni ile izlendiği değerlendirildi. Komplikasyon gelişen hastaların erkek/kız oranı 33/ 19 (% 63,4/ 36,6), yaş ortalaması 15,74± 7,9 yaş' dır. Yaş aralığı 2,5-34 yaş arasındadır. (Tablo 4.10)

|                       | Ortalama Değer | Ortanca Değer |
|-----------------------|----------------|---------------|
| Kız Hasta Sayısı (n)  | 19<br>(% 36,6) |               |
| Erkek Hasta Sayısı(n) | 33<br>(% 63,4) |               |
| Yaş (yıl) (min-maks)  | 2,5-34         | 15,5          |

**Tablo 4.10.** Komplikasyon gelişmiş B-TM' lü hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Yaş gruplarına göre toplam hastalarla komplikasyon gelişmeyen ve komplikasyon gelişen hastalar arasındaki oranlar tablo 4.11' de grafik şeklinde gösterilmiştir.



**Tablo 4.11.** Yaşlara göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki oranların dağılımı

Grafikte görüldüğü gibi, yaş ilerledikçe komplikasyon gelişme sıklığının arttığı çalışmamızda gösterilmiş olmaktadır.

Komplikasyon gelişen hastalar arasında komplikasyonların sistemlere göre gelişme oranları ayrıntılı değerlendirildiğinde; 52 hastanın 44'ünde (% 84,6) endokrinolojik komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar sıklık sırasına göre; 18 hastada (% 40,9) boy kısalığı, 13 hastada (% 29,5) guatr, 12 hastada (% 27,3) hipotiroidi, 10 hastada (% 22,7) D vitamini eksikliği, 7 hastada (% 15,9) puberte gecikmesi, 5 hastada (% 11,4) hipogonadotropik hipogonadizm, 4 hastada (% 9,1) öglisemik hiperinsülinizm, 2'şer hastada (% 4,5) osteoporoz ve pseudohipoparatiroidi ve 1'er hastalarda (% 2,3) hipergonadropik hipogonadizm, dislipidemi ve diabetes mellitus gelişti. (Tablo 4.12)

|               |                                | 0-5 yaş | 6-10 yaş | 11-15 yaş | 16-20 yaş | >20 yaş  | Komplikasyon Gelişen |
|---------------|--------------------------------|---------|----------|-----------|-----------|----------|----------------------|
| Endokrinoloji | Endokrinolojik Komplikasyonlar | (7/ 44) | (6/ 44)  | (10/ 44)  | (9/ 44)   | (12/ 44) | % 84,6<br>(44/ 52)   |
|               | Evre 1 Guatr                   | 5       | 1        | 2         | 1         | 4        | (13/ 44)             |
|               | D vitamin Eksikliği            | 2       | 1        | 2         | 2         | 3        | (10/ 44)             |
|               | Hipotiroidi                    | 0       | 3        | 1         | 5         | 3        | (12/ 44)             |
|               | Hipogonadotropik Hipogonadizm  | 0       | 0        | 2         | 1         | 2        | (5/ 44)              |
|               | Osteoporoz                     | 0       | 0        | 0         | 0         | 2        | (2/ 44)              |
|               | Pseudohipoparatiroidi          | 0       | 0        | 0         | 1         | 1        | (2/ 44)              |
|               | Boy Kısalığı                   | 1       | 1        | 7         | 4         | 5        | (18/ 44)             |
|               | Puberte Gecikmesi              | 0       | 0        | 5         | 1         | 1        | (7/ 44)              |
|               | Öglisemik Hiperinsülinizm      | 1       | 0        | 2         | 1         | 0        | (4/ 44)              |
|               | Hipergonadropik Hipogonadizm   | 0       | 0        | 0         | 1         | 0        | (1/ 44)              |
|               | DM                             | 0       | 0        | 0         | 0         | 1        | (1/ 44)              |
|               | Dislipidemi                    | 0       | 0        | 0         | 0         | 1        | (1/ 44)              |
|               | Toplam                         | 9       | 6        | 21        | 17        | 23       |                      |

**Tablo 4.12.** Komplikasyon gelişen hastalarda endokrinoloji komplikasyonlarının dağılımı



52 hastanın 11' inde (% 21,1) transfüzyon tedavisi sonrası görülen viral hepatitlerin neden olduğu enfeksiyon komplikasyonları gelişti. Bunlardan 7 hastada (% 63,6) kronik aktif hepatit C enfeksiyonu, 2' şer hastada (% 18,2) kronik aktif hepatit B ve geçirilmiş hepatit C enfeksiyonu, 1 hastada (% 9,1) hepatit C taşıyıcılığı gelişti. (Tablo 4.13)

52 hastanın 7' sinde (% 13,5) kardiyolojik komplikasyonlar gelişti. Bu komplikasyonların dağılımı ise, 3' er hastada (% 42,9) sol ventrikül genişlemesi ve aritmik nabız, 1' er hastada ise (% 14,3) talasemik kardiyomyopati, diastolik disfonksiyon ve hipertansiyon olarak değerlendirildi. (Tablo 4.14)

|            |                             | 0-5 yaş | 6-10 yaş | 11-15 yaş | 16-20 yaş | >20 yaş | Komplikasyon Gelişen |
|------------|-----------------------------|---------|----------|-----------|-----------|---------|----------------------|
| Enfeksiyon | Enfeksiyon Komplikasyonları | (0/ 11) | (1/ 11)  | (3/ 11)   | (1/ 11)   | (6/ 11) | % 21,1<br>(11/ 52)   |
|            | Kronik Aktif HBV            | 0       | 0        | 0         | 0         | 2       | (2/ 11)              |
|            | Kronik Aktif HCV            | 0       | 0        | 3         | 0         | 4       | (7/ 11)              |
|            | HCV Taşıyıcılığı            | 0       | 1        | 0         | 0         | 0       | (1/ 11)              |
|            | Geçirilmiş HCV Enfeksiyonu  | 0       | 0        | 0         | 1         | 1       | (2/ 11)              |
|            | Toplam                      | 0       | 1        | 3         | 1         | 7       |                      |

**Tablo 4.13.** Komplikasyon gelişen hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarının dağılımı

|             |                              | 0-5 yaş | 6-10 yaş | 11-15 yaş | 16-20 yaş | >20 yaş | Komplikasyon Gelişen |
|-------------|------------------------------|---------|----------|-----------|-----------|---------|----------------------|
| Kardiyoloji | Kardiyolojik Komplikasyonlar | (0/ 7)  | (0/ 7)   | (3/ 7)    | (0/ 7)    | (4/ 7)  | % 13,5<br>(7/ 52)    |
|             | Sol Ventrikül Genişlemesi    | 0       | 0        | 1         | 0         | 2       | (3/ 7)               |
|             | Diastolik disfonksiyon       | 0       | 0        | 1         | 0         | 0       | (1/ 7)               |
|             | Talasemik Kardiyomyopati     | 0       | 0        | 0         | 0         | 1       | (1/ 7)               |
|             | Hipertansif                  | 0       | 0        | 0         | 0         | 1       | (1/ 7)               |
|             | Aritmik nabız                | 0       | 0        | 1         | 0         | 2       | (3/ 7)               |
|             | Toplam                       | 0       | 0        | 3         | 0         | 6       |                      |

**Tablo 4.14.** Komplikasyon gelişen hastalarda kardiyoloji komplikasyonlarının dağılımı

6 hastada ise (% 11,5) hepatik komplikasyon olarak karaciğer enzim yüksekliği nedeni ile izlemi yapıldı. 5 hastada (% 9,6) şelatör ilacının kullanımı sonrası odiyolojik komplikasyonu olarak hafif ve orta işitme kaybı gelişti. 5 hastada (% 9,6) hematolojik komplikasyon olarak transfüzyon tedavisine bağlı (2 hastada) alloimmünizasyon ve splenektomi sonrası (3 hastada) trombositoz gelişti. Diabetes mellitus komplikasyonu gelişen bir hastanın izlemlerinde diabetik nöropati gelişti. (Tablo 4.15)

|            |                               | 0-5 yaş | 6-10 yaş | 11-15 yaş | 16-20 yaş | >20 yaş | Komplikasyon Gelişen |
|------------|-------------------------------|---------|----------|-----------|-----------|---------|----------------------|
| Hepatik    | Hepatik Komplikasyonlar       | (1/ 6)  | (1/ 6)   | (0/ 6)    | (2/ 6)    | (2/ 6)  | (6/ 52)              |
|            | Karaciğer Enzim Yüksekliği    | 1       | 1        | 0         | 2         | 2       | (6/ 6)               |
|            | Toplam                        | 1       | 1        | 0         | 2         | 2       |                      |
| Nöroloji   | Nörolojik Komplikasyonlar     | (0/ 1)  | (0/ 1)   | (0/ 1)    | (0/ 1)    | (1/ 1)  | % 1,9<br>(1/ 52)     |
|            | Diabetik Nöropati             | 0       | 0        | 0         | 0         | 1       | (1/ 1)               |
|            | Toplam                        | 0       | 0        | 0         | 0         | 1       |                      |
| Odiyolojik | Odiyolojik Komplikasyonlar    | (0/ 5)  | (0/ 5)   | (1/ 5)    | (1/ 5)    | (3/ 5)  | % 9,6<br>(5/ 52)     |
|            | (27-40 db) Hafif İşitme Kaybı | 0       | 0        | 1         | 1         | 2       | (4/ 5)               |
|            | (41-55db) Orta İşitme Kaybı   | 0       | 0        | 0         | 0         | 1       | (1/ 5)               |
|            | Toplam                        | 0       | 0        | 1         | 1         | 3       |                      |
| Hematoloji | Hematolojik Komplikasyonlar   | (0/ 5)  | (1/ 5)   | (1/ 5)    | (0/ 5)    | (3/ 5)  | % 9,6<br>(5/ 52)     |
|            | Alloimmünizasyon              | 0       | 1        | 0         | 0         | 1       | (2/ 5)               |
|            | Trombositoz                   | 0       | 0        | 1         | 0         | 2       | (3/ 5)               |
|            | Toplam                        | 0       | 1        | 1         | 0         | 3       |                      |

**Tablo 4.15.** Komplikasyon gelişen hastalarda diğer sistem komplikasyonlarının dağılımı

Komplikasyon gelişen hastalarda ferritin düzeyleri değerlendirildiğinde 52 hasta içerisinde 6 hastanın (% 11,5) 1000 ng/ dl altında olduğu, 21 hastanın (% 40,4)

1000-2000 ng/ dl arasında olduğu, 17 hastanın (% 32,7) 2000-4000 ng/ dl arasında olduğu ve 8 hastanın (% 15,4) 4000 ng/ dl' nin üzerinde olduğu görüldü.

Komplikasyon gelişen hastaların 38' i (% 73,1), ferritin değerleri 1000-2000 ng/ dl ve 2000-4000 ng/ dl olan iki grup tarafından oluşturduğu görülmektedir. Benzer şekilde 87 hastanın ferritin düzeylerinin gruplandırılmasında olduğu gibi komplikasyon gelişmeyen gruplarda da benzer dağılım söz konusu olduğu görülmektedir. (Tablo 4.9 ve Tablo 4.17)

| Ferritin düzeyi (ng/ dl) | 0-5 yaş<br>(% 8)<br>(7/ 87) | 6-10 yaş<br>(% 9,2)<br>(8/ 87) | 11-15 yaş<br>(% 15)<br>(13/ 87) | 16-20 yaş<br>(% 10,3)<br>(9/ 87) | > 20 yaş<br>(% 17,3)<br>(15/ 87) | Toplam<br>(% 59,8)<br>(52/ 87) |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| < 1000                   | 0                           | 1                              | 2                               | 2                                | 1                                | 6<br>(% 11,5)                  |
| 1000-2000                | 5                           | 6                              | 3                               | 3                                | 4                                | 21<br>(% 40,4)                 |
| 2000-4000                | 2                           | 1                              | 7                               | 2                                | 5                                | 17<br>(% 32,7)                 |
| > 4000                   | 0                           | 0                              | 1                               | 2                                | 5                                | 8<br>(% 15,4)                  |
| Toplam (%)               | 7<br>(% 12,6)               | 8<br>(% 16,4)                  | 13<br>(% 27,3)                  | 9<br>(% 16,4)                    | 15<br>(% 27,3)                   | 52<br>(% 100)                  |

**Tablo 4.16.** Komplikasyon gelişmiş hastaların ferritin düzeyine göre yaş dağılımı

| Ferritin düzeyi (ng/ dl) | 0-5 yaş<br>(% 15)<br>(13/ 87) | 6-10 yaş<br>(% 12,6)<br>(11/ 87) | 11-15 yaş<br>(% 8)<br>(7/ 87) | 16-20 yaş<br>(% 3,5)<br>(3/ 87) | > 20 yaş<br>(% 1,1)<br>(1/ 87) | Toplam<br>(% 40,2)<br>(35/ 87) |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| < 1000                   | 0                             | 2                                | 1                             | 1                               | 0                              | 4<br>(% 9,3)                   |
| 1000-2000                | 11                            | 3                                | 2                             | 1                               | 0                              | 17<br>(% 53,1)                 |
| 2000-4000                | 2                             | 5                                | 4                             | 1                               | 1                              | 13<br>(% 34,4)                 |
| > 4000                   | 0                             | 1                                | 0                             | 0                               | 0                              | 1<br>(% 3,1)                   |
| Toplam (%)               | 13<br>(% 37,1)                | 11<br>(% 31,4)                   | 7<br>(% 20)                   | 3<br>(% 8,6)                    | 1<br>(% 2,9)                   | 35<br>(% 100)                  |

**Tablo 4.17.** Komplikasyon gelişmemiş hastaların ferritin düzeyine göre yaş dağılımı

Fakat çalışmada saptanan önemli bir bulgu ise, ferritin düzeyine göre komplikasyon gelişen hastaların % 15,4' ü ( 8 hasta) 4000 ng/ dl üzerinde

saptanırken, gelişmeyen hastalarda bu oranın % 3,1 (1 hasta) ile daha düşük olduğu ve arada anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.16, Tablo 4.17)

Komplikasyon gelişmiş hastalarda ferritin düzeyine göre komplikasyonların görülme sıklığı tablo 4.18.a ve 4.18.b’ de gösterilmiştir.

|                      | <b>Ferritin düzeyi<br/>ng/ dl</b>         | < 1000 | 1000-2000 | 2000-4000 | >4000  | Toplam              |
|----------------------|-------------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------|---------------------|
| <b>Endokrinoloji</b> | <b>Endokrinolojik<br/>Komplikasyonlar</b> | (4/ 6) | (18/ 21)  | (15/ 17)  | (7/ 8) | % 84,6<br>( 44/ 52) |
|                      | Evre 1 Guatr                              | 0      | 9         | 4         | 0      | (13/ 44)            |
|                      | D vitamin eksikliği                       | 1      | 6         | 3         | 0      | (10/ 44)            |
|                      | Hipotiroidi                               | 1      | 4         | 3         | 4      | (12/ 44)            |
|                      | Hipogonadotropik<br>hipogonadizm          | 0      | 0         | 3         | 2      | (5/ 44)             |
|                      | Osteoporoz                                | 0      | 0         | 0         | 2      | (2/ 44)             |
|                      | Pseudohipoparatiroidi                     | 0      | 0         | 1         | 1      | (2/ 44)             |
|                      | Boy Kısalığı                              | 2      | 5         | 8         | 3      | (18/ 44)            |
|                      | Puberte Gecikmesi                         | 0      | 0         | 6         | 1      | (7/ 44)             |
|                      | Öglisemik<br>hiperinsülinizm              | 1      | 2         | 0         | 1      | (4/ 44)             |
|                      | hipergonadropik<br>hipogonadizm           | 0      | 1         | 0         | 0      | (1/ 44)             |
|                      | DM                                        | 0      | 0         | 0         | 1      | (1/ 44)             |
|                      | Dislipidemi                               | 0      | 0         | 0         | 1      | (1/ 44)             |
|                      | Toplam                                    | 5      | 27        | 25        | 16     |                     |
| <b>Kardiyoloji</b>   | <b>Kardiyolojik<br/>Komplikasyonlar</b>   | (0/ 6) | (2/ 21)   | (2/ 17)   | (3/ 8) | % 13,5<br>(7/ 52)   |
|                      | LV genişleme                              | 0      | 0         | 1         | 2      | (3/ 7)              |
|                      | Diastolik disfonksiyon                    | 0      | 0         | 1         | 0      | (1/ 7)              |
|                      | Talasemik<br>Kardiyomyopati               | 0      | 0         | 0         | 1      | (1/ 7)              |
|                      | Hipertansif                               | 0      | 1         | 0         | 0      | (1/ 7)              |
|                      | Aritmik nabız                             | 0      | 2         | 0         | 1      | (3/ 7)              |
|                      | Toplam                                    | 0      | 3         | 2         | 4      |                     |

**Tablo 4.18.a** Ferritin düzeylerine göre komplikasyonların görülme sıklığı

|                   | <b>Ferritin düzeyi<br/>ng/ dl</b> | 1000   | 1000-2000 | 2000-4000 | >4000  | Toplam             |
|-------------------|-----------------------------------|--------|-----------|-----------|--------|--------------------|
| <b>Enfeksiyon</b> | Enfeksiyon<br>Komplikasyonları    | (1/ 6) | (5/ 21)   | (3/ 17)   | (2/ 8) | % 21,1<br>(11/ 52) |
|                   | Kronik Aktif HBV                  | 0      | 1         | 1         | 0      | (2/ 11)            |
|                   | Kronik Aktif HCV                  | 1      | 2         | 3         | 1      | (7/ 11)            |
|                   | HCV Taşıyıcılığı                  | 0      | 1         | 0         | 0      | (1/ 11)            |
|                   | Geçirilmiş HCV<br>Enfeksiyonu     | 0      | 1         | 0         | 1      | (2/ 11)            |
|                   | Toplam                            | 1      | 5         | 4         | 2      |                    |
| <b>Hepatik</b>    | Hepatik<br>Komplikasyonlar        | (1/ 6) | (2/ 21)   | (0/ 17)   | (3/ 8) | % 11,5<br>(6/ 52)  |
|                   | Karaciğer Enzim<br>Yüksekliği     | 1      | 2         | 0         | 3      | (6/ 6)             |
|                   | Toplam                            | 1      | 2         | 0         | 3      |                    |
| <b>Nöroloji</b>   | Nörolojik<br>Komplikasyonlar      | (0/ 6) | (0/ 21)   | (0/ 17)   | (1/ 8) | % 1,9<br>(1/ 52)   |
|                   | Diabetik Nöropati                 | 0      | 0         | 0         | 1      | (1/ 1)             |
|                   | Toplam                            | 0      | 0         | 0         | 1      |                    |
| <b>Odiyoloji</b>  | Odiyolojik<br>Komplikasyonlar     | (1/ 6) | (0/ 21)   | (1/ 17)   | (3/ 8) | % 9,6<br>(5/ 52)   |
|                   | (27-40 db) Hafif<br>İşitme Kaybı  | 1      | 0         | 1         | 2      | (4/ 5)             |
|                   | (41-55 db) Orta<br>İşitme Kaybı   | 0      | 0         | 0         | 1      | (1/ 5)             |
|                   | Toplam                            | 1      | 0         | 1         | 3      |                    |
| <b>Hematoloji</b> | Hematolojik<br>Komplikasyonlar    | (1/ 6) | (2/ 21)   | (1/ 17)   | (1/ 8) | % 9,6<br>(5/ 52)   |
|                   | Alloimmünizasyon                  | 0      | 1         | 1         | 0      | (2/ 5)             |
|                   | Trombositoz                       | 1      | 1         | 0         | 1      | (3/ 5)             |
|                   | Toplam                            | 1      | 2         | 1         | 1      |                    |

**Tablo 4.18.b** Ferritin düzeylerine göre komplikasyonların görülme sıklığı

Komplikasyon gelişen 52 hastanın ortalama transfüzyon başlama yaşı 6 aydır. Hastalara uygulanan transfüzyon tedavisi süresinde 1 hasta (% 1,9) 2 yıldan daha kısa iken, 5 hasta (% 9,6) 2-5 yıl arasında, 10 hasta (% 19,2) 5-10 yıl arasında, 36 hasta (% 69,2) 10 yıldan daha fazla süre olduğu saptandı. Hastaların herhangi bir şelatör tedavisine başlama yaşı ortalama 3 yaş, splenektomi yapılanlarda ise ortalama yaş 11,5 yaş olarak değerlendirildi. Splenektomi yapılan/ yapılmayan oranı 24/ 28 (% 46,2/ 53,8) olarak eşit olduğu görüldü. (Tablo 4.15)

|                                       |           | Komplikasyon Gelişen Hastalar |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| Ortalama tranfüzyon başlama yaşı (ay) |           | 6 ay                          |
| Transfüzyon Süresi                    | <2 yıl    | % 1,9<br>(1/ 52)              |
|                                       | 2-5 yıl   | % 9,6<br>(5/ 52)              |
|                                       | 5-10 yıl  | % 19,2<br>(10/ 52)            |
|                                       | >10 yıl   | % 69,2<br>(36/ 52)            |
| Düzenli Transfüzyon Kullanımı         | Düzenli   | % 88,5<br>(46/ 52)            |
|                                       | Düzensiz  | % 11,5<br>(6/ 52)             |
| Ortalama Şelatör Başlama Yaşı (yaş)   |           | 3 yaş                         |
| Ortalama Splenektomi Yaşı (yaş)       |           | 11,5 yaş                      |
| Splenektomi                           | Yapıldı   | % 46,2<br>(24/ 52)            |
|                                       | Yapılmadı | % 53,8<br>(28/ 52)            |

**Tablo 4.19.** Komplikasyon gelişen hastalarda saptanan diğer bulgular

Çalışmaya alınan hiçbir hastada talasemiye bağlı gelişmiş göz, nefrolojik ve solunum komplikasyonları görülmedi. Bununla beraber 87 hastanın 55' ine KİT uygulandı.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

B-TM, globin zincir sentezindeki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan, yetersiz eritropoez ve eritrositlerin artmış hemolizi ile karakterize olan, günümüzde Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülebilen, hayatı tehdit edici çok geniş klinik çeşitlilik gösteren genetik geçişli hastalıktır.

Kısalmış eritrosit ömrü, hızlı demir döngüsü ve dokularda demirin birikimi, hastalığın patogenezeninden sorumlu başlıca faktörlerdir<sup>203,204</sup>. Normal koşullar altında plazmadaki demirin büyük kısmı transferrine bağlı şekilde taşınır ve hücrelerin yüzeyindeki transferin reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınır. Fakat demir yüklenmesinin geliştiği patolojik durumlarda, plazma demir düzeyleri transferrinin bağlama kapasitesini aşar ve transferine bağlı olmayan demir artar.

B-TM ciddi anemi ile seyreden bir hastalıktır, düzenli yerine koyma tedavisi yapılmazsa hayatın ilk on yılında fatal seyreder. B-TM tedavisinin ana basamakları on yıllarla özetlenebilir: 1960' lar transfüzyon tedavisi ile hipoksinin düzeltilmesi; 1970' ler şelasyon tedavisiyle demir yükünün azaltılması; 1980'ler kemik iliği transplantasyonu ile tam şifa sağlanması. 2000' li yıllarda ise talasemi tedavisine oral demir şelatörleri damgalarını vurmuştur<sup>205</sup>.

1960' lardan itibaren kan transfüzyonunun devreye girmesi B-TM için dönüm noktası olmuştur, paralel olarak hastalığın doğal gidiş dramatik olarak, transfüzyonun yan etkilerine kaymıştır. Aynı zamanda tedavi verilen B-TM hastaları, yaşam boyunca takip ve tedavi alması gereken bir transfüzyon komplikasyonu olan demir birikiminden etkilenirler.

Uzun dönem demir şelasyon tedavisine, donör kanının virolojik açıdan taranmasına rağmen B-TM olan yetişkin ve çocuk hastalarda, dokularda demir birikimi ve kanla geçen enfeksiyonlar önlenememiş ve morbidite-mortalitenin temel nedenleri olmuştur.

Bizim çalışmamızda B-TM hastalarında gelişen komplikasyonların sıklığı değerlendirildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniğinde düzenli takipleri yapılan 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastaların dosyaları kemik iliği transplantasyonu yapılanlar için kemik iliği transplantasyonu öncesi, kemik iliği transplantasyonu yapılmamışlar için ise çalışma süresi içerisindeki son takipleri dahil edilerek geriye dönük taranarak veriler elde edildi.

Çalışma sonucunda 87 hastanın 52'si (% 59,8) gibi büyük çoğunluğunda hastalığın ileriki dönemlerinde daha sık olmak üzere komplikasyon geliştiği görüldü. Hastalar arasında toplamda ve komplikasyon gelişenlerde erkek/ kız oranı 1,5/ 1 olduğu görüldü. Komplikasyon gelişen hastalarda yaş gruplamasında özellikle 10 yaş sonrasında artış olduğu görüldü.

Toplam 87 hastada görülen komplikasyon oranları sırasıyla 44 hasta (% 50,6) ile endokrinoloji, 11 hasta (% 12,6) ile enfeksiyon, 7 hasta (% 8) ile kardiyoloji, 6 hasta (% 6,9) ile hepatik, 5 hasta (% 5,7) ile hematolojik, 5 hasta (% 5,7) ile odiyolojik ve 1 hasta (% 1,1) ile nörolojik komplikasyonlar oluşturmaktadır.

Komplikasyon gelişen 52 hasta arasında 44 hasta ile (% 84,6) en sık endokrinolojik nedenler dikkati çekmektedir. Yine endokrin komplikasyonlarında 10 yaşından sonra daha sık karşımıza çıktığı dikkati çekmektedir. Endokrin komplikasyonları 11 hasta (% 21,1) ile hepatitlere bağlı enfeksiyon, 7 hasta (% 13,5) ile kardiyak, 6 hasta (% 11,5) ile hepatik, 5 hasta (% 9,6) ile odiyolojik, 5 hasta (% 9,6) ile hematolojik ve 1 hasta (% 1,9) ile nörolojik komplikasyonlar takip etti.

Hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubunu talasemiler oluşturmaktadır. B- TM' de sık transfüzyonlara bağlı olarak çeşitli dokularda demir birikir ve bunun sonucunda da endokrin komplikasyonlar ortaya çıkar<sup>206,207</sup>. Son yıllarda talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, daha yüksek yaşam kalitesinde bir hayat sürmeleri için endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemini daha da



arttırmıştır. Talasemili olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir<sup>93,94</sup>. Çalışmamızda olduğu gibi (% 50,6) son zamanlarda yapılan bir çok çalışmalarda da endokrinolojik komplikasyonların daha sık olduğu gösterilmektedir. Bu çalışmalardan, 2010 yılında yayımlanmış olan Thuret İ. ve ark.'nın 2005-2008 yılları arasında 378 hastada yaptıkları çalışmada ise saptanan komplikasyonların % 10 kardiyak yetmezlik, % 6 diyabet, % 10 hipotiroidizm, % 48 hipogonadizm olduğu, adölesan yaş grubunda endokrin komplikasyonlarda artış olduğu belirtilmektedir<sup>5</sup>. Borgna-Pignati C. Ve ark.'larının 2005 yılında yayınladıkları makalede 1970 yılından sonra doğan İtalyan hastalardaki komplikasyon sıklığı % 7 kalp yetmezliği, % 55 hipogonadizm, % 11 hipotiroidi ve % 6 ile diabetes mellitus olduğu rapor edilmiştir<sup>208</sup>. Aynı çalışmada osteopeni ve osteoporozun sık ve tüm hastaları etkilediği vurgulanmaktadır. Li CK ve ark.'larının 2002 yılında yayınladıkları makalede 232 hastayı değerlendirdiklerinde % 15,1 kardiyomyopati, % 8,6 diabetes mellitus, % 6,9 hipotiroidi ve % 38,4 gecikmiş puberte raporlanmıştır<sup>209</sup>. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi endokrin komplikasyonlar büyük bir kısmı oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda hem endokrinoloji komplikasyonları arasında hemde tüm komplikasyonlar arasında en sık 18 hasta ile (% 20,7) boy kısalığı geliştiği görüldü. Yapılan bir çok çalışmada da boy kısalığının en sık komplikasyon olduğu rapor edilmektedir. Bunlardan Xiao-Lin Y. Ve ark.'larının 2009-2010 yılları arasında 231 hastada yaptıkları çalışmada % 48,3 hastada boy kısalığı saptanmıştır<sup>210</sup>. B-TM' de büyüme ve gelişme geriliği kronik hemosiderozise bağlı olarak yavaş bir şekilde gelişir ve en sık 10 yaştan sonra bulgu vermeye başlar<sup>211</sup>. B-TM hastalarında boy kısalığının nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı, artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve

hipogonadizm nedeni ile pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir<sup>96,212</sup>. Çeşitli çalışmalarda vücuttaki demir yükü ile büyüme geriliği arasındaki ilişki gösterilmiştir. Shalitin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama ferritin düzeyleri boyları kısa olan talasemi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır<sup>213</sup>. Büyüme geriliği olan olguların bir kısmında büyüme hormon (BH) eksikliği de gösterilmiştir ve bu olgularda BH tedavisi büyümeyi hızlandırır<sup>127</sup>. Uluslararası Talasemi Federasyonu'nun 2004 yılında yaptığı geniş çaplı bir çalışmada 3817 talasemi majör hastasının % 61,6'sında büyüme geriliği bulunmuş ve bunların %16,7' sinde etyoloji olarak BH eksikliği saptanmıştır<sup>214</sup>.

Çalışmamızda yine endokrin komplikasyonlar arasında guatr ve hipotiroidinin (% 14,9 ve % 13,8) sık olduğu görülmektedir. Xiao ve ark.' larının yaptığı çalışmada da 10 yaş üzerindeki 33 hastanın 6' sında (% 18,2) hipotiroidi rapor edilmiştir<sup>210</sup>. Bir diğer endokrin komplikasyonu olan puberte gecikmesi de adölesan hasta grubunun önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Gecikmiş puberte talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. Talasemi hastalarında puberte gecikmesinin başlıca nedeni hipofizde ya da gonadlarda demirin bu dokularda aşırı birikimidir<sup>215,216</sup>. Çok merkezli yapılan bir çalışmada ise 1861 talasemi hastası endokrinolojik yönden incelenmiş ve 15 yaşın üzerinde olan erkeklerin %51' inde, kızların ise % 47' sinde puberte gecikmesi saptanmıştır<sup>217</sup>. 169 olgu ile yapılan bir çalışmada<sup>218</sup> hipogonadizm sıklığı % 69 tespit edilmişken, İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaşları arasında talasemi majorlü 250 adölesan arasından kızların % 38' nin, erkeklerin ise % 67' sinin puberte bulgusuna sahip olmadığı görülmüştür<sup>119</sup>. Aynı çalışmada daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız hastalarda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir.

B-TM' lü hastalarda görülen endokrin komplikasyonlarından biri de bozulmuş glukoz homeostazıdır. Çalışmamızda 4 hastada (% 4,6) öglisemik hiperinsülinizm

ve 1 hastada (% 1,1) diabetes mellitus saptandı. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 40 B-TM hastasında % 1,8 oranında diabetes mellitus geliştiği fakat 19 hastada (% 47,5) oral glukoz tolerans testi ve 1. faz insülin yanıtında < 10 P değerinde düşük 1. faz insülin yanıtı gösterdikleri saptandı<sup>219</sup>. Bu çalışma ile yaşla birlikte insülin rezistansında artışın ve ek faktörlerin varlığı ile glikoz metabolizmasının daha erken yıkıma uğrayabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda saptanan viral hepatitlerin oranının (% 12,6) diğer çalışmalara nazaran düşük olduğu görülmektedir. Thuret İ. ve ark.'larının 2010' da yayımladıkları makalede<sup>5</sup>, 2005-2008 yılları arasında KİT uygulanmamış B-TM' lü 211 hastanın 47' sinde (% 22,3) HCV antikor pozitifliği gösterildiği, bu 47 hastanın 17' inde HCV RNA pozitifliği saptandığı belirtilmektedir. Borgna-Pignati C. ve ark.'larının 2005 yılında yayımladıkları makalede, viral hepatitlerin komplikasyonu olarak hepatosellüler karsinomanın görüldüğü, bu komplikasyonun İtalya' da 23 B-TM' lü hastada gösterildiği belirtilmektedir<sup>208</sup>. Bu komplikasyonlar bizim çalışmamızda viral hepatit komplikasyonlarının özellikle ileri yaştaki hastalarımızda olması teknolojik gelişmelerin bu sorunun azalmasında katkısı olduğunu göstermektedir.

B-TM hastaların sık kan transfüzyonuna sekonder gelişen demir birikiminin yol açtığı en önemli ölüm nedenlerinin başında konjestif kalp yetmezliği ve fatal kardiyak taşiaritmiler olduğu bilinmektedir<sup>26,221,222</sup>. Talasemi majör hastalarının kalp tutulumu sonucu ortalama % 6,8 oranında kalp yetersizliği, % 5,7 oranında ise aritmi geliştiği bildirilmiştir<sup>61</sup>. Çalışmamızda gösterilen kardiyak komplikasyonlarında bu oranların % 3,4 ile daha az olduğu görülmektedir.

Ferritin değerlerinin 1000 ng/ ml düzeyi sınır kabul edildiği bir çalışmada bu değer altındaki hastalarda kardiyak komplikasyonların ve hipogonadizmin daha az görüldüğü saptanmıştır<sup>63</sup>. Takip süreleri 10 yılın üzerinde olan iki ayrı çalışma, talasemi majör hastalarında etkili subkütan DFO uygulamasının demir yüklenmesi komplikasyonlarını azaltarak uzun yaşam süresi sağladığını kesin olarak göstermiştir. Vücut demir yükü, her iki çalışmada da klinik seyri etkileyen en

önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır. Olivieri ve arkadaşlarının çalışmasında DFO tedavisinin etkinliği serum ferritin değerleriyle izlenmiştir. Ferritin ölçümlerinin % 33' ünden azı 2500 ng/ mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası 10 yıllık yaşam süresi DFO tedavisinden sonra % 100 ve 15 yıldan sonra % 91 bulunurken, ferritin ölçümlerinin % 67' sinden fazlası 2500 ng/ mL üzerinde olanların kardiyak hastalıksız olası yaşam süreleri 10 yıldan sonra % 38, 15 yıldan sonra da % 18' dir. Yetersiz şelasyon sonucunda kalp yetersizliği gelişen hastalarda ise mortalite % 50 bulunmuştur<sup>63,222,223</sup>. Kalp yetersizliği olan 52 talasemi majörlü hastanın 5 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada ferritin düzeyinin sürviyle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>88</sup>. Bizim çalışmamızda düzenli şelatör kullanımının yeterli kayıtları olmadığından şelatör kullanımı ile komplikasyonlar arasındaki korelasyon saptanamamıştır. Fakat ferritin düzeyinin yüksek olması ile komplikasyonlarda artış olduğunu gösterir bulgular elde edilmiştir. Tablo 4.11 ve 4.12' nin karşılaştırılması durumunda ferritin düzeyine göre komplikasyon gelişen hastaların % 15,4' ü ( 8 hasta) 4000 ng/ dl üzerinde saptanırken, gelişmeyen hastalarda bu oranın % 3,1 (1 hasta) olduğu görülmektedir. Bu değerlerin ferritin düzeyleri yüksek olan hastalarda komplikasyon gelişme sıklığının daha fazla olduğunu çalışmamızda göstermektedir.

Eskiden talasemi hastaları anemiden, tekrarlayan infüzyonlar sırasında kazanılan transfüzyon yoluyla geçen enfeksiyonlardan veya aşırı demir birikimine bağlı olarak oluşan toksisiteden kaybedilmekteydi. İlerleyen yıllarda sırasıyla hipertransfüzyon rejimi, transfüze edilen eritrosit süspansiyonunun enfeksiyonlar açısından dikkatli olarak tetkik edilmesi, transfüzyonların lökosit filtresi ile veya ışınlanarak verilmesi ve son olarak da hastalarda demir toksisitesi görülmeden, herhangi bir organ hasarı oluşmadan başlanan şelasyon tedavisi sayesinde hastaların yaşam kaliteleri ve yaşam süreleri belirgin olarak artmıştır.

## ÖZET

**Amaç:** Talasemi tüm dünyada yaygın olarak görülen genetik kökenli ve ciddi sonuçlara yol açan hematolojik bir hastalıktır. Bu çalışmamızdaki amacımız; talasemi hastalarında görülen komplikasyonların oranlarının değerlendirilmesi, yaş ve ferritin düzeyinin komplikasyon sıklığındaki etkisi ve sağkalım oranının belirlenmesidir.

**Hastalar ve yöntem:** Araştırmaya  $\beta$  Talasemi Majör tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı polikliniğinde düzenli takipleri yapılan 87 hasta alınmıştır. Hastaların dosyaları incelenmiş, geriye dönük olarak taranan dosya verilerinden hastalıklarına ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyon oranları belirlenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS programı kullanılarak yapılmış, toplam 87 hastada ve komplikasyon gelişmiş olan 52 hastada veriler ayrı ayrı ele alınmış, yaş ve demir birikimine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı polikliniğinde düzenli takipleri yapılan 87 hastanın 52'sinin (% 59,8) en az bir komplikasyon nedeni ile izlendiği görüldü. Toplam 87 hastanın 11'inde (% 12,6) enfeksiyon, 44'ünde (% 50,6) endokrinolojik, 7'sinde (% 8) kardiyolojik, 6'sında (% 6,9) hepatik, 5'inde (% 5,7) hematolojik, 5'inde (% 5,7) odiyolojik, 1'inde (% 1,1) nörolojik komplikasyon olduğu görüldü. Komplikasyon gelişen hastaların erkek/kız oranı (% 63,4/ 36,6), yaş ortalaması  $15,74 \pm 7,9$  ve yaş aralığı 2,5-34 yaş arasındadır. 52 hastanın 7'si (% 13,5) 0-5 yaş aralığında, 8'i (% 15,4) 6-10 yaş aralığında, 13'ü (% 25) 11-15 yaş aralığında, 9'u (% 17,3) 16-20 yaş aralığında ve 15'i (% 28,8) 20 yaşın üzerinde olduğu görüldü. Komplikasyon gelişen 52 hastanın 15'i 10 yaş altında, 37'si 10 yaş üzerindedir. Komplikasyonlar arasında en fazla görülen boy kısalığıydı ve 18 hastada (% 20,7) saptandı.

Komplikasyon gelişmiş 52 hasta ayrıca ele alındığında, 44'ünde (% 84,6) endokrinolojik, 11'inde (% 21,1) enfeksiyon, 7'sinde (% 13,5) kardiyolojik, 6'

sında (% 11,5) hepatik, 5' inde (% 9,6) hematolojik, 5' inde (% 9,6) odiyolojik, 1' inde (% 1,1) nörolojik komplikasyon olduğu görüldü.

Ferritin düzeyine göre komplikasyon gelişen hastaların 6' sı (% 11,5) < 1000 ng/ dl altında, 21' i (% 40,4) 1000-2000 ng/ dl arasında, 17' si (% 32,7) 2000-4000 ng/ dl arasında, 8' i (% 15,4) 4000 ng/ dl üzerinde ölçüldü.

Komplikasyon gelişen 52 hastanın ortalama transfüzyon başlama yaşı 6 aydır. Hastalara uygulanan transfüzyon tedavisi süresinde 1 hasta (% 1,9) 2 yıldan daha kısa iken, 5 hasta (% 9,6) 2-5 yıl arasında, 10 hasta (% 19,2) 5-10 yıl arasında, 36 hastada ise transfüzyon süresinin (% 69,2) 10 yıldan daha fazla olduğu saptandı. Hastaların herhangi bir şelatör tedavisine başlama yaşı ortalama 3'tü. 24 hastaya splenektomi yapıldı (% 46,2) ve ortalama splenektomi yaşı 11,5' di.

**Sonuç:** Çalışmamızda  $\beta$  Talasemi Majörlü hastalarda komplikasyon gelişme oranının geliştirilen tedavi ve izlem yöntemlerine rağmen halen yüksek olduğu, bu komplikasyonların özellikle 10 yaş üzerinde ve ferritin düzeyi 2000 ng/ dl üzerinde daha fazla olduğu görüldü. Komplikasyonlar arasında endokrinolojik nedenler daha sık görülmektedir. Sonuçlara göre komplikasyonların en önemli nedeninin yaşla artan demir birikimi olduğu düşünülmektedir. İyi izleme rağmen şelasyon tedavisine uyumun istenilen şekilde olmaması komplikasyonlara neden olmaktadır. Fakat mortalitenin olmaması nedeni ile hastalığın ciddi komplikasyonlarının iyi tedavi ve izlemele önlenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler:  $\beta$  Talasemi Majör, Komplikasyon

## SUMMARY

**Objective:** Thalassemia is a hematologic disease with genetic origin, which occurs throughout the world, and which can cause serious complications. In this study, our aim is to evaluate the rates of complications in patients with thalassemia, to observe the effect of age and level of ferritin and to determine the incidence of complications and survival rate.

**Patients and method:** Study was performed on 87 thalassemia patients, regularly followed in Ankara University Medical School pediatric hematology outpatient unit. We reviewed records of patients and determined disease and treatment-related complication rates from the scanned data. Statistical analysis was made using the SPSS program. A total of 87 patient and 52 patient who developed complications data were handled separately and evaluated according to age and iron accumulation.

**Finding:** 52 out of 87 patients (% 59,8) had at least one complication. We determined that 11 of 87 patients (% 12,6) had infection, 44 (% 50,6) had endocrinological, 7 (% 8) had cardiological, 6 (% 6,9) had hepatic, 5 (% 5,7) had hematological, 5 (% 5,7) had audiological, 1 (% 1,1) had neurological complications. The evaluation of patients who developed complications were; male/ female: (% 63,4/ 36,6), the mean age  $15,4 \pm 7,9$  years, the age range was 2,5-34 age, 7 out of 52 patients (% 13,5) were between 0-5 years, 8 patients (% 15,4) were 6-10 years, 13 patients (% 25) were 11-15 years, 9 patients (% 17,3) were 16-20 years, 15 patients (% 28,8) were over 20 years of age. 15 out of 52 patients who developed complications were under the age of 10, 37 patients were over the age of 10.

When these 52 patients were evaluated, we determined that 11 (% 21,1) had infection, 44 patients (% 84,6) had endocrinological, 7 (% 13,5) had cardiological, 6 (% 11,5) had hepatic, 5 (% 9,6) had hematological, 5 (% 9,6) had audiological, 1 (% 1,9) had neurological complications. Short stature was the most frequent complication; 18 patients (% 20,7). Ferritin levels of patients who developed

complications were; <1000 ng/ dl in 6 patients (% 11,5), 1000-2000 ng/ dl in 21 patients (% 40,4), 2000-4000 ng/ dl in 17 patients (% 32,7), > 4000 ng/ dl in 8 patients (% 15,4). The average age of onset of transfusion was 6 months in these 52 patients. We determined that the duration of transfusion in 1 patient (% 1,9) was < 2 years, in 5 patients (% 9,6) between 2-5 years, in 10 patients (% 19,2) between 5-10 years, in 36 patients (% 69,2) >10 years.

The average age of patients who received any chelation therapy was 3. Twenty-four (24) patients had splenectomy (% 46,2) and the mean age was 11,5 years.

**Results:** In our study, we observed that the ratio of complications in patients with thalassemia is still high despite of developed methods of treatment and follow up. It has also been observed that these complications are more common in patients above 10 years, and whose ferritin level is above 2000 ng/ dl. Endocrinological complications are the most frequent ones. It is thought that the most important cause of complications are ferritin accumulation increasing with age. Because of the incomplete chelation therapy despite of the low mortality rate, these complications occurred in our patients.

**Key words:**  $\beta$  Thalassemia Major, Complication



## KAYNAKLAR

- 1- Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009; 1015-1075.
- 2- Cappellini MD, EDS. Guidelines for the clinical management of thalassemias. 2nd edition. Thalassemia International Federation Publications. 2008, s 14-20.
- 3- Gumruk F. Talasemi Intermedia. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu Yayınları. S 247-253.
- 4- Borgna-Pignatti et al. Survival and Disease Complications in Thalassemia Major Ann.N.Y. Acad. Sci. 1998 Jun 30;850:227-31.
- 5- Isabelle Thuret at. All, Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry; haematologica 2010; 95(5):7224-729.
- 6- Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri J Haematol 2004;2(2):144-152.
- 7- Cooley, T. B, Lee, P: Series of Cases of Splenomegaly in Children with Anemia and Peculiar Bone Changes. Trans. Am. Pediatr. Soc,37,1925: 29-34.
- 8- Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu Yayınları. S 11-19.
- 9- Aksoy M. The history of beta thalassemia in Turkey. Turkish J Pediatr. 1991 Jul-Sep; 33(3):195-197.
- 10- Oner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kılınç Y, Stoming TA, Reese AL, Kutlar A, Kutlar F. Beta thalassemia in Turkey. Hemoglobin 1990; 14(1):35 -39.
- 11- Cunningham M. Update on Thalassemia: Clinical Care and Complications. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 447-460
- 12- Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassemia and malaria. New insights into an old problem. Proc Assoc Am Physicians. 1999 Jul-Aug; 111(4):278-282.
- 13- Kern W.F. : Çeviri: Ferhanoğlu B., Hematopoez ve Kemik İliği. In: PDQ Hematoloji, 1. baskı, 17-25, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005.
- 14- Lale D. İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları: KSU. Fen ve Mühendislik dergisi, 8-2005.

- 15- Sisli N. Vücut proteinleri ve fonksiyonları. Onat T, Emerk K, Sozmen Y. İnsan biyokimyası. Palme yayıncılık. 2002:135-144.
- 16- Thompson M, Mcinnes RR, Willard HF. Genetics in Medicine. 5th ed. Philadelphia: B.Saunders Comp. 1991:247-270.
- 17- Champe PC, Harvey RA. Lipincott Biyokimya. 2.Baskı. İstanbul: Tayf Ofset. 1997.
- 18- Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR and Wood WG. The Hemoglobinopathies. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Volume 3. 8th edition, U.S.A: International Edition, 2001:4571-4627.
- 19- Sarnaik SA. Thalassemia and related hemoglobinopathies. Indian J Pediatrics 2005; 72: 319-324.
- 20- Kalinyak KA, Pearson HA. (Akca T, Kılıç E). Kronik Anemi. İçinde: Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, (eds). (Yurdakök M çev. ed). Pediatri. İstanbul: Gues Kitapevi, 2007: 1065-70.
- 21- Agan M, Güllüoğlu M. Hematopoetik ve lenfoid sistem. İçinde: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çevikbaş U çev.ed). Temel patoloji. 5th ed. Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 340-92.
- 22- Aydınok Y. Beta Talasemi. Eritrosit Hastalıkları Tanı ve Tedavi El Kitabı 2007; 41-46.
- 23- Puehringer H, Najmabadi H, Law HY, et. al. Validation of reverse-hybridization Strip Assay for the simultaneous analysis of common alpha thalassemia point mutations and deletions. Clin Chem Lab Med.2007; 45(5): 605-610.
- 24- Chakraborty D, Bhattacharyya. Antioxidant defense status of red blood cells of patients with  $\alpha$ -thalassemia and E  $\alpha$ -thalassemia.Clinica Chimica Acta. 2001; 305: 123-129.
- 25-Olivieri NC, Weatherall DJ. Thalassemias. In: Arceci RJ, Han IM, Smith OP (eds). Pediatric Hematology 3th ed. Blackwell Publishing USA 2006; 281-301
- 26- DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. İn: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson testbook of pediatrics. 18 th ed. Philadelphia, PA, 2007:2025-38.

- 27- Yaprak I. Beta talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. STED. 2004; 13: 58-59.
- 28- Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe' s Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999: 1405-1448.
- 29- Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, (4 th ed). California, USA: Academic Press 2005, pp 136-208.
- 30- Gümrük, F, Altay, Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi, 1995; 16 (3): 307-326.
- 31- Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. Med Clin North Am. 1992; 76 (3): 649-668.
- 32- Onur O, Sivri A, Gümrük F. Beta thalassaemia: a report of 20 children. Clin Rheumatol. 1999;18 (1): 42-44.
- 33- Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J (eds). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation 2000.
- 34- Orkin SH, Nathan DG. The Thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 6 th edition. Philadelphia: WB Saunders 2003: pp 842-920.
- 35- Thein SL, Wood WG. The molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG (eds). Disorders of hemoglobin genetics, pathophysiology, and clinical management 2th ed. Cambridge University Press New York 2009; 323-356.
- 36- Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, Özcan ZÖ. Talasemiler. Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40.
- 37- Cavdar A, Arcasoy A. The incidence of  $\beta$ -Thalassaemia and abnormal hemoglobin in Turkey. Acta Haematologica 1971; 45:312-8.
- 38- Gümrük, F, Altay, Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi, 1995; 16 (3): 307-326.
- 39- Schrier S. Pathophysiology of thalassemia. Curr Opin Hematol 2002; 9: 123-126.

- 40- Aslan D. Talasemik hasta izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999; 20 (5): 671-682.
- 41- Cai SP, Wall J, Kan YW, Chehab FF: Reverse dot blot probes for the screen of betathalassemia mutations in Asians and American blacks. *Hum Mutat* 3,(1),59-1994.
- 42- Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of the thalassemias. Erişim: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), October 2004.
- 43- Tadmouri GO, Tüzmen S, Özçelik H, et al. Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey. *Am J Hematol* 1998; 57 (3): 215-220.
- 44- Tadmouri GO, Basak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 2001; 25 (2): 27-239.
- 45- Nathan DG, Gunn RB: Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966; 41 (5): 815-830.
- 46-Tüzmen S, Tadmouri GO, Özer A, Baig SM, Özçelik H, Basaran S, Basak AN. Prenatal diagnosis of  $\beta$  thalassemia and sickle cell anemia in Turkey. *Prenat Diagn*, 1996; 16: 252-258.
- 47- Patricia J, Forget G, Forget BG. Thalassemia Syndromes. In: Hoffman R(eds), *Hematology Basic Principles and Practice*, 5 th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2008: 535-564.
- 48- Schrier SL. Thalassemia: pathophysiology of red cell changes. *Annu Rev Med*.1994; 45: 211-218.
- 49- Shinar E, Rachmilewitz EA. Differences in the pathophysiology of hemolysis of alpha- and beta-thalassemic red blood cells. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 612:118-26.
- 50- Rund D, Rachmilewitz E. Advances in the pathophysiology and treatment of thalassemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 20: 237-54.
- 51- Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11: 127-46.
- 52- Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In Weatherall DJ, Clegg JB (eds). *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science. Oxford. 2001; 192-236.

- 53- Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Thalassemia: Therapeutic implications. *Semin Hematol* 2001; 38: 343-349.
- 54- Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Thalassaemia: classification, genetics and relationship to other inherited disorders of haemoglobin. In Weatherall DJ, \_ 66 Clegg JB (eds). *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science. Oxford.2001; 121-132.
- 55- Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. *Thalassemia Sendromları*. 2003.
- 56- Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood*.1997; 89 (1): 1-25.
- 57- Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 1994; 14 (3): 229-235.
- 58- Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202 (2): 199-211.
- 59- Christiensen, R. D. , Ohls, R. K. : Development of the Hematopoietic System. *Nelson Textbook of Pediatrics*, (Eds) Behrman, R. E. , Kliegman, R. M, 15 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 1375-1378.
- 60- Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A: Thalassemic Bone Disease, An Overview. *Pediatric Endocrinology Reviews*; Oct 2008, Vol.6, Sup.1, 71-80.
- 61- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10):1187-93.
- 62- Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down regulation of hepcidin and up regulation of ferroportin. *Blood* 2007;109 (11):5027-35.
- 63- Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (8): 759-764.
- 64- Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19: 7-12.

- 65- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 40-61.
- 66- Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 242-250.
- 91
- 67- Rebullà P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. *CooleyCare Programme. Lancet* 1991; 337 (8736): 277-280.
- 68- Gabutti V. Current therapy for thalassemia in Italy. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 612:268-274.
- 69- Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995; 32 (4): 262-268.
- 70- R. Gibbons, D.R. Higgs. The  $\beta$  thalassemias. D.J. Weatherall, J.B. Clegg, editor. In: *The Thalassemia syndromes* 4th edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001; 287-356.
- 71- Aasepos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moysakis I et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Haematol* 2005 ; 84: 353-357.
- 72- Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99; 36-43.
- 73- Sipahi T. Talasemide tromboembolik sorunlar ve tromboz. Canatan D, Aydınok Y (editörler) *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Retma Matbaacılık, Antalya 2007; 201-205.
- 74- Taher A, İsmaeel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz E. et al. Prevalance of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and thalassemia intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96: 488-491.
- 75- Capeelini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 317-324.
- 76- Del Vecchio GC, Nigro A, Giardona P, Schettini F, Altomare M, Pietrapertosa A, et al. Plasma Protein Z and Protein C Inhibitors and Their Role in Hypercoagulability of Thalassemia. *Acta Haematol* 2007 ; 118: 136-140.

- 77- Kenneth IA, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta thalassemia and sickle cell anemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139: 3- 13.
- 78- Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/  $\alpha$ -thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 893-898.
- 79- Al Hawsawi ZM, Haouimi AS, Hassan RA, Tarawah AM. Portal vein thrombosis after splenectomy for beta-thalassemia major. *Saudi Med J* 2004; 25: 225-228.
- 80- Canatan D, Erden İ, Aytac S, Akar N, Kemahli S, Arcasoy A. Doppler Color flow imaging for the evaluation of postsplenectomy portal vein thrombosis in pediatric hematological diseases. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9: 397-399.
- 81- Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73.
- 82- Wang LY, Liang DC, Liu HC, et al. Alloimmunization among patients with transfusion dependent thalassemia in Taiwan. *Transfus Med.* 2006;16:200-3.
- 83- Zurlo MG, De Stefano P, Pignatti B, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989;2:27-30.
- 84- Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr* 1991;118(4):540-5.
- 85- Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart.* 2003;89(7):762-6.
- 86- Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood.* 2004;104(1):263-9.
- 87- Kremastinos DT.  $\alpha$ -thalassemia heart disease: is it time for its recognition as a distinct cardiomyopathy?. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49:451-452.

- 88- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001 1;111(5):349-54.
- 89- Weatherall DJ. The Thalassemias, In: William's Hematology ed: (E Beutler, B Coller, MA Linchtman, TJ Kipps, U Seligsohn) 6th ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, Newyork, St Louis 2001, pp. 547-80.
- 90- Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51(2):209-21.
- 91- Sonakul D, Thakerngpol K, Pacharee P. Cardiac pathology in 76 thalassemic patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988;23(5B):177-91.
- 92- Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009; 11 (1): 20.
- 93- Update on growth, reproduction and endocrine complications in thalassemia. Proceeding of the 9th International Conference On Thalassemia and Hemoglobinopathies. October 15-19, 2003 Palermon Italy. *Pediatric Endocrinol Rev*, 2004; 2: 241-322.
- 94- Mohammadion S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 (7): 957-964.
- 95- Aydınok Y, Darcan S, Polat A ve ark. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48 (1): 50-54.
- 96- Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H ve ark. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34 (4): 174-181.
- 97- Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, Cucinotta D, De Luca F. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:863-6.
- 98- De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63(1):58-62.
- 99- Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, Zurbrugg RP. Increased risk of diabetes mellitus in beta- thalassemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34(3):197-207.



100- Pollack MS, Levine LS, Oberfield SE, Markenson AL. HLA-A, B, C, and DR antigen frequencies in relation to development of diabetes and variations in white cell antibody formation in highly transfused thalassemia patients. *Transfusion* 1982; 22(4):279-82.

101- Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism* 1995;44(3):281-6.

102- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318(13):809-14.

103- Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986;35(5):550-5.

104- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989;309:77-83.

105- Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassu S, Milia AF. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4):667-70.

106- Magro S, Puzzonio P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Sanctis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84(2):72-6.

107- Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:975-7.

108- Turgut A, Pekün F, Türkan E. Talasemi Majör' lü Hastalarda Tiroid Fonksiyonları ve Hipofiz-Tiroid Aksının Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Haematology (Supplement)* 2004; 21:3.

109- Tutar E. Thalassemia Majorlu Hastalarda Görülen Organ Komplikasyonları. *T Klin Pediatri* 1992; 128-34.

110- De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, Mautalen C, Goldberg D, Miravet L. Calcium phosphate metabolism and bone

disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(2):276-81.

111- Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Duhart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy-vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276(3):363-8.

112- Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20:265.

113- Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.

114- McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51(3):195-201.

115- Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casale R, Natali G. Circadian pattern of circulating plasma ACTH, cortisol, and aldosterone in patients with beta-thalassemia. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1990; 123(2):174-8.

116- Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child* 1987; 141(3):327-30.

117- Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, Genel M. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):226-37.

118- Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7.

119- Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106(1):150-5.

120- Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144(12):2341-6.

121- Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:175-84.

- 122- Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, et al. Linear growth in homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84:929-941.
- 123- Benso L, Gambatto S, Pastorin L, et al. Growth velocity monitoring of the efficacy of different therapeutic protocols in a group of thalassaemic children. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:205-208.
- 124- Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, et al. Short stature and body proportion in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11(suppl 3):811-816.
- 125- Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian J Pediatr.* 2005; 71(2):159-164.
- 126- Pintor C, Cella SG, Manso P, et al. Impaired growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:263-267.
- 127- Arcasoy A, Ocal G, Kemahli S, Berberoglu M, Yildirmak Y, Canatan D, Akcurin S, Akar N, Uysal Z, Adiyaman P, Cetinkaya E. Recombinant human growth hormone treatment in children with thalassemia major. *Pediatr Int.* 1999; 41:655-61.
- 128- Valenti S, Giusti M, McGuinness D, et al. Delayed puberty in males with beta-thalassemia major: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induced changes in gonadotropin isoform profiles and an increase in sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133:48-56.
- 129- Dündar B. Talasemi ve hemoglobinopatilerde endokrin komplikasyonlar ve tedavisi. Canatan D, Aydınok Y (Editörler) *Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Tanı ve Tedavi Retma Matbaa* 2007: 193-200.
- 130- Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93: 20-24.
- 131- Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127; 127-139.
- 132- Vincenzo De Sanctis. Growth and endocrine complications in thalassemia: The Ferrara experience. Fourth international summer school, Antalya 2006: 151-157.

133- Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:397-399.

134- Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol* 2006; 61: 40-52.

135- Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, et al: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:138-144.

136- Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, et al: Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:561-565.

137- Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW: Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol* 2000; 55:610-614.

138- Kellenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta thalassemia. *Am J Radiol* 2004; 183: 989-994.

139- Cooley TB, Witwer & P Lee. Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Am J Dis Child* 1927; 34:347-63.

140- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassemia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 226-233.

141- Moshtaghi-Kashanian GR, Gholamhoseinian A, Hoseinimoghadam A, Rajabalian S. Splenectomy changes the pattern of cytokine production in beta-thalassemic patients. *Cytokine* 2006; 35: 253-257.

142- Eleftheriou A. Talasemi Hakkında Hersey. Canalan D, Aydınok Y editör. *Talasemi Federasyonu: Retma Matbaaa Antalya. 2005.*

143- Dood RY. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 2000; 2 (7): 469-474.

144- Mathur M, Wanjari K, Turbadkar D. Seroprevalance of HIV, hepatitis C, hepatitis B in multitransfused thalasseemics. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26: 205-206.

- 145- Ozyurek E, Ergunay K, Kuskonmaz B, Unal S, Cetin M, Ustacelebi S, Gurgey A, Gumruk F. Transfusion-transmitted virus prevalence in Turkish patients with thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 23: 347-353.
- 146- Bucher U, Reid L. Development of the intrathoracic bronchial tree: the pattern of branching. *Thorax* 1961; 16:207-208.
- 147- Cooper DM, Mansell AL, Weiner MR et al. Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia major. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 639-648.
- 148- Carnelli V, D' Angelo E, Pecchiari M, et al. Pulmonary dysfunction in transfusion dependent patients with thalassemia major. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 180-184.
- 149- Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98: 1138-1142.
- 150- Keens TG, O' Neill MH, Ortega JA, Hyman CB, Platzker AC. Pulmonary function abnormalities in thalassemia patients on a hypertransfusion program. *Pediatrics* 1980; 65: 1013-1017.
- 151- Santamaria F, Villa MP, Werner B, Cutrera R, et al. The effect of transfusion on pulmonary function in patients with thalassemia major. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 139-143.
- 152- Li AM, Chan D, Li CK, Wong E, Chan YL, Fok TF. Respiratory function in patients with thalassemia major: relation with iron overload. *Arch Dis Child* 2002; 87: 328-330.
- 153- Porter JB, Jaswon MS, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989, 73: 403-409.
- 154- Arden G, Wonke B, et al. Ocular changes in patients undergoing long-term desferoxamine treatment. *Br J Ophthalmol* 1984, 68: 873-877.
- 155- Olivieri NF, Snider MA, Nathan DG, et al. Survival following the onset of iron induced cardiac disease in thalassemia major. *Blood* 1995, 86; 250a.
- 156- Robins-Brown R, Prpic J. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia Enterocolitica*. *Infect Immunity* 1985, 47: 774-779.

157- Piga A, Luzzatto L, et al. High-dose desferoxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal of Haematology* 1988, 40: 380-381.

158- Olivieri N, Koren G, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *American Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 1992 14(1): 48-56.

159- Miller KB, Rosenwasser LJ, et al. Rapid desensitisation for desferoxamine anaphylactic reaction. *Lancet* 1981, i: 1059.

160- Koren G, Bentur Y, et al. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *American Journal of Diseases of Children* 1989, 143(9): 1077-1080.

161- Freedman MH, Grisaru D, et al. Pulmonary syndrome in patients with thalassaemia receiving intravenous desferrioxamine infusions. *American Journal of Diseases of Children* 1990, 144: 565-569.

162- Ceci A, Biardi P, Felisi M, Capellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3- year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002, 118: 330-336.

163- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305-312.

164- Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005, 90(10): 1309-14.  
99

165- Agarwal MP, Gupte SS, Viswanathan C, et al.: Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82: 460-466.

166- Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with ? thalassaemia. *Blood* 107; 3455-62, 2006.

167- Rachmilewitz EA, Schrier S. The pathophysiology of beta-thalassemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, (Eds). *Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: s. 233-251.

- 168- Güven S, Erdoğan M. Talasemi majorda demir şelasyon sağaltımı. Bakırköy Tıp Dergisi 2007;4:125-9.
- 169- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997, 89(3): 739-761.
- 170- Olivieri NF. The Beta Thalassemias. Medical Progress 1999;341:99-109.
- 171- Ferhanoglu B: Kalıtsal Hemolitik Anemiler. Edited By: Ferhanoglu B: PDQ Hematoloji. İstanbul: 98-100, 2005.
- 172- Lu XL: Development and challenge of modified hemoglobins as red cell substitutes. Sheng Wu Gong Chang Xue Bae 2006;22(1):7-18.
- 173- Cohen AR, Galanello R, Pennel DJ, Cunningham MJ, Vinchinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004; 14-34.
- 174- Rund D, Rachmilewitz E. ? thalassemia. N Engl J Med. 2005; 353(11): 1135-46.
- 175- Aydınok Y. Clinical management of thalassemia. Turkish Journal of Hematology. 2006; 23: 13-21.
- 176- Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Canatan D, Aydınok Y (eds). Antalya;Retma Matbaa Ltd. 2007: 159-173.
- 177- Pippard M, Johnson D, Callender S, Finch C. Ferrioxamine excretion in iron loaded man. Blood 1982;60:288-94.
- 178- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. Acta Haematol 1996, 95: 26-36.
- 179- Propper RD, Shurin SB et al. Reassessment of the use of desferrioxamine in beta thalassemia. NEJM 1976,294:1421-23.
- 180- Hershko C, Link G, Konijn AM, Cabantchik ZI. Objectives and mechanism of iron chelation therapy. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:124-35.
- 181- Shalev O, Repka T, Goldfarb A, et al. Deferiprone (L1) chelates pathologic iron deposits from membranes of intact thalassemic and sickle red blood cells both in vitro and in vivo. Blood 1995;86:2008-13.

- 182- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
- 183- Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major; a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88:489-96.
- 184- Devanur LD, Evans RW, Evans PJ, Hider RC. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: Relevance to combined chelation therapy. *Biochem J.* 2008; 409: 439-447.
- 185- Karakas Z. Talasemi tedavisinde güncel yaklaşımlar ve yeni şelatörler. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Hematoloji Özel Sayısı* 2009;1(5): 15-27.
- 186- EMEA prescribing information 2006.
- 187- Lindsey WT, Olin BR. Deferasirox for transfusion-related iron overload: a clinical review. *Clin Ther* 2007;29:2154-66.
- 188- Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Los Angeles: OPAMP Technical Books, 200.
- 189- Cohen A, Gayer E, Mizanin J. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in thalassemia major. *Am J Hematol.* 1989; 30: 254-256.
- 190- Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982; 2:227-229.
- 191- Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev* 2008; 22: 53-63.
- 192- Guinan EC, Bierer BE. Principles of bone marrow and stem cell transplantation. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), *Hematology of Infancy and Childhood* (5th ed) Vol 2. Philadelphia: W.B Saunders 1998; pp 336-72.
- 193- Lucarelli G, Gallimberti M, Perrotta S et al. Bone marrow transplantation in patients with  $\beta$ -thalassemia. *N Eng J Med* 1990; 322:417-21.
- 194- Oliveri NF, Weatherall DJ. The therapeutic reactivation of fetal hemoglobin. *Hum Mol Genet* 1998;7: 1655-8.
- 195- Lal AV, Vichinsky E. The role of fetal hemoglobin-enhancing agents in thalassemias. *Semin Hematol* 2004;41: 17-22.



196- Lee R, Bithell T, Foerster J. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In Lee R (Editor) Wintrobe' s clinical hematology, Volume 1, Ninth Edition, Pennsylvania; Williams and Wilkins 1993: s. 1102-1133.

197- World Health Organisation. Working Group on the Community Control of Hereditary Anaemias. Bull WHO 1983; 61:63-80.

198- Lau P, Hansen M, Sererat M: Influence of climate on donor deferrals. Transfusion 1988;28(6):559-62.

199- Arcasoy A. Türkiye'de Thalassemia taşıyıcılığı. Ankara Thalassemia Derneği, 1991.

200- Karakas Z. Talasemili Hastalarda İzlem. 2. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu el kitapçığı. 1-5 Nisan 2002, Girne/KKTC

201- Cao A, Rosatelli MC. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. Clin Haematol 1993; 6:263-86.

202- Modell B, Petrou M, Layton M, Varnavides L, Moisely C, Ward RH, Rodeck C, Nicolaides K, Fitches A, Old J. Audit of prenatal diagnosis for hemoglobin disorders in the United Kingdom. The first twenty years. Ann N Y Acad Sci. 1998; 850:420-2.

203- Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S. Et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patient with beta thalassemia. Clinica Chimica Acta. 2003; 338: 79-86.

204- Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, et.al. Peroxidative stres and antioxidant enzymes in children with ?-thalassemia major. Pediatr Blood Cancer. 2006;46: 780- 785.

205- Ağaoğlu L. Talasemi majorda yaşam. Canatan D, Aydınok Y (ed.ler). Talasemi ve hemoglobinopatiler: tanı ve tedavi, Birinci baskı, Antalya: Retma Matbaa Ltd, 2007: 21-7.

206- Propper RD, Cooper B, Rufo RR, et al. Continuous subcutaneous administration of desferoxamine in patients with iron overload. N Engl J Med. 1977; 297:418-23.

207- Livadas DP, Sofroniadou K, Souvatzoglou A, Boukis M, Sifaka L, Koutras D. Pituitary and thyroid insufficiency in thalassemic hemosiderosis. Clin Endocrinol. 1984; 58:667-70.

- 208- Borgna-Pignatti et al. Survival and complications in Thalassemia Major; 2005 Ann.N.Y. Acad. Sci.1054:40-47.
- 209- Li CK et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study, Hong Kong Med J 2002;8:255-60.
- 210- Xiao-Lin Yin et al. Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China, *Pediatr Blood Cancer* 2011 Dec 15;57(7):1174-8.
- 211- De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassemia International Federation Study Group On Growth And Endocrine Complications In Thalassemia. Prevalence Of Endocrine Complications And Short Stature In Patients With Thalassemia Major: A Multicenter Study By The Thalassemia International Federation. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2 Suppl 2:249-55.
- 212- Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol. Metab.* 1995; 8:181-6.
- 213- Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, Zilber R, Yaniv I, Tamary H. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2005; 74(2):93-100.
- 214- De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2004; 2 Suppl 2:249-55.
- 215- Soliman AT, ElZalabany M, Ragap M, Hassab H, Alan DR, Ansari BM. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassemia major and delayed puberty. *J Trop Pediatr.* 2000; 46:79-85.
- 216- De Sanctis V, Wonke B. Growth and endocrine complication in thalassemia. Roma: Mediprint; 1998. p. 17-30.
- 217- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Disease. Multicenter study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:581-586.
- 218- Moayeri H, Oolomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med.* 2006; Oct; 9(4):329-34.

219- Zeynep Şıklar, Funda Erkasar Çıtak, Zümrüt Uysal, Gönül Öçal, Mehmet Ertem, Özlem Engiz, Pelin Adıyaman, Talia İleri, Sevgi Gözdaşoğlu, and Merih Berberoğlu Evaluation Of Glucose Homeostasis In Transfusion-Dependent Thalassemic Patients. *Pediatric Hematology-Oncology*, 2008, Vol. 25, No. 7 : 630-637.

220- Ağaoğlu L. Anemiler. in: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatrici. Nobel Tıp Kitapevi*, 2002: 1042-62.

221- Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):213-8.

222- Modell B, Khan M & Darlison M. Survival in beta thalassemia majör in the UK: data from the UK T halassemia Register. *Lancet* 2000; 355: 2051-2052.

223- Olivieri NF, Nathan DG, MacMilan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 574-578.