



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

**TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA İŞİTME
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MEHMET ŞİMŞEKLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT SÖKER
DİYARBAKIR-2024**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimde her zaman desteğini hissettiğim ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarını sunan tez danışmanım Prof. Dr. Murat SÖKER'e ve tez yazma sürecinde her konuda yardımcı olan tezi yazmamda yol gösterici olan Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Şermin Can'a , Hastenemiz veri hazırlama kontrol işletmeni Emrullah KAYMAK'a, Otomasyon sorumlusu Aziz AÇIKGÖZ'e, Abim Celal ŞİMŞEKLİ'ye ve Tüm Aileme içten teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki eğitimimizde bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, çalışmaya başladığım günden bu yana birikimlerinden faydalandığım ve akademik gelişimime büyük katkıda bulunan Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına teşekkür ederim: Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Velat ŞEN, Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet TÜRE, Doç. Dr. Halil KOCAMAZ, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK .

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım değerli mesai arkadaşlarım; asistanlar, hemşireler, personeller ve öğrenci kardeşlerime de teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda en büyük desteği veren, tüm sıkıntı ve mutluluğumu paylaşan, hayatım boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet ŞİMŞEKLİ

ÖZET

Giriş: Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 kişi beta talasemi taşıyıcısı olup, 4000 civarında beta talasemi hastası bulunmaktadır. Aşırı demir yüklenmesinin komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek için demir şelasyon tedavisi gereklidir. Bu çalışmanın amacı, Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde takip edilen ve tedavileri devam eden Beta Talasemi Majör tanılı hastaların olası işitme fonksiyon kaybını incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, ferritin düzeyi, ilaç kullanımı, dozları ve odyometrik test sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda istatistiksel analizler için SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza, talasemi majör tanılı ve aktif eritrosit transfüzyonu alan 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %43,3'ü erkek olup, yaş ortalamaları $10,40 \pm 4,14$ yıl (min: 4, maks: 18) olarak hesaplanmıştır. Hastaların son yapılan takibinde, 27'si deferasiroks (DFX) ve biri DFX ile deferipron (DFP) kombinasyonu kullanmaktadır. Sol kulak odyometrisi her iki takipte normal bulunmuş, sağ kulakta ise takiplerde değişmeyen iki hastada iletim tipi işitme kaybı (İTİK) ve bir hastada sensörinöral işitme kaybı (SNİK) tespit edilmiştir. Sol kulak timpanometrisi her iki takipte normal bulunurken, sağ kulakta ilk takipte üç hasta, ikinci takipte ise iki hasta Tip C olarak değerlendirilmiştir. Sol kulak otoakustik emisyon (OAE) testinde ikinci takipte tüm hastalar normal sonuç vermiş, sağ kulakta ise her iki takipte iki hasta anormal sonuç almıştır. Her iki takipte odyometride hastaların desibel düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların cinsiyeti ile her iki takipteki odyometri, timpanometri ve OAE sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Hastaların odyometrideki desibel düzeyleri ile cinsiyet, yaş, ferritin düzeyleri ve ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Beta Talasemi majorlu hastalarımızın odyoöetrik değerlendirmesinde iki hastada ITİK bir hastada SNİK saptanmıştır. Beta talasemi majörlü hastalar düzenli aralıklarla işitme fonksiyonları yönünden takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Talasemi Major, işitme fonksiyonu

ABSTRACT

Introduction: In Turkey, approximately 1,300,000 people are carriers of beta-thalassemia, and there are around 4,000 patients with beta-thalassemia. Iron chelation therapy is necessary to prevent and treat complications of iron overload. The aim of this study is to investigate the possible hearing function loss in patients diagnosed with Beta Thalassemia Major who are being followed up and treated at the Pediatric Hematology and Oncology clinic of Dicle University.

Materials and Methods: In our study, the patients' age, gender, ferritin levels, medication use, dosages, and audiometric test results were evaluated. For statistical analysis, the SPSS 27.0 program was used.

Results: Our study included 30 patients diagnosed with beta-thalassemia major and actively receiving erythrocyte transfusions. Of the patients, 43.3% were male, with an average age of 10.40 ± 4.14 years (min: 4, max: 18). In the most recent follow-up, 27 patients were using deferasirox (DFX) and one patient was using a combination of DFX and deferiprone (DFP). Audiometry of the left ear was found to be normal in both follow-ups, while in the right ear, two patients had conductive hearing loss (CHL) and one patient had sensorineural hearing loss (SNHL) that did not change during the follow-ups. Tympanometry of the left ear was normal in both follow-ups, whereas in the right ear, three patients were evaluated as Type C in the first follow-up and two patients in the second follow-up. In the left ear otoacoustic emission (OAE) test, all patients had normal results in the second follow-up, while in the right ear, two patients had abnormal results in both follow-ups. No significant relationship was found between the decibel levels in audiometry in either follow-up. No significant relationship was found between the patients' gender and the audiometry, tympanometry, and OAE results in either follow-up. No significant relationship was found between the patients' decibel levels in audiometry and their gender, age, ferritin levels, and drug dosages.

Conclusion: In the audiometric evaluation of our patients with Beta Thalassemia major, ITIK was detected in two patients and SNIK in one patient. Patients with beta thalassemia major should be followed up at regular intervals for hearing functions.

Key words: Thalassemia Major, hearing function .

KISALTMA DİZİNİ

DaPa: Deka pascal

Db: Desibel

DFO: Desferrioksamine

DFP: Deferiprone

DFX: Defarasiroks

Hb: Hemoglobin

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HLA: İnsan Lökosit Antijen

Hz: Hertz

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu

KHT: Kök Hücre Transplantasyonu

OAE: Otoakustik Emisyon

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SPL: Ses basınç seviyesi

TEOAE: Transient Evoked (Geçici uyarılmış) Otoacoustic Emissions

TABLO DİZİNİ

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLO DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi Major: Tanımı ve Genel Bilgiler	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji ve genetik.....	4
2.1.4. Sınıflama ve klinik	6
2.1.4.1. Sessiz taşıyıcı.....	7
2.1.4.2. Beta talasemi taşıyıcılığı (minör veya trait).....	7
2.1.4.3. Beta talasemi intermedia (Transfüzyon bağımlı olmayan beta talasemi)	8
2.1.4.4. Beta talasemi majör (Transfüzyon bağımlı beta talasemi)	8
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Talasemide demir toksisitesi.....	10
2.1.7. Komplikasyonlar.....	11
2.1.7.1. Hematolojik komplikasyonlar.....	11
2.1.7.2. Kardiyak komplikasyonlar.....	12
2.1.7.3. Hepatik komplikasyonlar	13
2.1.7.4. Endokrin komplikasyonlar.....	14
2.1.8. Tedavi ve izlem.....	18
2.1.8.1. Eritrosit transfüzyonu	18
2.1.8.2. Demir şelasyon tedavisi	21
2.1.8.3. Splenektomi	26
2.1.8.4. Komplikasyonları izlem.....	27
2.1.8.5. Kök hücre transplantasyonu (KHT).....	27
2.2. İşitme Fonksiyonu ve Değerlendirilmesi.....	28
2.2.1. Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi	28
2.2.2. İşitme kaybının sınıflandırılması	29

2.2.3. İşitme değerlendirme yöntemleri	30
2.2.3.1. Odyometri	30
2.2.3.2. Timpanometri.....	31
2.2.3.3. Otoakustik Emisyon.....	31
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışmanın Yeri ve Tipi	32
3.2. Çalışmanın Evreni	32
3.3. Çalışmamızın Yapılma Planı.....	32
3.3.1. Saf ses odyometri.....	33
3.3.2. Timpanometri.....	33
3.3.3. Otoakustik emisyon	34
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
6.1. Sonuçlar.....	53
6.2. Öneriler.....	54
7. KAYNAKLAR	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, hemoglobin (Hb) zincirlerinden bir ya da birkaçının hatalı sentezlenmesi sonucunda hipokrom mikrositer anemi ile tanımlanan ve otozomal resesif kalıtımla aktarılan çeşitli hastalıklardan oluşur. Bu hastalıklar, α , β , γ ve δ olarak adlandırılan hemoglobin zincirlerinin eksik veya yetersiz üretimiyle ortaya çıkar. Alfa zincir üretimindeki eksiklik alfa talasemiye, beta zincir üretimindeki eksiklik ise beta talasemiye neden olur. Beta zincirinin üretimi tamamen yoksa β^0 , kısmen azalmışsa β^+ talasemi olarak adlandırılır (1). Dünya genelinde nüfusun yaklaşık %3'ü beta talasemi taşıyıcısıdır ve Güneybatı Asya'da bu oran %5-10 arasındadır. Türkiye'de, talasemi taşıyıcılığı özellikle Akdeniz kıyı şeridi, Çukurova, Marmara ve Ege bölgelerinde oldukça yaygındır. Ülkemizde yaklaşık 1.300.000 kişi beta talasemi taşıyıcısı olup, beta talasemi hastalarının sayısı yaklaşık olarak 4000 civarındadır (2).

Akut semptomları hafifletmek amacıyla beta talasemi majör hastalarında aylık düzenli eritrosit transfüzyonları uygulanır. Ancak bu hemoliz ve uzun süreli eritrosit transfüzyonları nedeniyle vücutta demir yükü artar ve demir birikimi sonucu çeşitli organlarda patolojik durumlar gelişebilir. Demir şelatör tedavisinde kullanılan ajanlar arasında deferipron (DFP), desferrioksamin (DFO) ve deferasiroks (DFX) bulunur (3).

Bu ajanların yan etki profili arasında gastrointestinal problemler, nefrotoksisite, oküler yan etkiler, senkop, vertigo, aksiyel hipotoni, psikomotor yavaşlama, konvülziyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ototoksisite (sensörinöral işitme kaybı gibi) bulunmaktadır. Talasemi hastalarında işitme kaybı, bu ajanların ototoksisitesi ile birlikte kronik anemi ve aşırı demir yüküyle de ilişkilidir. Desferrioksaminin ototoksisiteye neden olduğu ilk kez 1980'lerde bildirilmiştir. Literatürde desferrioksaminin ototoksisite ile ilgili birçok çalışma bulunurken, oral demir şelatörleri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (3-7).

Bu araştırmanın ana amacı Beta Talasemi Majör tanısı ile Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların olası işitme fonksiyon kaybı incelenecektir. Bu bağlamda hastanın yaşamını sınırlayan, refahını ciddi anlamda etkileyen bu hastalığın işitme kaybını ne

derecede etkilediği incelenecek olup hastalarda önlenabilir bir sürecin tanınması açısından katkıda bulunulacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi Major: Tanımı ve Genel Bilgiler

2.1.1. Tanım

Talasemiler, otozomal resesif kalıtımla geçen, hemoglobin (Hb) zincirlerinden bir veya birkaçının düzgün sentezlenememesi veya sentezlenmesi sırasında bozukluk sonucunda meydana gelen hipokrom mikrositer anemi ile tanımlanan ve çeşitli özellikler gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Talasemi, α , β , γ , δ gibi hemoglobin zincirlerinin yetersiz üretilmesi veya hiç üretilmemesi ile meydana gelir. Bu bağlamda, alfa zincir üretiminin yetersizliğinden kaynaklı olmasına alfa talasemiye, beta zincir üretiminin yetersizliği kaynaklı olması beta talasemiye yol açar. Beta zincir üretimi tamamen eksikse β^0 talasemi, kısmen eksikse β^+ talasemi olarak adlandırılır (8). Talasemi, Yunanca'da 'deniz' anlamı taşıyan 'Talas' ve 'kan' anlamı taşıyan 'Emia' kelimelerinin birleşiminden türemiştir, bu 'deniz kenarında görülen anemi' anlamına gelir (9). Beta talasemi majör, halk arasında 'Cooley anemisi' veya 'Akdeniz anemisi' olarak bilinir. Bu hastalık, ilk kez 1925 yılında Thomas Cooley ve Pearl Lee tarafından tanımlanmıştır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Beta talasemi taşıyıcılığı, dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkilerken, Güneybatı Asya'da alfa talasemi taşıyıcılığı nüfusun %5-10'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de ise Ege, Akdeniz kıyı şeridi, Çukurova ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı yaygındır. Ülkemizde yaklaşık 1.300.000 kişi beta talasemi taşıyıcısı olup, yaklaşık 4000 kişi beta talasemi hastasıdır (8). Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı genel olarak %2,1 oranında gözlenirken, bazı bölgelerde bu oran %10 seviyelerine kadar ulaşabilmektedir. Türkiye'de beta talasemi ilgili birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (12) (Tablo 1).

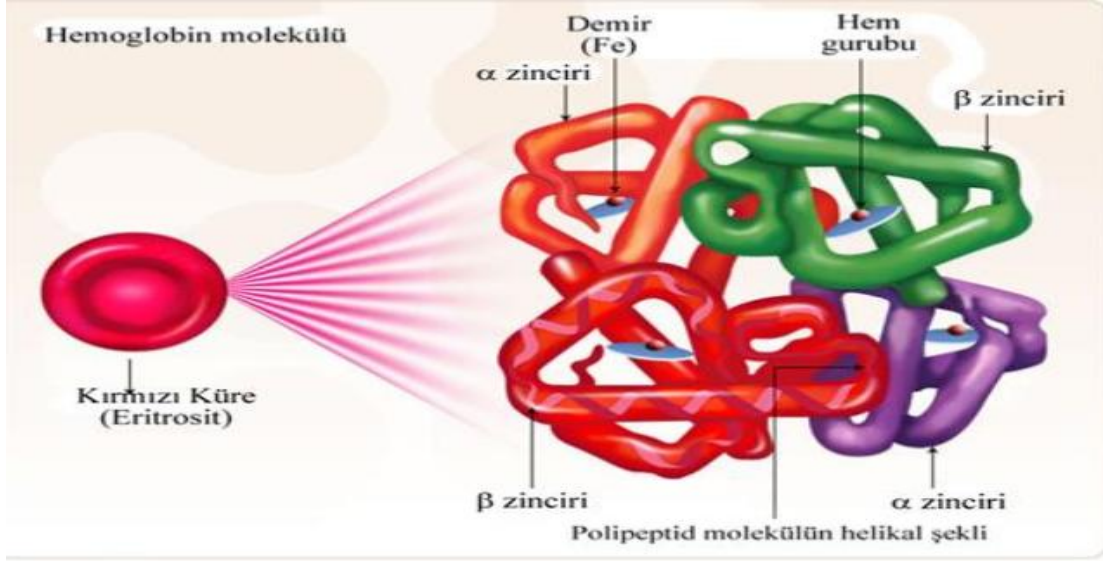
Tablo 1. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda beta talasemi sıklığı.

İl	Sıklık (%)
Türkiye	2,1
Doğu Anadolu	0,6
Batı Trakya	10,7
Adana	3-13
Adıyaman	1,06
Antakya	0,8-1,4
Antalya	2-13,7
Bursa	2,6
Denizli	2,6-3,7
Erzurum	0,68
Gaziantep	1,8
Isparta	2,5
İzmir	2,1-4,9
Kahramanmaraş	0,68-2,8
Kayseri	2,1
Konya	2-3
Mersin	1,7-2,4
Muğla	3,8
Van	2,6

2.1.3. Patofizyoloji ve genetik

Hemoglobin, akciğerler ve vücut dokuları arasında oksijen, karbondioksit ve protonların taşınmasından görevli bir metalloproteindir. Hb, dört hem grubu ve dört globin zincirinden meydana gelir. Hem grubu, dört pürol halkası ile bir demir atomu (Fe) içerir. Hemoglobin, iki " α -benzeri" ve iki " β -benzeri" globin peptidini içeren tetramerik bir yapıya sahiptir (13-14) (Şekil 1).

Alfa zincirinin yetersiz veya hiç üretilmemesi alfa talasemiye yol açar. Benzer şekilde, beta zincirinin yetersiz veya hiç üretilmemesi beta talasemiye sebep olur (15). Beta talaseminin patofizyolojisi iki ana bileşenden meydana gelir: Birinci ve en kritik olanı, eritrosit öncüllerinin değişen derecelerde kemik iliğinde parçalanmasıyla sonuçlanan etkisiz eritropoezdir. İkinci olarak, alfa zinciri inklüzyonlarına sahip olgun eritrositlerin parçalanmasıyla gerçekleşen hemolizdir.

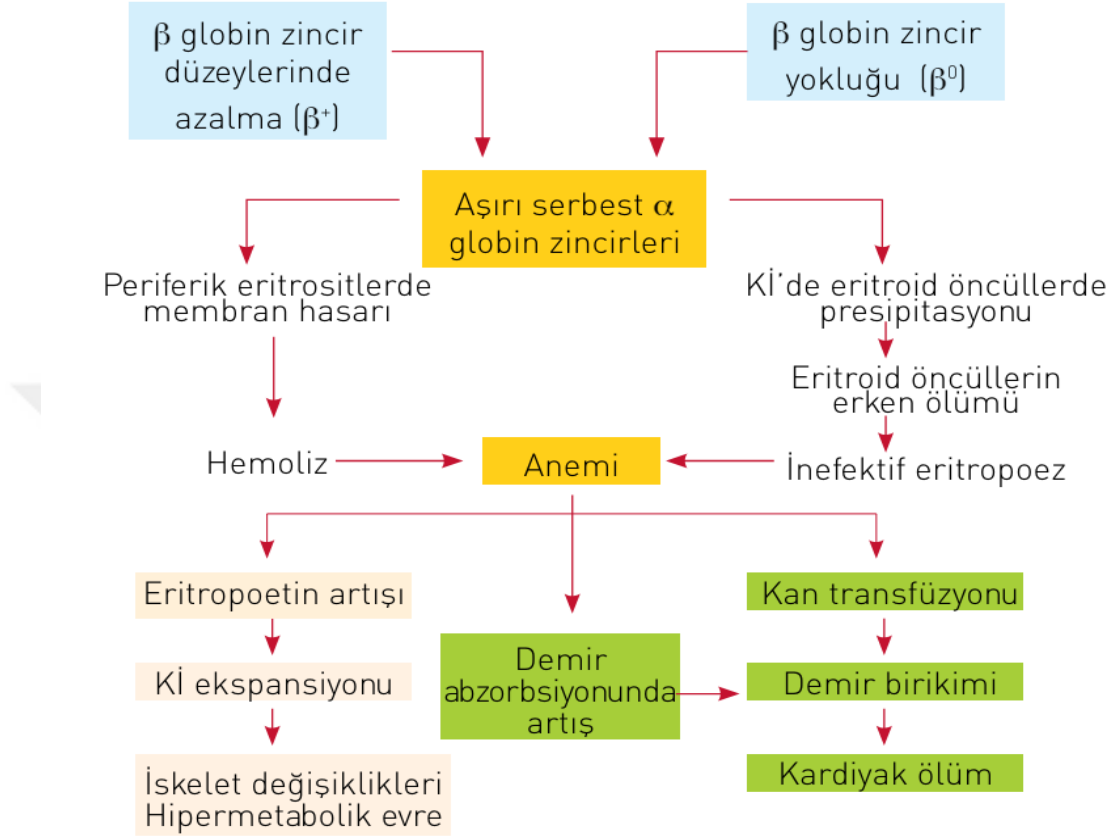


Şekil 1. Hemoglobin yapısı (14).

Hemoglobin sentezi, 16. kromozomda bulunan alfa-benzeri globin genleri ve 11. kromozomda bulunan beta-benzeri globin genleri tarafından düzenlenir. Alfa geninden üretilen protein ürünü, yetişkin hemoglobinin ana formu olan HbA'yı ($\alpha_2\beta_2$) oluşturmak için beta gen ürünü ile birleşir. Fetal dönemde ise, 11. kromozom üzerinde bulunan iki gama gen, alfa globin genleriyle birleşerek HbF ($\alpha_2\gamma_2$) oluşumunu sağlar. Doğum öncesinde başlayan ve yaklaşık altı ayda büyük ölçüde tamamlanan süreçte, HbF'den HbA'ya kademeli bir geçiş gerçekleşir (17). Gestasyonun 24. haftasından itibaren, hematopoez ağırlıklı olarak kemik iliğinde ve kısmen de dalakta gerçekleşmeye başlar. Bu dönemde üretilen ve ömür boyu dolaşımda baskın olacak erişkin tip Hb'ler HbA ve HbA₂'dir. HbA, doğumda toplam hemoglobinin %30'unu oluşturur; bu oran 6-12 ay aralığında %95'in üzerine çıkarak erişkin seviyesine ulaşır. HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), iki alfa zinciri ile iki delta zincirinden meydana gelir. Doğumda <%1 olan HbA₂, 12. ay civarında erişkin seviyesi olan %2-3,4'e yükselir (18).

Alfa talasemiler genellikle gen delesyonları sonucu oluşurken, beta talasemiler gen regülasyonunu veya ekspresyonunu etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır. Türk toplumunda 30'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir. Türkiye'de beta talaseminin en yaygın görülen mutasyonu IVS-I-110 olarak bilinir (19-20). Beta-globin geninde çok sayıda farklı mutasyon türü tanımlanmıştır. Ayrıca, 300'den fazla mutasyonun bulunduğu rapor edilmiştir. Beta-globin gen kümesindeki çeşitli mutasyonlar, β -globin üretiminin azalması (β^+ talasemi) ya da β -globin üretiminin

tamamen olmaması (β^0 talasemi) ile karakterizedir. İnsanlarda α ve β -globin proteinleri arasındaki dengesizliğin seviyesi, beta talaseminin klinik seyri ile direkt ilişkilidir (21-22).



Şekil 2. Beta talasemi patofizyolojisi (23).

2.1.4. Sınıflama ve klinik

Beta talasemiler, beta globin genlerinden birinde ya da her ikisinde ortaya çıkan mutasyonlar neticesinde oluşur. Oluşan bu mutant genler, beta globin ekspresyonunun azalmasına (β^+ talasemi) veya tamamen yok olmasına (β^0 talasemi) yol açabilir. Hastalığın şiddeti, normal olarak üretilen beta globin miktarı ile doğrudan ilişkilidir (21-22). Beta globin ekspresyonu bebeklik döneminde başladığından (fetal dönem ve doğum sonrası erken bebeklik dönemindeki hemoglobinlerde yer alan beta benzeri zincir gamma globindir), talasemi klinik fenotipi çoğunlukla hayatın ilk yılında kendini gösterir (genellikle dört ila altı yıl arasında). Yenidoğanlar ise asemptomatik kalır (24). Transfüzyon bağımlı beta talasemi vakalarında tanı yaşı ortalama $8,4 \pm 9,1$ aydır, transfüzyon bağımsız

vakalarda ise bu süre ortalama $17,4 \pm 11,8$ aydır (25). Beta talasemi 4 alt grupta klinik olarak sınıflandırılır:

2.1.4.1. Sessiz taşıyıcı

Globin sentezi, normalden daha düşük bir seviyede gerçekleşir. Hb A2 seviyeleri ve periferik yaymalar normaldir, MCV ise hafifçe düşebilir. Anne ve babanın da sessiz taşıyıcı olan homozigot çocuklarda Hb düzeyleri 6-7 g/dl olan orta düzeyde bir anemi ve hepatosplenomegali gözlemlenir, nadiren transfüzyon gereksinimi ortaya çıkar (8,26).

2.1.4.2. Beta talasemi taşıyıcılığı (minör veya trait)

Beta globin genlerinden birinde mutasyon bulunur (β^+/β veya β^0/β). Hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyi %3,5-5,5 arasında olup, bir kısım hastada HbF seviyesinde artış gözlemlenebilir. Belirli bir tedavi ihtiyacı yoktur. Ancak, genetik danışmanlık kesinlikle sağlanmalı ve hasta ile anne, baba ve kardeşleri taşıyıcılık açısından taranmalıdır. Bu hastalarda hipokrom mikrositer anemi görülür (8, 27). Üç tipi vardır:

- **Yüksek A2 seviyeleri ile karakterize edilen beta talasemi taşıyıcılığı:** En yaygın görülen türdür. HbA2 düzeyi %3,5-8, HbF düzeyi ise %1-5 aralığındadır. Heterozigotlar, β^+ veya β^0 mutasyonlara sahip olabilir. β^+ taşıyıcılarında MCV ve MCH değerleri daha yüksektir. Homozigot çocuklarda, transfüzyona ihtiyaç duyan anemi veya talasemi intermedia fenotipi görülebilir (8).
- **Yüksek A2 ve yüksek F düzeyleri ile karakterize edilen beta talasemi taşıyıcılığı:** Bu, hem HbA2 hem de HbF seviyelerinin (%5-20) yüksek olduğu ayrı bir varyanttır. Beta gen delesyonu mevcut olup, delta ve gamma genleri sağlamdır (8).
- **Normal A2 seviyeleri ile karakterize edilen beta talasemi taşıyıcılığı:** Sessiz taşıyıcılardan ayırt edilmelidir. Sessiz taşıyıcılardan farklı olarak, hipokrom mikrositer aneminin mevcut olmasıdır (HbA2 seviyesi sınırda bulunur). Hem beta hem de delta genlerinde hasar vardır (ya aynı kromozomda ya da karşılıklı sağlam kromozomda bulunabilir).

Ebeveynlerden biri bu tip taşıyıcı, diğeri ise klasik taşıyıcı olduğunda, homozigot çocuklarda ciddi klinik belirtiler ortaya çıkar (8).

2.1.4.3. Beta talasemi intermedia (Transfüzyon bağımlı olmayan beta talasemi)

Homozigot kalıtmalı talasemidir, ama klinik belirtiler beta talasemi majör kadar şiddetli değildir. Bu bireyler anemiye yatkındır, ancak çocukluk dönemlerinde transfüzyona bağımlı değildirler. Tipik olarak çocuklarda iki ile dört yaş aralığında belirtiler ortaya çıkar (24). Klinik olarak en çeşitli hastalık özelliklerine sahiptir. Erken çocukluk çağında transfüzyona ihtiyaç duymayan, ama zamanla transfüzyon gerektirebilen, nadiren transfüzyon ihtiyacı duyan veya hiç transfüzyon ihtiyacı olmayan hafif ve orta anemi hastalarını içeren kronik hemolitik anemisi olan bir dizi bireyi kapsar. Talasemi intermedia fenotipine sahip bireylerin çoğu, hem transfüzyonlar hem de etkisiz eritropoez nedeniyle aşırı demir yüküne maruz kalır. Ancak, bu durumun ortaya çıkma yaşı oldukça değişkendir (28-29). Beta talasemi vakalarının yaklaşık %10'u talasemi intermedia kategorisine girmektedir. Talasemi intermedia ve talasemi majörün klinik özellikleri birbirine benzemektedir. Talasemi intermedia'da solukluk, sarılık, safra taşları (kolelitiazis), hepatosplenomegali, orta veya ağır derecede iskelet bozuklukları, ekstremiteler hiperplastik eritroid ilik kitleleri, bacak ülserleri, osteopeni, osteoporoz ve eritrosit lipid membran bozukluğuna bağlı tromboza eğilim gibi belirtiler gözlenir (30).

2.1.4.4. Beta talasemi majör (Transfüzyon bağımlı beta talasemi)

Beta talasemi majör, hemoglobin yapısında beta globulinin hiç olmaması veya az miktarda olması ile karakterize ağır bir talasemi formudur. Klinik sıkça altı ay iki yaş aralığında kendini gösterir. İlk olarak dört ve altı ayda anemi veya anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Hastalar soluk görünür, büyüme geriliği ve karında şişlik yaşarlar. Hafif hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali görülebilir. Büyük kafa yapısı, kısa boy ve belirgin karın inspeksiyon sırasında fark edilir. Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformiteler, zigomatik ve frontal kemik yapısında hipertrofi ve uzun kemiklerde meydana gelen patolojik kırıklar hastalarda kendini gösteren iskelet anomalileri arasındadır (8, 31). Sürekli üretim ve yıkıma bağlı olarak genişleyen kemik iliği, kemik kortekslerinde incelmeye ve spontan kırıklara dahi yol

açabilir (32). Bu hastalarda artan yapım ve yıkım nedeniyle folik asit eksiklikleri de yaygındır (27).

2.1.5. Tanı

Beta talasemi tanısı, klinik belirtiler ve laboratuvar verileri (tam kan tetkiki, hemoglobin elektroforezi ve periferik yayma) eşliğinde kolayca belirlenebilir. Anemi varlığı, periferik yaymada parçalanmış eritrositler, mikrositoz ve normoblastların (eritroid öncüller) varlığı gibi bulguların yanı sıra, Hb elektroforezinde HbF'nin yüksek, HbA2'nin normal, düşük veya yüksek, HbA'nın ise düşük veya yok olması tanı için belirleyicidir (33). Beta talasemi majörde tam kan sayımı da mikrositik anemi özellikleri tespit edilir. Hemoglobin düzeyi 7 gr/dL'nin altındadır. Talasemi intermedia durumunda ise Hb seviyerleri 7-10 g/dL civarındadır (34). Tanının doğrulanması için Hb analizinin elektroforez veya kromatografik yöntemler ile gerçekleşmesi gerekir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntem yüksek performans likit kromatografisidir. Homozigotlarda HbF, hemoglobinin büyük bir kısmını oluşturabilir. Beta globin zincirindeki mutasyona bağlı olarak bir miktar HbA üretilabiliyorsa, bu beta+ talasemiye veya hastanın transfüze edilmiş olabileceğine işaret eder. Transfüzyon öncesi yapılan değerlendirmelerde HbA saptanamazsa β^0 talasemi, bir miktar HbA bulunursa β^+ talasemi olarak adlandırılır (Tablo 2). Hb elektroforezi ve kromatografik yöntemler ile talasemi ile karışabilecek Hb S, C, E, O-Arab ve Lepore gibi varyantlar da tespit edilebilir (35). Talasemi tanısı için kemik iliği aspirasyonu gerekli olmamakla birlikte, yapılmışsa eritroid seride hiperplazi ve diseritropoez bulguları görülebilir (30).

Tablo 2. Beta talasemilerin elektroforez değerleri (>1 yaş).

Hb tipi	Normal	Talasemi sendromları		Taşıyıcı
		Homozigot β^0 talasemi	Homozigot β^+ veya Compound heterozigot β^+/β^0 talasemi	β Talasemi minor
Hb A	%96-98	0	%10-30	%92-95
Hb F	<%1	%95-98	%70-90	%0,5-4
Hb A2	%2-3	%2-5	%2-5	>%3,5

Talasemide biyokimyasal olarak laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz ve bilirubin değerleri hemolize bağlı olarak yüksek olabilir. Eritropoetin, solubl transferrin reseptör düzeyi ve ferritin yüksektir (30). Araştırmalar, her toplumda yaygın olan mutasyonların belirlenmesini sağlamıştır. Bu nedenle, öncelikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi testlerin uygulanması, bu mutasyonların hızlı tespitini mümkün kılar (34).

Talasemi, önlenebilir bir hastalık olarak düşünülmektedir. Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarında evlilik öncesi tüm çiftler hemoglobin elektroforezi ile değerlendirilmekte ve taşıyıcılık durumları belirlenmektedir. İki taşıyıcının evliliği durumunda, çiftlerin her hamileliğin erken dönemlerinde (ilk iki ay gibi) mutlaka doktora başvurması önerilmekte ve prenatal testler açısından değerlendirilmektedir (36). Prenatal testler; gebeliğin 10-12.haftası 'Koryon Villus Örnekleme', 16-22.haftasında 'Amniyosentez' ve 18.haftasından itibaren ise 'Kordosentez' ile fetal materyal PCR ile değerlendirilmektedir (37).

2.1.6. Talasemide demir toksisitesi

Demir insan vücudunda önemli mekanizmalarda kritik rollerdedir ancak dokularda fazla miktarda demir, oksijen radikallerinin meydana gelmesine ve buna bağlı olarak doku harabiyetine sebep olmaktadır (38). Vücutta demir, %60-70 oranında eritrositlerdeki Hb'de bulunur (39). %20-25 oranında hemosiderin ve ferritin şeklinde depo edilir. Az bir kısım ise plazma transferrinine bağlı şekilde dolaşımda bulunur (40). Demir molekülü, duodenum ve jejunum üst kısımlarında aktif taşıma ile vücutta emilir. Vücuttan atılma ise idrarda, safra yoluyla, cilt ve bağırsak hücrelerinin yenilenmesi ile olabilmektedir (41-42). Demir, alınan gıdalardan günde 1-2 mg miktarınca emilmekte olup karaciğerde ferritin kompleksleri şeklinde depolanmaktadır. Demir molekülü vücutta miktarı bir dengede olup 34 gr kadardır (42).

Talasemili hastaların yaşam sürelerini belirleyen en önemli klinik durum, demirin dokularda birikmesidir. Talasemi majör tanısı konan hastalarda demir birikimi transfüzyonlar nedeniyle meydana gelirken, transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında demir birikimi gastrointestinal sistemden artan demir alımı nedeniyle oluşur. Talasemi minör hastalarında ise demir birikimi ve buna bağlı hasar beklenmez; ancak ferritin değeri ölçülmeden demir eksikliği tanısı

konulup gereksiz yere demir tedavisi uygulanabilir (38). Talasemi majörde çocuk hastalarda, yaklaşık üç dört haftalık periyotlarda bir- iki ünite eritrosit transfüzyonu yapılır. Bu durum, günlük yaklaşık 10-20 mg demir birikimine yol açar (43). Normalde demir, plazmada transferrine bağlanır. Aşırı demir yüklenmesi transferrin kapasitesini aşarak, plazmada serbest demir seviyelerinin artmasına yol açar. Transferrine bağlı demir hücreler tarafından reseptörler aracılığıyla alınırken, serbest demir kontrolsüz bir şekilde dokulara geçer. Bu durum, hücrelerde kararsız demir havuzlarının ve serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olur (31, 44, 45). Serbest oksijen radikalleri, membran hasarına ve protein denatürasyonuna neden olarak önemli doku hasarlarına yol açar. Bu doku hasarları, ciddi morbidite ve mortalite riskini artırır (46-48). Transfüzyonlardan kaynaklanan aşırı demir yükünü gidermek için vücutta fizyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır (49). Vücudun doğal demir depolama kapasitesi aşıldığında, demir ilk olarak dalakta, retiküloendotelyal makrofajlarda, kemik iliğinde, karaciğerde, endokrin bezlerde ve miyokardda birikmeye başlar ve bu durum neredeyse tüm dokularda demir birikimine yol açar (31, 50, 51).

2.1.7. Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında morbidite ve mortalite, artmış hematopoez ve sekonder hemokromatozis komplikasyonları ile belirlenir. Ayrıca, yetersiz kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi de sorunlara yol açar (42).

2.1.7.1. Hematolojik komplikasyonlar

Talasemiye bağlı gelişen derin anemi, dalakta ekstramedüller eritropoez gerçekleşir. Ayrıca, anormal eritrositlerin dalakta retiküloendotelyal sistemde yıkılması sonucu dalak giderek büyür. Dalakta ileri derecede hiperplazi, eritrositlerin yanı sıra diğer kan hücrelerinin de yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni olarak ortaya çıkan bu tabloya hipersplenizm denir (52).

Talasemi hastalarında artan kan pıhtılaşma eğilimi gözlenebilir. Bu olay, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi ağır trombotik olaylara neden olabilir. Hiperkoagülabilitenin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, kronik hemoliz ve sürekli transfüzyonların neden olduğu endotelyal hasar bu duruma katkıda bulunabilir (53).

Normal eritrositlerde ATP ile çalışan fosfolipidlerin hareketi, dış tabakadan iç tabakaya doğru gerçekleşir.

Yaşlanmış eritrositlerin dış zarında yüksek miktarda polisakkarit bulunur, bu da hücrelerin retiküloendotelial sistem tarafından belirlenerek yok edilmesine yol açar. Talasemisi olan hastalarda, serbest demirin yol açtığı lipid peroksidasyonu eritrosit lipidlerinde anormalliklere ve membran fosfolipid asimetrisine yol açar. Bu durum, hemikromların ve membran bant-3 proteininin oksidatif agregasyonunu artırır. Eritrositler endotel hücrelerine yapışarak endoteli aktive eder ve trombin üretimi ile trombosit aktivasyonunu tetikler (54-56).

2.1.7.2. Kardiyak komplikasyonlar

Demirle ilişkili kardiyak komplikasyonlar, talasemi hastalarında ölüm ve morbiditenin ana nedenidir. Kalpte fizyolojik miktarda transferrin reseptörü bulunur, ancak transferrin kapasitesi aşıldığında serbest demir ortaya çıkar. Bu serbest demir oksidatif olarak aktiftir ve oksidatif stres yoluyla lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, membran bütünlüğünün bozulması, kontraktil bozulma, elektriksel potansiyel değişiklikleri ve miyosit ölümüne yol açar (57-58).

Kronik demir birikimi, miyokardiyal dokularda depozitlere yol açarak kardiyomiyopati gelişimine neden olur. Kardiyomiyopati, kalp kasının zayıflaması ve genişlemesi ile karakterizedir ve kalp yetmezliğine yol açabilir (59). Bu durum, sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile kendini gösterir (60). Talasemisi olan hastalarda sıkça görülen ve kritik bir komplikasyon olarak nitelenen kalp yetmezliği, genellikle aşırı demir birikimi ve miyokardiyal fibrozis sonucu ortaya çıkar (61). Bu durum, kalp debisinin azalması ve konjestif kalp yetmezliği ile kendini gösterir (62). Demir birikimi, kalp kası hücrelerinde elektriksel iletimin bozulmasına neden olarak aritmilere yol açabilir. Aritmiler, özellikle ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon şeklinde ciddi ritim bozukluklarını içerir ve ani kardiyak ölüm riskinde artmaya sebep olabilir (63).

Nadir olmakla birlikte, demir birikimi perikardiyal dokularda inflamasyona yol açarak perikardit gelişimine neden olabilir. Perikardit, göğüs ağrısı ve perikardiyal efüzyon ile kendini gösterir ve şiddetli vakalarda kardiyak tamponad riski taşır (64). Talasemi hastalarında sık görülen bir diğer kardiyak komplikasyon olan pulmoner hipertansiyon, kronik hemoliz ve endotelial disfonksiyon sonucu gelişir (65). Pulmoner arter basıncının artması, sağ ventrikül yetmezliğine neden olabilir (66).

2.1.7.3. Hepatik komplikasyonlar

Talasemi hastalarında hepatik komplikasyonların başında, kronik transfüzyon tedavisi ve artmış gastrointestinal demir emilimi sebebiyle karaciğerde demir birikimi gelmektedir. Kronik kan transfüzyonları, demirin vücutta birikmesine neden olurken, demir emiliminin artması da bu birikimi artırmaktadır. Özellikle talasemi hastalarında karaciğerdeki demir birikimi, hepatositlerde ve Kupffer hücrelerinde demir depozitlerine yol açarak hemosiderozis gelişimine neden olur (67-68). Karaciğerde aşırı demir birikimi, hücresel hasara ve fibroze yol açar. Bu durum, karaciğer dokusunda kronik hasara neden olarak, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve sonunda siroz gelişimine zemin hazırlar. Fibrozis ve siroz, karaciğer fonksiyonlarını ciddi şekilde bozabilir ve hastalarda karaciğer yetmezliği gibi ağır komplikasyonlara sebep olabilir (69). Demir birikimi, talasemi hastalarında kronik hepatit gelişimine katkıda bulunabilir. Bu birikim, inflamatuvar yanıtı tetikleyerek hepatosit hasarına ve kronik hepatit gelişimine yol açabilir. Karaciğer dokusundaki sürekli demir birikimi, inflamasyona neden olarak kronik hepatit gelişimini destekler. Ayrıca, talasemi hastaları kan transfüzyonları yoluyla hepatit B ve hepatit C gibi virüsler ile enfekte olma riski altındadır (70-71). Demir birikimi, kronik hepatit C enfeksiyonu ile birleştğinde karaciğer fibrozisi ve siroz gelişme riskini artırır.

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, demir birikimi ile birlikte karaciğerde fibrojenizisi hızlandırır ve bu durum karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulmalara yol açar (72). Karaciğer sirozu, karaciğerde yetmezliğe ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riskinde artışa neden olur. Talasemi hastalarında HCC gelişme riski artmıştır. Bu risk, kronik demir birikimi ve kronik hepatit nedeniyle karaciğer hücrelerinde genetik hasarın birikmesi sonucu ortaya çıkar. HCC, talasemi hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (73).

2.1.7.4. Endokrin komplikasyonlar

Sık sık transfüzyon tedavisi alan hastalarda, organlarda biriken demirin endokrin sistem üzerindeki etkileri nedeniyle, erken dönemde başlanan şelasyon tedavisine rağmen endokrin komplikasyonlar sıkça görülür. Ayrıca, bazı şelatör ajanların endokrin sistem üzerinde olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Tedavi imkanlarının gelişmesi hastaların yaşam süresini uzatırken, yaşam kalitesini artırmak için endokrin komplikasyonların erken tanınması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi son derece önemli bir hale gelmiştir. Talasemi hastalarında yaygın olarak görülen komplikasyonlar arasında diyabet, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, boy kısalığı, osteoporoz, hipogonadizm, puberte gecikmesi ve cinsel fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır (74-75). Aydınok ve ark.'larının araştırmasında, talasemi majörlü hastalarda endokrin bozuklukların %60 oranında, Güler ve ark.'larının çalışmasında ise %73,9 oranında görüldüğü bildirilmiştir (76-77). 10 yıllık bir süre zarfında 100 talasemi hastası üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastalarda görülen endokrin komplikasyonların sıralaması şu belirlenmiştir: Büyüme geriliği %70, hipogonadizm %67 hipotiroidizm %8, diabetes mellitus %8 ve hipoparatiroidizm %8 (78).

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı: Bozuk glukoz toleransı ve diyabet, en yaygın endokrinopati olmasa da, talasemi hastalarının sağkalımlarının artması ile daha sık görülen bir hale gelmiştir. Talasemi majör hastalarında diyabet görülme sıklığı %1 ile %21 arasında değişmektedir (79). Hastalarda artan demir yükünün pankreas beta hücreleri hasarı, genetik yatkınlık ve karaciğer hasarı artan insülin

direncinin sebebidir (80-81). Talasemi majör hastalarında diyabet görülmesi ortalama olarak 20 yaş (min:10- maks:33.3) civarında olduğu bildirilmiştir (82).

Hipotiroidi: Talasemi majör hastalarında tiroit fonksiyonları açısından en sık görülen durum otoimmün olmayan hipotiroididir ve sıklığı %2-30 arasında değişir. Demir şelasyon tedavisinin iyi uygulandığı merkezlerde bu oran oldukça düşüktür. Genellikle tiroid bezi elle hissedilmez, tiroid antikorları negatiftir. Ultrason incelemesinde düzensiz eko paternleri ve tiroid kapsül kalınlaşması gözlemlenir (83). Talasemi major hastalarında, durumun ciddiyetine bağlı olarak azalmış aktivite, düşük okul performansı, aşırı kilo alımı, kabızlık, büyüme geriliği, kalp yetmezliği ve hatta perikardiyal effüzyon gibi önemli klinik tablolar görülebilir. Aşırı demir birikimine bağlı kardiyak patolojilerin ve büyüme, gelişme geriliğinin izlendiği bu hastalıkta bu durum büyük önem taşır (84).

Hipoparatiroidi: Belirgin hipoparatiroidizmin görülme sıklığı %1.2 ile %19 arasında değişmekte olup, genellikle ikinci dekada ortaya çıkar. Demir şelasyon tedavisinin iyi uygulandığı merkezlerde bu oran oldukça düşüktür. Subklinik hipoparatiroidizm ise daha yaygındır. Çoğu hastada hipokalsemiye bağlı paresteziler tek bulgu olarak görülürken, nadir vakalarda ciddi hipoparatiroidizm tetani ve nöbetlere neden olabilir. Tüm hastalardan 16 yaşından itibaren yıllık olarak kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri kontrol edilmelidir. Tedavinin amacı, klinik belirtileri giderecek düzeyde kalsiyum seviyesini artırmaktır (85).

Adrenal yetmezlik: Aşırı demir yüküne bağlı sekonder hemokromatozis, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın etkilenmesine ve kortizol salınımının bozulmasına yol açar. Klinik adrenal yetmezlik ve adrenal krizler çok nadir görülür. Subklinik adrenal fonksiyon kaybı, stres hali dışında, genellikle bazal şartlarda çok az veya hiç belirti göstermeyebilir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Zayıf kas gücü, artralji, astenik yapı ve kilo kaybı gibi nonspesifik şikayetler hafif adrenal yetmezliği gözden kaçırabilir. Ancak akut kardiyak dekompanzasyon, stres veya enfeksiyon durumlarında subklinik yetmezlik belirgin hale gelebilir. Primer adrenal yetmezlikte kortizol, aldosteron ve androjen salgıları etkilenir.

Adrenal androjen seviyelerinin azalması, talasemili adölesanlarda pubik ve aksiller kıllanmada yetersizliğe neden olabilir. Sekonder veya tersiyer (hipotalamus veya hipofiz kaynaklı) adrenal yetmezlikte ise mineralokortikoid eksikliği görülmez. Subklinik adrenal yetmezlikli talasemik hastalar, bazal şartlarda klinik olarak herhangi bir belirti göstermez veya çok az gösterirler. Ancak, stres durumlarında adrenal yetmezlik belirgin hale gelebileceğinden, bu durumlarda glukokortikoid replasman tedavisi önerilebilir (86, 87).

Büyüme geriliği: Talasemide boy kısalığına yol açan pek çok neden bulunmaktadır. Bunlar arasında kronik anemiye yol açan etkisiz eritropoez, çinko eksikliği gibi beslenme yetersizlikleri, artmış demir birikimine bağlı kronik karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği, transfüzyonlara bağlı hepatit B, hepatit C ve HIV gibi enfeksiyonlar, endokrin problemler (Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aksında bozulma, hipofiz-gonadal aks disfonksiyonu ve diyabet), şelasyon tedavisinin iskelet sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ve psikososyal stres sayılabilir (88). Yoğun transfüzyon ile hemoglobin düzeylerinin 10 gr/dl üzerinde tutulması, büyümenin geçici olarak hızlanmasına neden olabilir. Ancak, sonrasında oluşan demir yükü, özellikle puberte döneminde büyümenin yavaşlamasına yol açar. Bu nedenle, bu hastalarda yeterli şelasyon tedavisinin uygulanması büyük önem taşır (75). Talasemili hastalarda boy kısalığı genellikle orantısızdır. Üst segment-alt segment oranı artmıştır (89). Erken çocukluktan itibaren gözlenen spinal büyüme yetersizliğinin tam nedeni bilinmemektedir (90). Bu hastalarda aynı zamanda kısa gövde, genu valgum, metafizde genişleme ve eklem sertliği de bildirilmiştir (91). Talasemi majorlu hastalarda pubertenin gecikmesi veya durması, büyümeyi olumsuz etkiler (92).

Talasemili hastaların muayenesinde şunlar dikkate alınmalıdır (93):

1. Deri pigmentasyonu, solukluk, sarılık, siyanoz ve tiroid durumu gibi genel fizik muayene bulguları kaydedilmelidir.
2. Vital bulgular ölçülmelidir.
3. Boy, kilo ve vücut oranı (alt segment/üst segment) değerlendirilmelidir.
4. Pubertal gelişim durumu izlenmelidir.
5. Hepatomegali ve splenomegali gibi sistemik bulgular kontrol edilmelidir.
6. Kemik yaşı belirlenmelidir.
7. Hepatit B, C ve HIV taraması yapılmalıdır.
8. Endokrinopati değerlendirmesi için açlık kan şekeri, sT4, TSH, HbA1c, sabah kortizol seviyesi, serum kalsiyum, oral glukoz tolerans testi (açlık glukozunda bozukluk varsa), fosfor, iyonize kalsiyum, magnezyum, D vitamini, parathormon ve alkalen fosfataz düzeylerine bakılmalıdır.
9. Hastanın boyu $\leq 3SD$ ve kemik yaşı geriliği varsa, büyüme hormonu sekresyonu değerlendirilmelidir.

Osteoporoz: Hiperaktif çalışan kemik iliğinde artan intramedüller basınca bağlı olarak gelişen kortikal incelme, artmış demir yükü, bozukluğu, şelatör ajanların fosfor ve kalsiyum emilimi üzerindeki olumsuz etkileri, D vitamini metabolizması hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve COL1A-1 gen polimorfizmi osteoporoz gelişiminde rol oynar. Talasemi hastalarında osteoklast aktivitesinde artış ve osteoblast aktivitesinde azalma gözlenmektedir. Kemik mineral yoğunluğunu artıran bifosfonatlar, bu olumlu etkileri nedeniyle uzun yıllardır talasemi hastalarında kullanılmaktadır (94, 95, 96).

Enfeksiyon: Talasemi hastaları, demir yükü, anemi, splenektomi ve kan transfüzyonları sebebiyle genel popülasyona kıyasla daha yüksek enfeksiyon oluşma riski taşır. Yeterince transfüzyon tedavisi almayan hastalarda anemiye sekonder enfeksiyonlar ortaya çıkarken, yeterli şelasyon tedavisi almayan ve iyi transfüzyon yapılan hastalarda ise demir yükü nedeniyle enfeksiyon sıklığı artmaktadır (97). Kan transfüzyonları aracılığıyla AIDS, sıtma, sifiliz ve viral hepatitler gibi çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilir. Splenektomi yapılan hastalarda ise haemophilus influenzae, neisseria meningitidis ve streptococcus pneumoniae gibi patojenlere bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebilir (98).

2.1.8. Tedavi ve izlem

Talasemi tedavisinde, eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, splenektomi ve komplikasyonların izlem ve tedavileri ön plana çıkmaktadır. Küratif tedavi olarak ise kök hücre transplantasyonu (KHT) önerilmektedir (8).

2.1.8.1. Eritrosit transfüzyonu

Talasemi intermedia ve major fenotipleri arasındaki ana fark, hastanın transfüzyon gereksinimidir. Talasemi sendromları, bu gereksinime göre transfüzyon bağımlı talasemiler ve transfüzyondan bağımsız talasemiler olarak iki ana gruba ayrılır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre transfüze edilen kan, güvenilir, hastanın ihtiyaçlarını karşılayabilir olmalı, ekonomik ve sağlık sistemi içinde sürdürülebilir bir program çerçevesinde sağlanmalıdır. Talasemi hastalarında düzenli kan transfüzyonunun temel amacı; anemiye düzeltmek, büyümeyi desteklemek, fiziksel aktiviteyi artırmak, gastrointestinal demir emilimini azaltmak, splenomegaliyi önlemek ve etkisiz eritropoezi baskılamaktır. Transfüzyon bağımlı talasemi hastaları, hayatta kalabilmek için düzenli transfüzyon desteğine ihtiyaç duyarlar. Eskiden, enfeksiyon riski ve demir yükünün artması gibi komplikasyonlar nedeniyle transfüzyon aralıkları daha uzun tutulurken, günümüzde düzenli transfüzyonlar daha fazla tercih edilmektedir. Bu yöntem, yaşam süresini uzatmış ve yaşam kalitesini artırmıştır.

Transfüzyon gereksinimi olan hastalarda, uygun transfüzyon yapılmadığında zamanla büyüme geriliği, fasial kemiklerde değişiklikler ve progresif splenomegali gelişebilir. Yapılan araştırmalar, düzenli transfüzyon yapılmayan talasemi hastalarında tromboz, portal hipertansiyon, ekstramedüller hematopoez, kolelitiazis, kalp yetmezliği ve bacak ülserlerinin normal popülasyona göre çok daha sık görüldüğünü ve düzenli transfüzyonun bu komplikasyonları azalttığını göstermektedir (99-101).

Talasemi tanısı kesinleştirildikten sonra, hemoglobin seviyeleri dikkate alınarak ilk transfüzyon kararı verilir. İki haftalık aralıklar ile en az iki kez kan sayımı yapılmalı ve enfeksiyon gibi başka durumlar dışlandıktan sonra, Hb değeri 7 g/dL'nin altında olan hastalar için düzenli transfüzyon programı başlatılmalıdır. Hemoglobin seviyesi 7 g/dL'nin üzerinde olsa bile, büyüme geriliği, yüz değişiklikleri, inefektif eritropoez belirtileri, kırıklar veya progresif splenomegali bulguları olan hastalarda da düzenli transfüzyon programı uygulanmalıdır. Çocuk bireylerde, transfüzyondan önce Hb değeri 9-10.5 g/dL arasında tutulur ve ortalama Hb düzeyinin 12 g/dL (en fazla 14 g/dL) olması hedeflenir. Eğer hastada kalp hastalığı veya kemik iliği baskılanması gibi ek sorunlar varsa, transfüzyon öncesi Hb değeri 11-12 g/dL düzeyinde tutulmalıdır. Transfüzyon sıklığı ortalama 2-4 haftada bir olacak şekilde ayarlanabilir ve her transfüzyonda 15-20 ml/kg dozunda eritrosit süspansiyonu verilebilir. Erişkin hastalar tolere edebiliyorsa, aynı gün içinde üç ünite transfüzyon yapılabilir (99-101). Transfüzyon ihtiyacı belirlenirken, hedeflenen Hb seviyesine ulaşmak için eritrosit hacmi belirlenirken ürünün hematokrit seviyesi dikkate alınmalıdır (102) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastalara verilmesi planlanan transfüzyon hesabı.

Hedeflenen Hemoglobin Artışı	Eritrosit Süspansiyon Hematokriti			
	%50	%60	%75	%80
2 g/dL	8,4 mL/kg	7 mL/kg	5,6 mL/kg	5,2 mL/kg
3 g/dL	12,6 mL/kg	10,5 mL/kg	8,4 mL/kg	7,8 mL/kg
4 g/dL	16,8 mL/kg	14 mL/kg	11,2 mL/kg	10,4 mL/kg

Verilecek Volüm= VA x hedeflenen Hb artışı x kilogram başına verilecek eritrosit mL

Hastalar, en geç 14 günlük ve lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmelidir. Alloimmunizasyonu önüne geçmek için fenotip olarak uygun ABO, Rh (C, c, E, e) ve Kell uyumlu kan kullanılmalıdır. Splenektomi yapılan, gebelik sırasında veya daha önce minimal transfüzyon almış olan hastalarda alloimmunizasyon riski yüksektir. Bu nedenle, her transfüzyon öncesi antikor taraması yapılmalı ve genişletilmiş fenotip uyumlu kan kullanılmalıdır (102).

Transfüzyondan bağımsız talasemi hastalarında, α ve β -globin zincirlerinin üretimindeki dengesizlik, kemik iliğinde etkisiz eritropoez ve periferik dolaşımda hemolize bağlı anemi ve artmış demir yüküne neden olur. Transfüzyon, etkisiz eritropoezi baskılayabileceği için, transfüzyondan bağımsız talasemi hastaları transfüzyondan bağımsız olsalar bile, eritrosit transfüzyonunun bu duruma bağlı birçok komplikasyonu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu hasta grubunda kan transfüzyonu bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (102-103).

2.1.8.2. Demir şelasyon tedavisi

Talasemili hastaların yaşam süresini en çok etkileyen klinik durumlar, dokularda biriken demir nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlardır. Talasemi majör hastalarında demir birikimi transfüzyonlardan kaynaklanırken, talasemi intermedia hastalarında artan gastrointestinal demir alımı nedeniyle oluşur. Talasemi minör hastalarında ise demir birikimi genellikle beklenmez; ancak, ferritin ölçümü yapılmadan demir eksikliği teşhisi konulup gereksiz tedavi uygulanabilir. Çoğu talasemi majörlü çocuk için şelatör tedavisi 2-4 yaşlarında başlatılır (38).

Demir, vücutta kritik öneme sahiptir; ancak aşırı demir, oksijen radikallerinin oluşumuna ve doku hasarına yol açar. Kardiyak ve karaciğer demir birikimi, lipit peroksidasyonu nedeniyle en ölümcül hasarlara neden olur. Ferritin düzeyinin düzenli takibi bu yüzden önemlidir. Bu iki organdaki demir birikimi, özel MR teknikleriyle belirlenebilir. Ayrıca, endokrin komplikasyonlar da hastaların hayat kalitesi ve sağkalımı önemli ölçüde etkiler (38). Şelasyon tedavisinin amacı, vücutta demir birikiminin önüne geçmek, var olan demir birikimini azaltmak ve böylece aşırı demir birikimine bağlı komplikasyonları engellemektir (8). Demir şelasyon tedavisine başlanması için bazı şartlar önerilmektedir (104-105):

1. Serum ferritin seviyesinin 1000 ng/mL'yi aşması.
2. Toplam 20-25 ünite eritrosit replasmanı yapıldıktan sonra.
3. Kardiyak ve karaciğer demir yükünün 3 mg'ı aşması (dokunun her 1 gram kuru ağırlığına oranla).

Beta talasemi major hastaların demir birikimini özel yöntemler ile izlenmesi ve buna göre tedavi hedefleri planlaması önerilmektedir.

1. **Serum ferritin düzeyi:** Vücutta demir depolarını dolaylı bir şekilde gösteren en ekonomik ve basit yöntemdir. En az üç ayda bir kontrol edilmesi ve seviyesinin 500-1000 ng/ml düzeyinde tutulması tavsiye edilir. Ferritin, inflamatuvar durumlardan etkilenmesinden dolayı bir akut faz reaktanı olarak kabul görülür. Bu nedenle, diğer yöntemlerin kullanılamadığı durumlarda veya onlara paralel olarak kullanılması tavsiye edilir.

2. **Karaciğer Biyopsisi:** Vücut demir depolarını belirlemede altın standarttır. Karaciğer demir düzeyinin 3-5 mg Fe/g kuru karaciğer ağırlığında kalması hedeflenir. Ancak, invaziv bir işlem olduğundan pratikte yaygın olarak önerilmez ve genellikle transplant öncesi hastalarda uygulanır.
3. **Superconducting Quantum Interference Device (SQUID):** Demir yoğunluğunu karaciğerde doğrudan ölçen başarılı, non-invaziv bir tekniktir, ancak pahalı ve uygulanması zordur.
4. **Karaciğer MRI-R2:** Karaciğer demir birikimini dolaylı olarak ölçen etkili bir yöntemdir. İnvaziv olmayan bu yöntem, birçok merkezde yapılabilir ve yılda bir kez veya tedavi değişikliklerinde önerilir. Ancak, karaciğer MRI-R2 ve kardiyak T2 ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı unutulmamalıdır.
5. **Kardiyak MRI (T2*):** Kalpte demir birikimini göstermek için duyarlı bir yöntemdir. Uygulanabilen yerlerde, 10 yaşın üstündeki hastalarda ölçümlere başlanmalı ve değerin şelatör ajanlar ile >20 ms'nin üzerinde tutulması hedeflenmelidir. Düzeyi >20 ms ise her iki yılda bir, 10-20 ms arasında ise yılda bir, <10 ms ise altı ayda bir, kardiyak fonksiyonlarında bozulma yaşayan hastalarda her üç ayda bir kontrolün yapılması gerekmektedir.

Demir şelasyon tedavisinde uygun endikasyonda etkin olarak önerilen ilaçtan önerilmektedir (106) (Tablo 4):

- Desferoksamin (DFO) (SC, IV)
- Deferipron (DFP) (oral)
- Deferasiroks (DFX) (oral)

Tablo 4. Demir şelatörlerinin özellikleri.

	DFO	DFP	DFX	DFX
Şelatör: demir kompleksi	Hekzadentate (1:1)	Bidentate (3:1)	Tridentate (2:1)	Tridentate (2:1)
Doz	25–60 mg/kg/ gün	75-100 mg/kg/ gün	20–40 mg/kg/gün	14–28 mg/kg/gün
Yaş	>2yaş	yaş >2 yaş (6 yaş altında deneyim sınırlı)	>2yaş	
Uygulama	PE (SK,IV) 8–12 saat , 5 -7g/ hafta	Oral (tabletsüsp.) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda	Oral film kaplı tablet veya granüller
Yarılanma ömrü	20–30 dk	3–4 saat	8–16 saat	
Atılım	İdrar-Dışkı	İdrar	Dışkı	
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel	
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük	
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direkt bilirubin ve hemogram tayini	

İlaç tedavi tercihleri ülke ve merkezlerin klinik deneyimine bağlı olarak değişir ve hastaların komorbiditeleri, yaşı ve yan etkiler göz önüne alınır. İlk geliştirilen ilaç DFO'dur ve diğer ilaçların etkinliği bu ilaçla kıyaslanır. DFX, DFO'ya göre daha etkilidir, ancak yoğun tedavide kombinasyon gerekebilir. DFO, özellikle kardiyak demir birikiminde tekli kullanımda veya kombinasyon şeklinde kullanımda diğer ajanlara göre belirgin üstünlük sağlar. Gelişmiş ülkelerde kullanım kolaylığı nedeniyle ilk tercih DFX'tır. DFP, karaciğer demir birikimi konusunda yetersiz olduğundan ve sadece idrarla atıldığından ilk tercih değildir. DFP şu durumlarda kullanılır: DFX etkili değilse ve DFO tedavisi kabul edilmiyorsa, Kardiyak MR ciddi demir birikimi gösteriyorsa ($T2^* < 10$ ms) (107).

Şelasyon tedavisinde hedeflenen kriterler şunlardır (38):

- Serum ferritin seviyesini < 1000 mcg/L'nin altında tutmak.
- Karaciğer demirini < 7 mg Fe/g kuru ağırlıkta tutmak.
- Kardiyak $T2^*$ MRI değerini > 20 milisaniye olarak korumak.

Şelasyon tedavisinin yoğun olarak uygulandığı durumlar bildirilmiştir (38).

- Karaciğer demiri 15 mg Fe/g'ın üzerine çıkarsa.
- Serum ferritin > 2500 mcg/L olursa.
- Kardiyak $T2^*$ MRI < 15 milisaniye olursa.
- Demir birikimine bağlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş veya aritmi gelişirse (bu durumda DFP tedavisi önerilir).

Şelatör toksisitesinden kaçınmak için serum ferritin düzeyleri izlenmelidir. Serum ferritin düzeyleri kademeli olarak $500-1000$ ng/ml altına düştüğünde, şelasyon sıklığını değiştirmeden DFO dozunun azaltılması önerilmektedir. Her muayenede hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Ferritin seviyesi 500 mcg/L'nin altına veya karaciğer demir düzeyi 3 mg/g kuru ağırlık altına düştüğünde tedaviye ara verilmelidir (8, 38). Demir şelatörlerinin çeşitli yan etkileri vardır:

İşitme: DFX ve DFO gibi ajanların kullanımı öncesi normal işitme muayenesine yönlendirilmelidir. İşitme muayenesi altı ayda bir, işitme testi ise yılda bir yapılmalıdır. İşitme kaybı veya çınlama erken fark edilirse geri dönüşlü olabilir (108). Şelatör tedavisi ve artan demir yükü işitme kayıplarına neden olmaktadır. Şelasyon tedavisine başlanmadan önce ve sonrasında yılda bir kez odyometri yapılması önerilir. Sensörinöral işitme kayıpları ilaç kullanımlarının başlangıç döneminde tespit edilirse geri döndürülebilir. Oküler veya işitsel toksisite ortaya çıktığında, semptomlar düzelene kadar DFO tedavisi kesilmelidir. Üç ay sonraki kontrolde durumun stabil veya iyileşmiş olduğu görülürse, DFO daha düşük dozlarda ve işitme-görme fonksiyonları yakından izlenerek tekrar başlanabilir (109).

Görme: DFX ve DFO tedavisi alanlarda görme kaybı, özellikle yüksek dozlarda görülebilir. Erişkinlerde ise yılda bir, Çocuklarda altı ayda bir görme muayenesi önerilir. Görme kalitesinde kayıp yaşayan hastalar uyarılmalıdır (38).

Böbrek fonksiyonları: DFX ve DFO tedavisinde kreatinin, BUN ve protein seviyeleri üç ayda bir kontrol edilmelidir. Kreatinin seviyesinin normalin iki katına çıkması durumunda ilaç kesilmeli, %50 artış durumunda ara verilmeli ve %33-50 artış durumunda dozun azaltılması gereklidir. Tedaviye ara verilmesi, idrar protein/kreatinin oranının 0.6 mg/mg'ın üzerine çıkması durumunda önerilir (38).

Büyüme: DFO tedavisinde boy ve kilo artış hızı düzenli olarak izlenmelidir. Omurga harabiyetlerini erken dönemde tespit etmek için oturma boyunun toplam boya oranı faydalıdır (38).

Karaciğer fonksiyon testleri: DFX, DFO ve DFP tedavisinde ALT seviyeleri altı ayda bir kontrol edilmelidir. ALT seviyesi normalin 5 katından fazla ise şelatör tedavisine ara verilmelidir (38).

Artropati: DFP tedavisinde artropati gelişmesi durumunda ilaca ara verilmeli ve iyileşince düşük dozda devam edilmelidir (38).

Çinko seviyesi: DFP alan ve büyüme geriliği olan diyabetik hastalarda çinko seviyeleri 3-6 ayda bir ölçülmelidir (38).

Hematolojik izlem: DFP ve DFX tedavisinde ilk aylarda haftalık hemogram yapılmalıdır. Nötrofil sayısı 1500'ün altına inerse ilaç kullanımına ara verilmelidir. Ateşli hastalarda nötropeni açısından hemogram kontrol edilmelidir. DFX alan hastalarda beklenenden daha fazla anemi ve trombositopeni ortaya çıkabilir. Trombosit değeri 50 binin altına düşen hastalarda DFX uygun değildir (38).

Enfeksiyon riski: DFO kullanan hastalarda *Vibrio vulnificus*, *Yersinia* ve mukormikozis enfeksiyonu oluşma riski artar. Bu enfeksiyonlar, ilacın kanda siderefor oluşturması ve bu organizmaların demiri çoğalmak için kullanabilmesinden kaynaklanır. Oral şelatörlerde bu yan etki gözlenmez (38).

2.1.8.3. Splenektomi

Talasemi hastalarında uygun endikasyonlarda splenektomi uygulanması önerilmektedir (24).

- Hipersplenizmin neden olduğu diğer sitopeniler (lökopeni, trombositopeni)
- Talasemiye sebebiyle oluşan ciddi anemi (demir eksikliğine bağlı veya talasemi dışı nedenlere bağlı olmayan kalıcı semptomatik anemi)
- Belirti gösteren splenomegali (karın ağrısı, erken doyumluk hissi gibi)
- Transfüzyon ihtiyacında belirgin artış (örneğin, bir yılın sonunda iki kat artış) (250ml/kg/yıl)
- Splenik ven trombozu veya splenik enfarktüs
- Büyüme geriliği

Erken çocukluk döneminde çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle bu işlem önerilmez. Splenektomi beş yaşından sonra yapılması önerilmektedir. Splenektomiden önce 3-6 hafta içinde meningokok, hemofilus influenza ve pnömokok aşıları uygulanmalı; işlem sonrasında ise oral veya parenteral penisilin profilaksisi devam ettirilmelidir (8).

2.1.8.4. Komplikasyonları izlem

Beta talasemi major hastalarında düzenli olarak komplikasyonların izlemi önerilmektedir (8).

Tablo 5. Talasemi komplikasyon izlemi.

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gereğinde
Kan grubu (alt gruplar), Karaciğer testleri, HIV, Mutasyon analizi, HBV aşısı, Hepatit belirleyicileri	Sistemik muayene, Tam kan sayımı, Karaciğer testleri (yüksekse)	Ağırlık, Boy, Kan glukozu, Böbrek, Karaciğer testleri Ferritin	Kardiak: EKO, EKG, Tele (gerekirse)	Endokrin: TSH (>10y), sT4, OGTT (>10y) Kemik dansitesi ve kemik yaş (>10y), Puberte değerlendirmesi (>10y), LH, FSH, Testesteron, Östrodiol, (gerekirse) Kardiyak: EKG, Holter EKG, Tele EKO (gerekirse) Kardiyak T2*MRI (>10y) Hepatik: Hepatit virus taraması, PZ, Aptz, Karaciğer MRIR2 Göz muayenesi Diş muayenesi İşitme testi	Karaciğer biyopsisi

2.1.8.5. Kök hücre transplantasyonu (KHT)

Tek küratif tedavi yöntemidir. Tüm beta talasemi majör hastalarının tanıdan sonra sağlıklı kardeşi var ise doku grupları- İnsan lökosit antijen (HLA)- araştırılmalı ve donör olma olasılığı değerlendirilmelidir. Kemik iliği, göbek kordon kanı, periferik kandan KHT yapılır. Halen en sık uygulanan yöntem, HLA-uygun kardeşten alınan KHT'dir. HLA uyumlu kardeş donör bulma olasılığı yaklaşık %25'tir. Beta talasemi majör, kök hücre nakli (KHT) ile kesin olarak tedavi edilebilir. En iyi sonuçlar, hastalığın henüz organ hasarına yol açmadığı erken dönemlerinde, yani talasemi ve geleneksel tedavilerin zarar vermediği durumlarda elde edilir. Bu sebeple, HLA uyumlu kardeş donöre sahip olan beta talasemi majör hastalarında kök hücre nakli, mümkün olan en erken zamanda gerçekleştirilmelidir (8).

2.2. İşitme Fonksiyonu ve Değerlendirilmesi

2.2.1. Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi

İşitme, ses dalgalarının mekanik enerjiden nörolojik sinyallere dönüştürülmesi sürecidir. Bu süreç, dış kulaktan başlayıp beyin korteksine kadar devam eden karmaşık bir yol izler. İşitme fizyolojisinin anlaşılması, kulak anatomisinin ve işitme yolunun detaylı bir şekilde incelenmesini gerektirir. Sesin şiddeti desibel (dB) birimiyle ölçülür. Frekansı ise Hertz (Hz) birimi ile ifade edilir. İnsan kulağı 20 Hz ile 20000 Hz aralığındaki ses frekanslarını duyabilir (110).

Dış kulak, iki ana bölümden oluşur: auricula (kulak kepçesi) ve meatus acusticus externus (dış kulak yolu). Auricula, ses dalgalarını toplar ve meatus acusticus externus boyunca membrana tympani'ye (kulak zarı) iletir. Kulak zarı, gelen ses dalgalarıyla titreşerek bu titreşimleri orta kulağa aktarır.

Orta kulak, tympanum (kulak zarı boşluğu) içinde bulunan ossiküler zincir (kemikçik zinciri) ve östaki tüpü (tuba auditiva) gibi yapılardan oluşur. Ossiküler zincir, üç kemikçikten oluşur: malleus (çekiç), incus (örs) ve stapes (üzengi). Membrana tympani'nin titreşimleri, malleus aracılığıyla incus ve stapes'e iletilir. Stapes'in tabanı, fenestra ovalis (oval pencere) ile iç kulakla bağlantı kurar ve bu titreşimleri iç kulağa iletir. Tuba auditiva, orta kulak bölgesi ile nazofarenks bölgesi arasında bir kanal oluşturur ve orta kulak basıncının dengelenmesine yardımcı olur.

İç kulak, labirent olarak adlandırılan karmaşık bir yapıya sahiptir ve işitme ile denge organlarını içerir. İşitme ile ilgili kısmı, koklea adı verilen spiral şeklinde bir tüpten oluşur. Koklea, perilymf ve endolymf adlı sıvılarla doludur. Stapes'in oval pencereye yaptığı basınç, bu sıvılarda dalgalanmalara neden olur. Bu dalgalanmalar, baziler membranı hareket ettirir ve Corti organındaki tüy hücrelerini uyarır. Tüy hücrelerinin stereosilioları, mekanik enerjiyi elektriksel potansiyellere dönüştürür.

Kokleadaki tüy hücrelerinden üretilen elektriksel sinyaller, n. cochlearis (işitme siniri) aracılığıyla beyin sapına iletilir. Beyin sapında, bu sinyaller öncelikle nuclei cochleares (koklear çekirdekler) tarafından işlenir. Ardından, superior olivary complex (üst olivary kompleks) ve lateral lemniscus yoluyla inferior colliculus (alt dörtgen çıkıntı) ve medial geniculate body (medial genikülat cisim) üzerinden primer işitme korteksine (temporal lob) ulaşır. Temporal lobdaki işitme korteksi, sesin frekansını, şiddetini ve yönünü analiz eder (111-112).

2.2.2. İşitme kaybının sınıflandırılması

İşitme kaybı beş farklı grupta sınıflandırılabilir (113-114):

İletim tipi işitme kaybı (İTİK); dış kulak ve orta kulak fonksiyonlarındaki bozulmalar sonucunda meydana gelir ve genellikle cerrahi ya da medikal yöntemlerle tedavi edilebilir. Bu işitme kaybı türü, kemik yolu işitme eşikleri normal sınırlar içerisindeyken, hava yolu işitme eşikleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasında 5 dB'den fazla fark olduğunda teşhis edilir. Kulak kepçesi anormallikleri, yabancı cisimler, östaki tüpü disfonksiyonu, karsinomlar, buşon, stenoz, dış kulak iltihabı ve orta kulak patolojileri iletim tipi işitme kaybına neden olabilir.

Sensörinöral işitme kaybı (SNİK); iç kulak bölgesinden santral işitme merkezi boyunca olan yolda ortaya çıkan patolojiler sonucunda ortaya çıkan işitme kaybıdır. Bu durumda işitme eşikleri normal sınırların altındadır ve kemik ile hava yolu eşikleri arasında fark bulunmaz. Yalnızca koklear bir patoloji varsa sensöryal, 8. kraniyal sinir etkilenmişse nöral, her ikisi de etkilenmişse SNİK olarak adlandırılır. SNİK'in en yaygın nedenleri arasında viral enfeksiyonlar, presbiakuzi, akustik travma, işitsel senkronizasyon bozukluğu, Meniere sendromu, demir şelatörleri gibi ototoksik ilaçlar, kafa travması ve akustik nörinom bulunur.

Mikst tip işitme kaybı; aynı taraf kulakta hem iletim hem de sensörinöral tipi patolojilerin eşzamanlı olarak bulunduğu bir durumdur. Hava-kemik iletimi arasında fark bulunur ancak kemik yolu iletim eşikleri de normal seviyenin altındadır. Marfan sendromu, Otoskleroz, Pendred sendromu, Alport sendromu, Waardenburg sendromu, Usher sendromu, Refsum hastalığı, Trizomi 13 ve kronik otitis media mikst tip işitme kaybının yaygın nedenlerindendir.

Fonksiyonel işitme kaybı; organik bir nedeni olmayan, kişinin emosyonel veya sekonder kazanç elde etme amacıyla bireyin gerçekte işitme kaybı olmadığı halde işitme kaybı varmış gibi davranması durumudur. Bu durumda, işitme ile ilgili tüm yapılar normal çalışır.

Santral işitme kaybı; koklear çekirdekler ve işitsel korteks arasındaki iletimde çeşitli nedenlerle merkezi sinir sisteminin etkilenmesi sonucu oluşur. Bu durumda, odyometrik testlerin yanı sıra santral işitsel işlemenin de test edilmesi gerekir. Dış ve orta kulak, sesi alarak iç kulağa iletir; iç kulak ise bu sesleri beyne iletir. Ancak, işitme merkezine ulaşan ses sinyallerinin işlenmesinde sorun yaşanır. Bu durum, seslerin algılanması ve anlaşılmasında problemlere yol açar.

İşitme eşiği değerlendirilirken Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri esas alınır.

- 0-19 dB: Normal düzey işitme
- 20-34 dB: Hafif düzeyde işitme kaybı
- 35-49 dB: Orta düzeyde işitme kaybı
- 50-64 dB: Orta-ileri düzeyde işitme kaybı
- 65-79 dB: İleri düzeyde işitme kaybı
- 80-94 dB: Çok ileri düzeyde işitme kaybı (115).

2.2.3. İşitme değerlendirme yöntemleri

Talasemi hastalarında işitme fonksiyonunu değerlendirmek için, odyometri, timpanometri ve otoakustik emisyon (OAE) testleri kullanılmaktadır.

2.2.3.1. Odyometri

İşitme kaybının derecesi, odyometrik testlerle belirlenir ve güvenilir bir test için hasta ile uyum sağlanmalıdır. Saf ses odyometrisinde (PTA), 0 dB ile 20 dB aralığı işitme "normal" kabul edilir. 20 dB'den fazla olan işitme kayıpları, sadece dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulağı etkileyen hastalıklarda "iletim tipi", iç kulak ve işitme sinirini etkileyen hastalıklarda "sensörinöral", her iki sistemi birlikte etkileyen durumlarda ise "mikst" tip işitme kaybı olarak sınıflandırılır (111).

2.2.3.2. Timpanometri

Kulak zarı kompliansını (hareketliliğini) değerlendirmek için dış kulak yolundaki basınç değişiklikleri kullanılır. Orta kulakta sıvı birikimi, kemikçiklerin sabitlenmesi, skleroz ve kulak zarına ait sorunlar gibi durumlarda bu değişiklikler görülebilir. Timpanometri sırasında, dış kulak yoluna 226 Hz frekansında ve belirli bir ses şiddetinde ses verilir. Bu işlem, basınç seviyesinin +200 daPa'dan başlayıp giderek azalması ile gerçekleştirilir. Sistemin başlangıçtaki düşük olan kompliansı zamanla artar, ardından -200 daPa seviyesine doğru tekrar düşüş gösterir. Sabit frekans ve şiddetteki sesin, dış kulak yolundan yansıyan miktarı ise bir ses basınç ölçer tarafından kaydedilir (111).

2.2.3.3. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyon testleri, iç kulaktaki dış tüy hücrelerinin işlevini değerlendiren objektif bir işitme testidir. İşitme kaybının tanısında önemli bir rol oynar ve özellikle yenidoğan işitme taramalarında sıkça kullanılır (115). OAE testleri, iç kulak fonksiyonlarını değerlendirmenin yanı sıra koklear işlevin bozulmasını erken tespit etmekte de kullanılır. Yenidoğanlar ve yetişkinlerde işitme kaybının erken tanısında güvenilir ve non-invaziv bir yöntemdir. Ayrıca, işitme cihazı ve koklear implant kullanıcılarının takibinde ve işitme rehabilitasyonu sürecinde de önemli bir rol oynar (116).

OAE test sonuçları, emisyonların varlığı veya yokluğuna göre değerlendirilir. Normal işitme fonksiyonuna sahip bireylerde OAE'ler genellikle mevcutken, işitme kaybı olan bireylerde bu emisyonlar genellikle tespit edilmez. Özellikle 30 dB üzerindeki işitme kayıplarında OAE'ler kaybolur. Ancak, OAE testleri tek başına işitme kaybının derecesini ve türünü belirlemek için yeterli değildir; diğer işitme testleri ile birlikte değerlendirilmelidir (117).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yeri ve Tipi

Çalışmamız, 01.02.2023- 01.02.2025 tarihleri aralığında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğine başvuran Talasemi Majör tanısı ile takipli hastalar ile yapıldı.

Çalışmamıza, 2-18 yaşında olan, üniversitemiz çocuk hematoloji polikliniğinde düzenli takip edilen, transfüzyon tedavisi alan, Talasemi Majör tanılı, takiplerinde Odyometri, Otoakustik Emisyon ve Timpanometri testleri yapılan, takiplerinde demir şelatör tedavisi alan veya demir şelatör tedavisi alırken takiplerinde ara verilen hastalar dahil edilmiştir. 2 yaşın altında olan, dış merkez takip ve tedavisi yapılan, işitme kaybı tedavisi gören, kulak zarı perfore olan, otit tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2023 tarihli ve 129 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Çalışmanın Evreni

Çalışmamızın evrenini, Talasemi Majör tanılı polikliniğimizde takip ve tedavisi yapılan 4-18 yaş aralığında olan 30 hasta oluşturmaktadır. Bu hastaların 01.02.2023- 01.02.2025 tarihleri arasında takipleri yapılarak veriler elde edilmiştir.

3.3. Çalışmamızın Yapılma Planı

Çalışmamızda polikliniğimizde takipli, düzenli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alan 30 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş, cinsiyet, aldıkları demir şelasyon tedavileri, transfüzyon öyküleri ve ferritin düzeyleri hastanemiz Hasta Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinde kayıtlı kullanıcı adı ve şifre ile ulaşılarak epikrizleri üzerinden ulaşılmıştır. Hastaların son takiplerindeki veriler üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Hastaların takiplerinde yıllık odyometri, timpanometri ve OAE testleri planlanmıştır. Hastalara birer yıl arayla takiplerinde iki defa test uygulanmıştır. Hastaların saf ses odyometri uygulamalarında; hastaların her iki kulak hava ve kemik iletim yolu ortalama db ve işitme tarama sonuçları değerlendirilmiştir. Timpanometri uygulamalarında; hastaların her iki kulak timpanogram grafiklerine göre sonuç tiplendirilmesi yapılmıştır. Hastalara OAE alt tiplerinden olan Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAE) uygulanmıştır. OAE uygulamalarında; hastaların iç kulak koklea dış tüy hücrelerinin verdikleri yanıt olumlu ise ‘Geçti’ şeklinde, yanıtızsız ise ‘Kaldı’ şeklinde yorumlanmıştır ve hastalara verilen uyarının 1,2,3 ve 4 KHz frekansına verdikleri db yanıtı (response) değerlendirilmiştir.

3.3.1. Saf ses odyometri

Ölçümler, AC40 Tip 1 Audiometer cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu işlemler, standartlara uygun sessiz odalarda yapılmıştır. Hava yolu işitme eşiklerini belirlemek amacıyla 250 ila 6000 Hz frekans aralığını kapsayan özel kulaklıklar kullanılmıştır. Kemik yolu işitme eşiklerini değerlendirmek için ise 500 ila 4000 Hz frekans aralığında çalışan bir kemik vibratörü tercih edilmiştir. Her kulak için 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarında hava ve kemik yolu işitme eşikleri ölçülmüş ve bu değerlerin ortalaması alınarak saf ses ortalamaları hesaplanmıştır. Saf ses ortalamalarının 0 ile 20 dB arasında olması normal kabul edilmiştir (111).

3.3.2. Timpanometri

Elektroakustik impedansmetre cihazı kullanılarak orta kulak basıncı, timpanik membranın hareketliliği, akustik reflekslerin varlığı veya yokluğu, östaki tüpü disfonksiyonu, orta kulak kemikçiklerinin bütünlüğü ve akustik refleks aktivasyon eşiği ölçülebilir. Çalışmamızda GSI Tymptar Pro marka (Üretim tarihi: 07.07.2022) cihaz kullanılmıştır. Prob aracılığıyla +200 mm H₂O’dan -400 mm H₂O’ya kadar değişen basınçlar uygulanır ve bu sırada 226 Hz frekansında ses verilir. Kulak zarında meydana gelen titreşimlerin amplitüdü, yani kulak zarının kompliyansı ölçülür ve elde edilen değerler timpanogram grafiği şeklinde değerlendirilir (118). Timpanogram eğrisinin değerlendirilmesi ile hastalar 3 sınıfta değerlendirilmiştir.

Tip A timpanogram, orta kulak fonksiyonlarının normal olduğunu belirtir. Komplians değeri 0,39 ml ile 1,60 ml arasında olup, tepe basıncı -100 ile +50 daPa aralığında değişiklik gösterir (119).

Tip B timpanogram, sabit komplians (düz timpanogram) gösterir ve yatay düz bir çizgi şeklindedir. Bu durum, timpan zar perforasyonu, efüzyonlu otit, serümen varlığı veya prob ucunun dış kulak yolu duvarına temas ettiğini gösterir (119). Bu tipteki hastalar işitme fonksiyonun değerlendirilmesi yapılamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

Tip C timpanogram, normale yakın komplians göstermesine rağmen, belirgin bir negatif basınca sahiptir. Timpanogram tepe basıncı -100 daPa'dan daha küçüktür ve genellikle östaki disfonksiyonu olan hastalarda görülür. (119)

3.3.3. Otoakustik emisyon

Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAE), Echoport V2. 001G ILO 288 USB Interface (Otodynamics Şirketi Klinik OAE, Hatfield, Birleşik Krallık) marka koklear emisyon analizörü kullanılarak kayıt altına alınmıştır. Kayıtlar, hastanın hareketsiz bir şekilde durduğu ve olağan solunum yaptığı sırada alınmıştır. Mikrofon ve ses kaynağının bulunduğu plastik tüp adaptör, dış kulak yoluna uygun bir şekilde yerleştirilmiştir. Her ölçümde 260 adet doğrusal olmayan klik uyarısı kullanılmıştır. Alınan cevaplar, "Quickscreen mode"unda, 80 basınç desibel (dB SPL) klik stimulus ile kaydedilmiştir. TEOAE yanıtlarının frekans spektrumu 1,0 ila 4,0 kHz arasında (1,0; 2,0; 3,0 ve 4,0 kHz) kaydedilmiştir. Bu yanıtlar, amplitüd (dB), ortalama uyarı seviyesi (dB SPL) ve stabilite ölçümleriyle birlikte değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

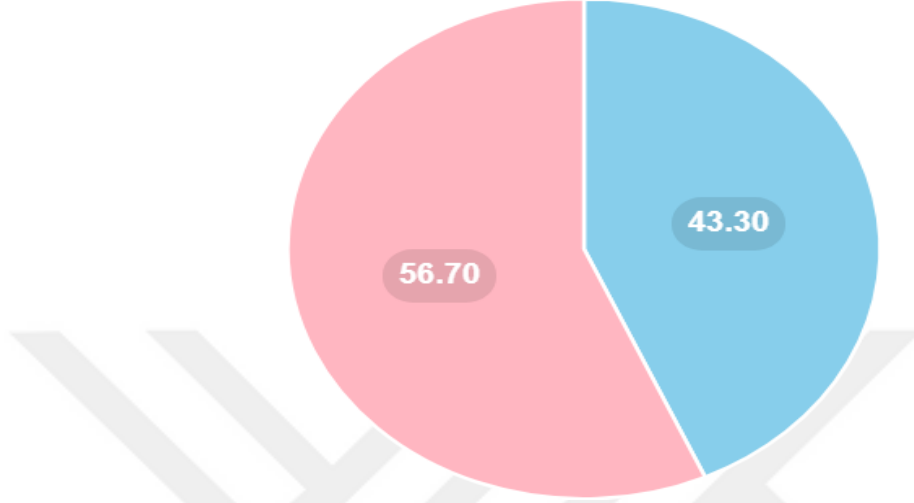
Bu çalışmada, analizler SPSS for Windows 27.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Numerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve numerik verilerin normal dağılmadığı tespit edilmiştir.

Bağımsız değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed-Rank Testi uygulanmıştır. Numerik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Spearman rho korelasyon analizi yapılmıştır. Hipotezler çift yönlü olarak test edilmiş ve %95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza talasemi major tanılı ve aktif eritrosit transfüzyonu alan 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %43,3'ü erkek idi (Şekil 3). Hastaların yaş ortalaması (yıl) $10,40 \pm 4,14$ (min:4- maks:18) idi.



Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı.

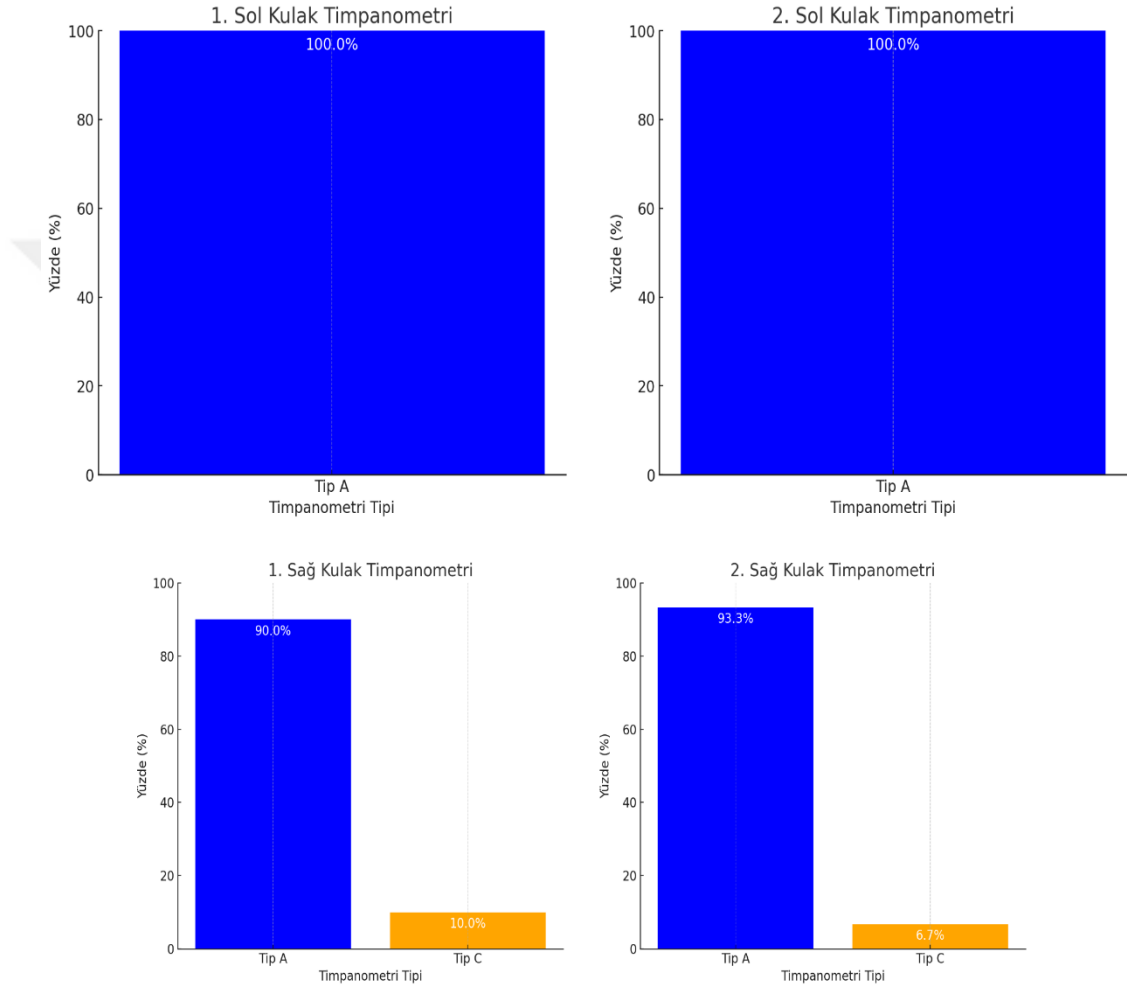
Hastaların son yapılan takibinde; 27'si DFX, 1'i DFX VE DFP kombinasyonun kullanmakta ve iki hasta ise herhangi bir demir şelatörü kullanmamakta idi. Son takiplerinde demir şelasyonu almayan iki hastanın takibinde demir şelasyon tedavisinin kesildiği gözlemlenmiştir. Hastaların DFX doz ortalaması (mg) $701,60 \pm 293,55$ (min:250- maks:1500) idi. DFP dozu ise 3000 mg idi. Hastaların ferritin düzeylerinin ortalaması $1581,4 \pm 1222,5$ (min:325- maks:5003) idi.

Hastalara yıllık kontrollerinde saf ses odyometrisi uygulanmıştır. Yapılan ilk sol taraf işitme taramasında hastaların 29'unun işitmesi normal bir hastanın ise SNİK mevcut idi. İlk sağ taraf işitme taramasında hastaların 27'sinin işitmesi normal, iki hastanın İTİK ve bir hastanın SNİK mevcut idi. Yapılan 2.sol işitme taramasında hastaların 30'u da işitme normal olarak değerlendirildi. 2.sağ işitme taramasında hastaların 27'sinin işitmesi normal, iki hastanın İTİK ve bir hastanın ise SNİK mevcut idi. Hastaların demir şelasyon tedavisi, ferritin düzeyleri ve işitme taramaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışmamızda 12 numaralı hastada splenektomi yapıldığı, aktif eritrosit transfüzyon aldığı belirlenmiştir. Hastanın kalp MR ve karaciğer MR görüntülemelerinde orta düzeyde demir birikimi olmasından dolayı 810 mg DFX tedavisi ile beraber 3000 mg DFP kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Hastanın aktif takibi devam etmekte olup işitme taramaları normal olarak değerlendirildi.

Tablo 6. Hastaların demir şelasyon tedavisi, ferritin düzeyleri ve işitme taramaları

Hasta no.	İlaç	Doz (mg)	Ferritin (ng/ml)	1.sol odyometri	2.sol odyometri	1.sağ odyometri	2.sağ odyometri
1	DFX	875	785	Normal	Normal	SNİK	SNİK
2	DFX	1080	2061	Normal	Normal	Normal	Normal
3	DFX	360	1898	Normal	Normal	İTİK	İTİK
4	YOK	.	1026	Normal	Normal	Normal	Normal
5	DFX	900	2315	Normal	Normal	Normal	Normal
6	DFX	250	1608	Normal	Normal	İTİK	İTİK
7	DFX	500	325	Normal	Normal	Normal	Normal
8	DFX	540	1862	Normal	Normal	Normal	Normal
9	DFX	375	513	Normal	Normal	Normal	Normal
10	DFX	540	760	Normal	Normal	Normal	Normal
11	DFX	750	1400	Normal	Normal	Normal	Normal
12	DFX+DFP	810(3000)	1850	Normal	Normal	Normal	Normal
13	DFX	875	4762	Normal	Normal	Normal	Normal
14	DFX	900	5003	Normal	Normal	Normal	Normal
15	DFX	1080	1887	Normal	Normal	Normal	Normal
16	DFX	540	3879	SNİK	Normal	Normal	Normal
17	DFX	750	1288	Normal	Normal	Normal	Normal
18	DFX	625	530,	Normal	Normal	Normal	Normal
19	DFX	500	440	Normal	Normal	Normal	Normal
20	DFX	250	743	Normal	Normal	Normal	Normal
21	DFX	725	1100	Normal	Normal	Normal	Normal
22	DFX	1500	2744	Normal	Normal	Normal	Normal
23	DFX	720	633	Normal	Normal	Normal	Normal
24	DFX	450	860	Normal	Normal	Normal	Normal
25	DFX	750	2735	Normal	Normal	Normal	Normal
26	DFX	500	1611	Normal	Normal	Normal	Normal
27	YOK	.	524	Normal	Normal	Normal	Normal
28	DFX	500	574	Normal	Normal	Normal	Normal
29	DFX	1250	1044	Normal	Normal	Normal	Normal
30	DFX	750	683	Normal	Normal	Normal	Normal

Hastalara yıllık takiplerinde timpanometri testi uygulanmıştır. Hastalara yapılan ilk sol timpanometri sonucu de 30 hastanın tamamında Tip A, sağ timpanometri de ise 27 hasta Tip A, üç hasta ise Tip C olarak değerlendirildi. Yapılan ikinci sol timpanometri sonucu de 30 hastanın tamamında Tip A, sağ timpanometri de ise 28 hasta Tip A, iki hasta ise Tip C olarak değerlendirildi. Hastaların timpanometri sonuçları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastaların timpanometri sonuçları.

Hastalara TEOAE uygulanmıştır. Hastaların kokleadaki dış tüylü hücrelerin titreşim yanıtları (geçti/ kaldı) değerlendirilmiştir. Yapılan ilk sol OAE testinde hastaların 29'u geçti ve biri kaldı, sağ OAE testinde hastaların 28'i geçti ve ikisi kaldı olarak değerlendirildi. Yapılan 2. sol OAE testinde hastaların 30'u geçti, sağ OAE testinde ise hastaların 28'i geçti ve ikisi kaldı olarak değerlendirildi (Tablo 7). Hastaların OAE sonucu oluşan 1, 2, 3, 4 Kilohertz (KHz) dalga boyundaki basınç desibel (db SPL) yanıtları hesaplanmıştır (Tablo 8). Hastaların sağ kulakta en düşük

yanıt 4 KHz bandında, en yüksek yanıt ise 2 KHz bandında idi. Sol kulakta ise en düşük yanıt 4 KHz bandında, en yüksek yanıt ise 2 KHz bandında idi.

Tablo 7. Hastaların OAE test sonuçları.

OAE	Geçti		Kaldı	
	n	%	n	%
1. sol kulak OAE	29	96,7	1	3,3
2. sol kulak OAE	30	100	0	0
1. sağ kulak OAE	28	93,3	2	6,7
2. sağ kulak OAE	28	93,3	2	6,7

Tablo 8. Hastaların OAE testinde verilen basınca yanıt desibel düzeyleri (db SPL).

	Ort. $\pm$ Std.	Minimum	Maximum
1.Sağ OAE 1 KHz	9,28 $\pm$ 6,83	0,0	22,0
1.Sağ OAE 2 KHz	12,65 $\pm$ 6,01	0,0	22,0
1.Sağ OAE 3 KHz	10,54 $\pm$ 5,78	0,0	25,0
1.Sağ OAE 4 KHz	8,25 $\pm$ 4,90	0,0	17,7
1.Sol OAE 1 KHz	11,79 $\pm$ 7,13	0,0	25,0
1.Sol OAE 2 KHz	13,09 $\pm$ 6,15	0,0	24,0
1.Sol OAE 3 KHz	9,94 $\pm$ 6,14	0,0	21,1
1.Sol OAE 4 KHz	8,20 $\pm$ 4,74	0,0	20,6

Çalışmamızda hastaların odyometride hava ve kemik iletim düzeylerine bakıldı. Hastaların ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yanıtları (db) karşılaştırıldı (Tablo 9). Hastaların sol hava iletim yolu ve sol kemik iletim yolu db düzeyleri karşılaştırıldığında ilk ve ikinci odyometri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,078$, $p=0,138$). Hastaların sağ hava iletim yolu ve sağ kemik iletim yolu db düzeyleri karşılaştırıldığında ilk ve ikinci odyometri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,111$, $p=0,712$).

Tablo 9. Hastaların ilk ve ikinci odyometrilerinin desibel düzeylerinin karşılaştırılması.

	Ort. $\pm$ Std.	Medyan	Minimum	Maximum	p*
1. Sol hava yolu	8,13 $\pm$ 3,54	7,5	3	20	0,078
2. Sol hava yolu	9,03 $\pm$ 2,88	10	4	15	
1. Sol kemik yolu	2,83 $\pm$ 2,97	2	0	15	0,138
2. Sol kemik yolu	3,43 $\pm$ 2,48	3	0	10	
1. Sağ hava yolu	12,36 $\pm$ 17,15	8	1	84	0,111
2. Sağ hava yolu	13,30 $\pm$ 14,97	10	3	81	
1. Sağ kemik yolu	5,36 $\pm$ 13,28	3	0	75	0,712
2. Sağ kemik yolu	5,76 $\pm$ 12,40	3	0	70	

Hastaların cinsiyetleri ile kullandıkları demir şelasyon tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 10). Hastaların cinsiyetleri ile demir şelasyon tedavileri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,844).

Tablo 10. Hastaların cinsiyetleri ile kullandıkları demir şelasyon tedavilerinin karşılaştırılması.

Cinsiyet/ İlaç	Erkek (n:13)		Kadın (n:17)		P
	n	%	n	%	
DFX	12	92,3	16	94,1	0,844
YOK	1	7,7	1	5,9	

Hastaların cinsiyetleri ile ilk odyometri, timpanometri ve OAE test sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 11). Hastaların cinsiyetleri ile ilk odyometri, timpanometri ve OAE test sonuçları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Hastaların cinsiyetleri ile ikinci odyometri, timpanometri ve OAE test sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 12). Hastaların cinsiyetleri ile ikinci odyometri, timpanometri ve OAE test sonuçları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 11. Hastaların ilk odyometri, timpanometri ve otoakustik emisyon test sonuçlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet		Erkek (n:13)		Kadın (n:17)		p
		n	%	n	%	
1. Sol kulak odyometri	Normal	12	92,3	17	100	0,433
	İTİK	0	0	0	0	
	SNİK	1	7,7	0	0	
1. Sağ kulak odyometri	Normal	11	84,6	16	94,1	0,492
	İTİK	1	7,7	1	5,9	
	SNİK	1	7,7	0	0	
1. Sol kulak timpanometri	Tip A	13	100	17	100	.
	Tip C	0	0	0	0	
1. Sağ kulak timpanometri	Tip A	12	92,3	15	88,2	0,713
	Tip C	1	7,7	2	11,8	
1.Sol OAE	Geçti	12	92,3	17	100	0,433
	Kaldı	1	7,7	0	0	
1.Sağ OAE	Geçti	11	84,6	17	100	0,179
	Kaldı	2	15,4	0	0	

Tablo 12. Hastaların ikinci odyometri, timpanometri ve otoakustik emisyon test sonuçlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet		Erkek (n:13)		Kadın (n:17)		p
		n	%	n	%	
2. Sol kulak odyometri	Normal	13	100	17	100	.
	İTİK	0	0	0	0	
	SNİK	0	0	0	0	
2. Sağ kulak odyometri	Normal	11	84,6	16	94,1	0,492
	İTİK	1	7,7	1	5,9	
	SNİK	1	7,7	0	0	
2. Sol kulak timpanometri	Tip A	13	100	17	100	.
	Tip C	0	0	0	0	
2. Sağ kulak timpanometri	Tip A	12	92,3	16	94,1	0,844
	Tip C	1	7,7	1	5,9	

2.Sol OAE	Geçti	13	100	17	100	
	Kaldı	0	0	0	0	
2.Sağ OAE	Geçti	11	84,6	17	100	0,179
	Kaldı	2	15,4	0	0	

Hastaların cinsiyetleri ile odyometride her iki kulağın hava ve kemik iletim yolları db düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 13). Hastaların cinsiyeti ile ilk bakılan odyometride sol hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,768$, $p=0,299$). Hastaların cinsiyeti ile ilk bakılan odyometride sağ hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,833$, $p=0,262$). Hastaların cinsiyeti ile ikinci bakılan odyometride sol hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,641$, $p=0,718$). Hastaların cinsiyeti ile ikinci bakılan odyometride sağ hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,579$, $p=0,526$).

Tablo 13. Hastaların cinsiyetleri ile odyometride her iki kulağın hava ve kemik iletim yolları desibel düzeyleri karşılaştırılması.

Cinsiyet		Ort. $\pm$ Std.	Medyan	Minimum	Maximum	p
1. Sol hava yolu	Erkek	8,62 $\pm$ 4,35	7	3	20	0,768
	Kadın	7,76 $\pm$ 2,88	8	4	14	
1. Sol kemik yolu	Erkek	3,69 $\pm$ 3,86	4	0	15	0,299
	Kadın	2,18 $\pm$ 1,94	2	0	6	
1. Sağ hava yolu	Erkek	17,46 $\pm$ 25,17	8	3	84	0,833
	Kadın	8,47 $\pm$ 4,57	8	1	21	
1. Sağ kemik yolu	Erkek	8,85 $\pm$ 19,98	4	0	75	0,262
	Kadın	2,71 $\pm$ 1,79	3	0	5	
2. Sol hava yolu	Erkek	8,62 $\pm$ 3,52	8	4	15	0,641
	Kadın	9,35 $\pm$ 2,34	10	4	12	
2. Sol kemik yolu	Erkek	3,62 $\pm$ 2,43	3	1	8	0,718
	Kadın	3,29 $\pm$ 2,59	3	0	10	
2. Sağ hava yolu	Erkek	17,54 $\pm$ 22,06	10	4	81	0,579
	Kadın	10,06 $\pm$ 3,94	10	3	20	
2. Sağ kemik yolu	Erkek	9,00 $\pm$ 18,56	3	1	70	0,526
	Kadın	3,29 $\pm$ 2,28	3	0	8	

Hastaların yaş, ferritin ve DFX dozları korelasyon analizi ile karşılaştırıldı (Tablo 14). Yaş ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,302$). Yaş ile DFX dozu arasında yüksek anlamlılık düzeyinde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,618$, $p<0,001$). Ferritin düzeyleri ile DFX dozu arasında yüksek anlamlılık düzeyinde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,489$, $p=0,008$). Hastaların yaş ve ferritin düzeyleri arttıkça DFX dozu da artmakta idi.

Tablo 14. Hastaların yaş, ferritin düzeyleri ve DFX dozlarının korelasyon analizi.

		Yaş	Ferritin	DFX dozu
Yaş	r	1		
	p	.		
Ferritin	r	0,302	1	
	p	0,105	.	
DFX dozu	r	0,618	0,489	1
	p	<0,001	0,008	.

r, korelasyon katsayısı

Hastaların yaşları ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 15). Hastaların yaşları ile ikinci yapılan odyometride sağ kulak kemik iletim yolu db düzeyleri ile anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,399$, $p=0,029$). Hastaların yaşları arttıkça ikinci odyometri sağ kemik iletim yolu db düzeyleri azalmaktadır.

Tablo 15. Hastaların yaşları ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu desibel düzeyleri arasında korelasyon analizi.

		Yaş
Yaş	r	1
	p	.
1. Sol hava yolu	r	-0,334
	p	0,072
1. Sol kemik yolu	r	-0,144
	p	0,448
1. Sağ hava yolu	r	-0,304
	p	0,103
1. Sağ kemik yolu	r	-0,348
	p	0,060
2. Sol hava yolu	r	-0,217
	p	0,250
2. Sol kemik yolu	r	-0,224
	p	0,234
2. Sağ hava yolu	r	-0,254
	p	0,176
2. Sağ kemik yolu	r	-0,399
	p	0,029

r, korelasyon katsayısı

Hastaların ferritin düzeyleri ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 16). Hastaların ferritin düzeyleri ilk ve ikinci odyometride bakılan hava ve kemik iletim yolları db düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16. Hastaların ferritin düzeyleri ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu desibel düzeyleri arasında korelasyon analizi.

		Ferritin
Ferritin	r	1
	p	.
1. Sol hava yolu	r	-0,183
	p	0,332
1. Sol kemik yolu	r	-0,182
	p	0,334
1. Sağ hava yolu	r	-0,076
	p	0,688
1. Sağ kemik yolu	r	-0,081
	p	0,671
2. Sol hava yolu	r	0,017
	p	0,930
2. Sol kemik yolu	r	0,080
	p	0,675
2. Sağ hava yolu	r	-0,062
	p	0,744
2. Sağ kemik yolu	r	-0,112
	p	0,556

r, korelasyon katsayısı

Hastaların DFX dozları ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu db düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 16). Hastaların yaşları ile ilk yapılan odyometride sağ kulak hava iletim yolu db düzeyleri ile yüksek anlamlılık düzeyinde negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,544$, $p=0,003$). Hastaların DFX dozları arttıkça ilk odyometri sol hava iletim yolu db düzeyleri azalmaktadır.

Tablo 17. Hastaların DFX dozları ile yapılan ilk ve ikinci odyometri hava ve kemik iletim yolu desibel düzeyleri arasında korelasyon analizi.

		DFX dozu
DFX dozu	r	1,000
	p	.
1. Sol hava yolu	r	-0,544
	p	0,003
1. Sol kemik yolu	r	-0,216
	p	0,270
1. Sağ hava yolu	r	-0,288
	p	0,138
1. Sağ kemik yolu	r	-0,130
	p	0,510
2. Sol hava yolu	r	-0,297
	p	0,125
2. Sol kemik yolu	r	-0,099
	p	0,616
2. Sağ hava yolu	r	-0,216
	p	0,269
2. Sağ kemik yolu	r	-0,177
	p	0,368

r, korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, talasemi majör tanılı ve aktif eritrosit transfüzyonu alan 30 hastanın işitme fonksiyonları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, demir şelasyon tedavisi ve işitme fonksiyonları detaylı olarak incelenmiştir. Çalışmamızda hastaların demir yükü, aldıkları demir şelasyon tedavisinin ve demografik özelliklerinin ototoksositeye etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Uygun transfüzyon programları, şelatör tedavileri ve komplikasyonların doğru yönetilmesi sayesinde, beta talasemi majör hastalığı, artık erken yaşta ölüme neden olan bir hastalık grubu olmaktan çıkmıştır. Ancak, yoğun transfüzyonlar sonrasında oluşan demir birikimi, birçok organda fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Bu sorunu önlemek için hastalara genellikle demir şelasyon tedavisine başlanmakta olup ve feritin yüküne göre tedavileri revize edilmektedir. Demir şelasyon tedavisinde ilk olarak geliştirilen parenteral uygulanan DFO yerini, oral olarak kullanılabilen DFX ve DFP'ye bıraktığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda hastaların 27'si DFX kullanmakta ve biri ise DFX, DFP kombinasyon tedavisi almakta idi. Hastaların ikisi ise çalışma dönemimiz dışında demir şelasyon tedavi aldıkları ancak çalışma uygulama esnasında ferritin yükü göz önüne (300 ng/ml nin altında) alınarak herhangi bir şelatör tedavi almamışlardır. Hastaların oral şelatör tedavilerine daha iyi bir hasta uyum sağladığı ve uzun süreli tedaviye devam etmeyi daha da kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Talasemi major hastalarıyla ilgili sıkça araştırma yapılmasına rağmen, bu araştırmaların heterojen ve gözlemsel yapıda olmaları, tanı kriterlerinin farklılık göstermesi ve sağlıklı kontrol gruplarını içermemeleri gibi nedenlerle, işitme kaybının türü, patofizyolojisi, seyri ve sıklığı hakkında hâlâ belirlenemeyen birçok parametre vardır. Klinik uygulamalarda işitme kaybını tespit etmede altın standart yöntem saf ses odyometrisi olarak kabul edilmektedir (120). Çalışmamızda hastaların işitme fonksiyonlarını değerlendirmek için saf ses odyometrisine ek olarak timpanometri ve TEOAE kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastaların bir yıl arayla bakılan odyometri sonuçlarını değerlendirdiğimizde hastaların sol kulak odyometri takiplerinin normal olduğu, sağ kulakta ise bir erkek biri kadın olmak üzere iki hastada İTİK ve bir erkek hastada SNİK olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarımızın 1 yıl arayla yapılan her iki

takiplerinde İTİK ve SNİK saptanmıştır. Hastaların odyometri takiplerinde ilk ve ikinci odyometrilere bakılan db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda cinsiyet, yaş, DFX dozu ve ferritin düzeyi ile hastaların odyometri sonuçları ve db düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. DFX, Kasım 2005'te FDA tarafından iki yaş üstü demir yükü olan hastaların tedavisi için onaylanmış ve Mart 2008'de Türkiye'de ruhsat almıştır. En sık karşımıza çıkan yan etkiler arasında serum kreatin, AST ve ALT seviyelerinde artış, bulantı, ishal, baş ağrısı, kusma, ateş, karın ağrısı ve öksürük bulunmaktadır. Nadiren de işitme kaybı yapılabilmektedir (121-122). Literatür incelendiğinde talasemi hastalarında özellikle demir şelasyon tedavisine bağlı işitme kaybı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. DFO ile kıyaslandığında, DFP ve DFX gibi daha yeni nesil şelatörlerin ototoksik yan etkileri daha azdır. Derin ve ark.'larının 55 hastayı kapsayan çalışmasında, 43 DFO kullanan hastanın %32'sinde ototoksikite bulunmuş olup, DFX kullanan sekiz hastanın hiçbirinde ototoksikite bulgusu bildirilmemiştir (123). Şahin ve ark.'larının 2011 yılında İstanbul'da Talasemi majör tanılı hastalarda DFO ve DFX kullanımına bağlı yan etkiler ile ilgili çalışmasında DFO kullanan hastaların beşinde SNİK saptanmış olup DFX kullanan hastalarda herhangi bir işitme kaybı bulunmamıştır (97). Cappellini ve ark.'nın DFX faz 3 çalışması için yaptığı geniş bir çalışmada, DFX kullanan 290 hastanın sadece birinde SNİK olduğu bildirilmiştir (60). Samsian ve ark.'larının 2008 yılında İran'da bir çocuk hastanesinde 5 yıl boyunca takibe aldığı 5 yaşından büyük talasemi tanılı, aktif transfüzyon alan ve DFX kullanan çocuklar üzerine yaptığı bir çalışmasında 67 hastanın beşinde SNİK olduğu bildirilmiştir. Hastaların SNİK'leri yüksek dalga boylarında, her iki kulakta olduğu ve yaptıkları çalışmalar sonucunda DFX kullanıma bağlı olmayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada odyometri sonuçları ile yaş, cinsiyet, ferritin ve DFX dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır (124). Tanphaichitr ve ark.'ları, 2014 yılında Tayland'da, farklı şelasyon tedavilerinin talasemili çocuklarda ototoksikite oranlarını incelemek için 100 hasta üzerinde bir araştırma yapmıştır. Takiplerinde yedi hastaya SNİK tanısı konulmuştur. Bu yedi hastadan üçünde, şelasyon tedavisi başlanmadan önce işitme kaybı olduğu tespit edilmiştir ve odyometrik incelemede bu kayıpların değişmediği gözlenmiştir. DFO tedavisi alan üç kişi ve DFP tedavisi alan bir kişi olmak üzere toplam dört hastada SNİK

gelişmiştir. DFX kullanan hastalarda herhangi bir ototoksisite bulgusu olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma, DFO kullanımı sonrasında gelişen ototoksisitenin, bu ilacın bilinen bir yan etkisi olduğunu ortaya koymuştur (125). Hasan ve ark.'larının 2018 yılında talasemi majör tanılı hastalar üzerinde yaptığı çalışmasında DFX kullanan ve kullanmayan hastalar üzerinde yaptığı çalışmasında DFX kullanmayanlarda daha sık işitme kaybı yaşandığı bildirilmiştir. DFX kullanımı ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (126). Ryan ve ark.'larının DFX işitme kaybı üzerindeki etkisini incelemek için yaptığı 11 yıl boyunca düzenli takip edilen bir hastada DFX kullanımına bağlı olarak akut SNİK geliştiği ilaç kesilmesine rağmen işitme kaybında bir gerileme olmadığı bildirilmiştir. Hastaya koklear implant tedavisi başladıktan sonra işitme kaybında azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışma tek bir hasta üzerinden yürütülmesi nedeniyle güçlü bir kanıt niteliğinde olmadığı düşünülmektedir (127). Galhom ve ark.'larının beta talasemi majör tanılı, aktif transfüzyon alan ve DFX kullanan 57 çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmasında odyometride 12 hastada işitme kaybı tespit edilmiştir. Odyometriye göre yüksek db düzeylerinde kontrol grubuna anlamlı olarak daha sık işitme kaybı bildirilmiştir. Ayrıca odyometri db düzeyleri ile hastaların yaş, cinsiyet, ferritin düzeyi ve DFX dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (128). Khan ve ark.'larının Pakistan'da beta talasemi majör tanılı ve DFX kullanan 198 hastanın dahil edildiği çalışmasında hastaların 98'inde (%45,4) SNİK tespit edilmiştir. SNİK tespit edilen hastaların DFX'in tüm doz (700-1800 mg) kullanımlarında anlamlı olarak SNİK tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada DFX dozu arttıkça hem sol hem sağ kulak frekansları arasında anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu, DFX dozu arttıkça hem sol hem sağ kulakta işitme kaybı şiddetinin arttığı bildirilmiştir (4). Chao ve ark.'larının DFO ve DFP kullanan, beta talasemi majör tanılı 37 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında odyometriye göre 13 hastada işitme kaybı bildirilmiştir. İşitme kaybı olan hastalarda, işitme kaybı olmayan hastalara göre ferritin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (129). Çalışmamız ve diğer benzer çalışmalar değerlendirildiğinde beta talasemi major hastalarında yaş, cinsiyet ve ferritin düzeyi ile işitme kayıpları arasında bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmeyi zorlaştırabilir. Genetik faktörler ve bireysel farklılıklar, işitme

kaybı riskini etkileyebilir ve yaş, cinsiyet ve ferritin düzeyi gibi faktörlerin etkisi belirlemeyi zorlaştırabilir. Çalışmamızın verileri ışığında, literatür incelendiğinde çalışmamızı destekleyen veriler yer almaktadır.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak uzun takip serileri ve son yıllarda yapılan çalışmaları incelediğimizde Şelatör'lerin işitme kayıplarına neden olabileceği ve dozuna bağlı olarak işitme kayıplarının arttığı bildirilmiştir. Şelatör ile işitme kaybı arasındaki farklılıklar, çeşitli etmenlere dayanabilir. Bu etmenler içerisinde çalışma tasarımlarındaki farklılıklar, hasta popülasyonlarındaki çeşitlilik, kullanılan şelatör dozları ve tedavi süreleri yer almaktadır. Ayrıca, bazı hastaların genetik yatkınlıkları ve ek sağlık sorunları, işitme kaybı riskini artırabilir. Bu nedenle, şelatör tedavisi gören hastaların düzenli odyometri takiplerinin yapılması ve işitme kaybı belirtilerinin izlenmesi önemlidir. Şelatör doz ayarlamaları ve kişisel risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, tedavi yönetiminde kritik rol oynamaktadır.

Çalışmamızda beta talasemi majör hastalarının yıllık timpanometri sonuçları değerlendirildi. Sol kulakta, hem ilk hem de ikinci timpanometri sonuçlarında tüm hastalarda Tip A saptandı, bu da orta kulak fonksiyonlarının normal olduğunu göstermektedir. Sağ kulakta ise ilk timpanometri sonuçlarında 27 hasta Tip A, üç hasta Tip C iken, ikinci timpanometri sonuçlarında 28 hasta Tip A, iki hasta Tip C olarak tespit edilmiştir. Derin ve ark.'larının çalışmasında DFO ve DFX kullanan hastalarda timpanometri sonuçları her iki kulakta Tip A olarak değerlendirilmiştir (123). Chao ve ark.'larının çalışmasında DFO ve DFP kullanan hastalarda timpanometri sonuçları her iki kulakta Tip A olarak değerlendirilmiştir (129). Literatür incelendiğinde talasemi majör tanılı hastalarda orta kulak fonksiyonunu değerlendiren çalışmaların sınırlı sayıda oldukları belirlenmiştir. Çalışmamız açısından değerlendirirsek şelatör kullanımının orta kulak fonksiyonları üzerinde olumsuz bir yan etki oluşturmadığı sonucuna varılabilir. Örneklem sayısındaki sınırlılık çalışma kanıtlarını doğruluğunu azaltmaktadır. Farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmaların, bu konuda kanıt doğruluğu arttıracağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda beta talasemi majör hastalarına TEOAE testi uygulanmış ve kokleadaki dış tüylü hücrelerin titreşim yanıtları değerlendirilmiştir. Sol kulakta yapılan testte hastaların tamamının normal olarak, sağ kulakta ise iki hasta takiplere rağmen sonuçları değişmeyip sonuç anormal olarak değerlendirilmiştir. Galhom ve ark.'larının çalışmasında DFX kullanan 57 talasemik çocuktan 12'si saf ses odyometrisi PTA ile işitme kaybı tespit edilmiştir. Buna karşılık, 24 çocuk TEOAE kullanılarak işitme kaybı saptanmıştır. Klinik uygulamada saf ses odyometrisi altın standart olarak kabul edilse de, TEOAE işitme kaybının erken tespiti ve özellikle dış saç hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha hassas bir teknik olabilir. TEOAE, aynı zamanda objektif, hızlı, kullanımı kolay ve invaziv olmayan bir yöntem olma avantajına sahiptir (128). Chao ve ark.'ları DFO ve DFP alan, düzenli olarak transfüzyon alan 37 beta talasemi majör hastasında odyometri ile 13 hastada işitme kaybı olduğunu bildirmiştir. 37 hastanın 21'ine TEOAE kullanılarak daha ileri odyolojik değerlendirme yapılmış ve bunlardan yedisi TEOAE anormal olarak değerlendirilmiştir (129). Bhardwaj ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, DFO ve DFX ile düzenli şelasyon tedavisi gören 30 talasemik hastayı içeren bir çalışmada, odyometri kullanılarak 30 hastanın yedisinde (%23) işitme kaybı tespit edilirken, OAE kullanılarak 14'ünde(% 46) işitme kaybı tespit edilmiştir (130). Osma ve ark.'larının 2015 yılında Türkiye'de beta talasemi tanılı demir şelasyonu alan hastalarda odyometri ve OAE sonuçlarını karşılaştırmak için yaptığı çalışmasında sağ kulakta odyometride % 39, OAE ise % 22, sol kulakta odyometride % 27,7, OAE ise % 19,5 olarak tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak odyometri ve OAE testleri arasında anlamlı bir üstünlük olmadığı bildirilmiştir (2). Literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda beta talasemi majör hastalarında TEOAE testinin, özellikle kokleadaki dış tüylü hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde etkili ve hassas bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır ve işitme kaybının değerlendirilmesinde odyometriden daha hassas sonuçlar ortaya koyduğu görülmüştür.

Ayrıca çalışmamızda Osm ve ark.'larının çalışmasında görüldüğü üzere odyometri ve OAE testleri arasında işitme kaybını belirlemede belirgin bir üstünlük olmadığı görülmüştür. Beta talasemi majör hastalarında demir şelasyon tedavisinin kullanımı birçok çalışmada işitme kaybı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçları değerlendirdiğimizde hastalara düzenli saf ses odyometrisi, timpanometri ve OAE testlerinin yapılması kalıcı işitme kayıplarının önüne geçmek için önerilmektedir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü sınırlı olup, daha geniş bir örneklem grubuyla gerçekleştirilecek çalışmalar, daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir. Küçük örneklem büyüklüğü, bulguların genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir ve istatistiksel anlamlılık bulmayı zorlaştırabilir. Çalışmamızın takip süresi sınırlı olup, daha uzun süreli takipler, demir şelasyon tedavisinin uzun vadeli etkilerini ve işitme sağlığındaki değişiklikleri daha iyi değerlendirebilir. Hastaların genetik farklılıkları ve bireysel duyarlılıkları, işitme kaybı ve demir şelasyon tedavisine verilen yanıt üzerinde etkili olabilir. Genetik faktörlerin ve bireysel farklılıkların dikkate alınması gereklidir. Odyometrik testlerin ve TEOAE sonuçlarının klinik değerlendirmelerinde bazı sübjektif unsurlar olabilir. Bu değerlendirmelerin standardizasyonu ve objektif ölçütlerle desteklenmesi önemlidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Çalışmamıza beta talasemi majör tanılı, aktif transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alan 30 hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak;

- Hastaların % 43,3'ü erkek ve % 56,7'si kadın idi. Yaş ortalaması $10,40 \pm 4,14$ (min:4- maks:18) idi.
- Hastaların 27'si DFX, biri DFX ve DFP kombinasyonunu kullanmakta idi.
- Sol kulak odyometrisi her iki takipte normal idi, sağ kulakta ise takiplerinde değişmeyen iki hastada İTİK ve bir hastada SNİK var idi.
- Sol kulak timpanometrisi her iki takipte normal idi, sağ kulakta ise ilk takipte üç hasta, ikinci takipte ise iki hasta Tip C olarak değerlendirildi.
- Sol kulak OAE testinde ikinci takipte tüm hastalar normal, sağ kulakta ise her iki takipte iki hasta anormal olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların demir şelasyon tedavisine bağlı işitme kaybı düşük olarak değerlendirildi.
- Her iki takipte odyometride hastaların desibel düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Hastaların cinsiyeti ile her iki takipteki odyometri, timpanometri ve OAE sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Hastaların odyometride desibel düzeyleri ile cinsiyet, yaş, ferritin düzeyleri ve ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Hastaların ilaç dozları ile yaş ve ferritin düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

6.2. Öneriler

- Daha geniş bir örneklem grubu ile çalışmalar yaparak, bulguların genelleştirilebilirliği artırılmalıdır ve istatistiksel anlamlılık elde etme olasılığı yükseltilmelidir.
- Çok merkezli çalışmalar düzenleyerek, sonuçların daha geniş bir popülasyona uygulanabilirliği sağlanmalıdır.
- Demir şelasyon tedavisinin uzun vadeli etkilerini ve işitme sağlığındaki değişiklikleri değerlendirebilmek için uzun süreli takipler yapılmalıdır.
- Demir şelasyon tedavisinin olası yan etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, tedavi sırasında ortaya çıkabilecek diğer sağlık sorunları daha iyi değerlendirilmelidir.
- Hastaların birden fazla demir şelasyon tedavisi veya diğer ilaçları kullanıp kullanmadıklarını belirlemek ve bu tedavilerin işitme sağlığı üzerindeki etkilerini ayrı ayrı incelemek önemlidir. Bu, spesifik tedavilerin etkilerini daha belirgin bir şekilde gösterebilir.
- Odyometrik testler ve TEOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde standardizasyon ve objektif ölçütler kullanarak, klinik değerlendirmelerin sübjektifliği azaltılmalıdır.
- Hastaların takipleri uygun rehberler ışığında uygulanarak, düzenli odyolojik muayene önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. De Virgiliis S, Argioli F, Sanna G. Auditory involvement in thalassemia major. *Acta Haematol.* 1979;61(4):209-15.
2. Osma U, Kurtoglu E, Eyigor H, Yilmaz MD, Aygener N. Sensorineural Hearing Loss in β -thalassemia Patients Treated with iron Chelation. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2015;94(12):481-485.
3. Faramarzi A, Karimi M, Heydari ST, Shishegar M, Kaviani M. Frequency of sensory neural hearing loss in major beta-thalassemias in Southern Iran. *Iran J Pediatr.* 2010;20:308-12.
4. Khan MA, Khan MA, Seedat AM, Khan M, Khuwaja SF, Kumar R, et al. Sensorineural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major β -Thalassemia Patients. *Cureus.* 2019;11(8):e5465. doi: 10.7759/cureus.5465.
5. Styles LA, Vichinsky EP. Ototoxicity in haemoglobinopathy patients chelated with desferrioxamine. *J Pediatr Haematol Oncol.* 1996;18(1):42-5.
6. Kanno H, Yamanobe S, Rybak LP. The ototoxicity of deferoxamine mesylate. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(3):148-52.
7. Kolnagou A, Kleanthous M, Kontoghiorghes GJ. Efficacy, compliance and toxicity factors are affecting the rate of normalization of body iron stores in thalassemia patients using the deferiprone and deferoxamine combination therapy. *Hemoglobin.* 2011;35(3):186-98.
8. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-viii-beta-talasemi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf> (Erişim tarihi: 18.04.2024).
9. Thalassemia. <https://www.britannica.com/science/thalassemia> (Erişim tarihi: 18.04.2024).
10. Cooley T, Lee P. Series of cases of splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Trans Am Pediatr Soc.* 1925;37:29-34.
11. Öztuzcu S, Bay A, Nazarkahya G, Ulaşlı M, Aktekin E, Akbayram S, et al. Investigation of Distribution of Beta Thalassemia Hereditary Mutations in Gaziantep and the Surrounding Areas. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2016; 7:265-268.

12. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *Hematolog.* 2014;4(1):11-21.
13. Smith MM, Renew JR, Nelson JA, Barbara DW. Red Blood Cell Disorders: Perioperative Considerations for Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 May;33(5):1393-1406.
14. Hemoglobin yapısı. <https://themedicalbiochemistrypage.org/hemoglobin-and-myoglobin/> (Erişim tarihi: 19.04.2024).
15. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. *Semin Hematol.* 2001;38(4):343-9.
16. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7-15.
17. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med.* 2018;24(1):11. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z.
18. Kliegman RM. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 20th edition, Elsevier, 2016; 2349-2350.
19. Tadmouri GO, Tüzmen Ş, Özçelik H. Molecular and population genetic analyses of betathalassemia in Turkey. *Am J Hematol.* 1998;57(3):215-20.
20. Tadmouri GO, Başak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin.* 2001;25(2):227-39.
21. Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Feb;39:16-26.
22. Arumugam P, Malik P. Genetic therapy for beta-thalassemia: from the bench to the bedside. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:445-50.
23. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. *Talasemi Klinik Yönetim Rehberi*, 3. Baskı. Çev Ed: Aydınok Y, Tanyeli A, Ünal S, Kılınç Y, Malyalı D. Uluslararası Talasemi Federasyonu, Lefkoşa, Kıbrıs 2014. https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_Turkish.pdf (Erişim tarihi: 20.04.2024).
24. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood.* 2011;118(13):3479-88.

25. Boletini E, Svobodova M, Divoky V, Baysal E, Cürük MA, Dimovski AJ, et al. Sick cell anemia, sick cell beta-thalassemia, and thalassemia major in Albania: characterization of mutations. *Hum Genet.* 1994;93:182-187.
26. Kumar R, Saraya AK, Choudhyr VP, Sundaram KR, Kailash S, Sehgal AK. Vitamin B12, folate, and iron studies in homozygous beta thalassemia. *Am J Clin Pathol.* 1985;84:668- 671.
27. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med.* 1999;341: 99-109.
28. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica.* 2013;98(6):833-44.
29. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2152-8.
30. Küpesiz OA. Beta talasemi majorde tanı. *HematoLog.* 2014;4(1):94-98.
31. . Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:7- 12.
32. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol.* 2000;111:461-6.
33. Yaprak I. Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Sted.* 2004;13(2):58-9.
34. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
35. Langer AL. Beta-Thalassemia. *GeneReviews.* 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/> (Erişim tarihi:21.04.2024).
36. Canatan D, Kose MR, Ustundağ M, Haznedaroglu D, Ozbaş S. Hemoglobino paty control program in Turkey. *Community Genet.* 2006;9:124-126.
37. Talasemi Hasta Kılavuzu 2022. https://www.thd.org.tr/THD_halk/?sayfa=talasemi (Erişim tarihi: 21.04.2024).
38. Aslan V. Talasemide demir yükü ve yönetim. Ed: Canatan D. Talasemili Hastalara Uzun ve Kaliteli Yaşam. pp. 41-49. AHKAV 2018.
39. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood.* 1997;89(1):1-25.

40. Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis.* 1994;14(3):229-35.
41. Bacon BR, Britton RS. Hepatic injury in chronic iron overload: Role of lipid peroxidation. *Chem Biol Interact.* 1989;70(3-4):183-226.
42. Akdağ B. Talasemi majorlu hastalarda kullanılan oral şelatörlerin yan etkileri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Antalya 2014.
43. Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(2):447-60.
44. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci.* 2000;23(3):185-92.
45. Kushner JP, Portetr JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001;47-61.
46. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8(1):101-10.
47. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(9):833-40.
48. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci.* 1998;850:191-201.
49. Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr.* 2007;74(8):759-64.
50. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;40-61.
51. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci.* 1998;850:242-50.
52. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4.baskı. Ed:Weatherall DJ and Clegg JB. pp. 287-356. Blackwell Science Ltd, Oxford 2001.
53. Cappellini MD, Piga A. Long-term iron chelation in thalassemia. *Blood Reviews.* 2009;23:29-33.
54. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood.* 2002; 99; 36-43.

55. Sipahi T. Talasemide tromboembolik sorunlar ve tromboz. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi, Ed: Canatan D, Aydınok Y.pp. 201-205. Retma Matbaacılık, Antalya 2007.
56. 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/ β - thalassaemic patients. *Br J Haematol.* 2002;118:893-898.
57. Wood JC. Cardiac complications in beta thalassemia major. *Hemoglobin.* 2009; 33(1):81-6.
58. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT. Heart failure in beta thalassemia syndromes: A decade of progress. *The American Journal of Medicine.* 2005;118:957-67.
59. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol.* 2008;83(5):398-402.
60. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006;107(9):3455-62.
61. ru J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:447-56.
62. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1135-46.
63. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev.* 2008;22(5):283-92.
64. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis NG, Demosthenes G, Katritsis DG. Myocarditis in β -thalassemia major a cause of heart failure. *Circulation.* 1995;91:66-71.
65. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J.* 2002;23(2):147-56.
66. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation.* 2011;123(11):1227-32.

67. Lal A. Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):160-166.
68. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):265-271.
69. Sengsuk C, Tangvarasittichai O, Chantanaskulwong P, Pimanprom A, Wantaneeyawong S, Choowet A, et al. Association of Iron Overload with Oxidative Stress, Hepatic Damage and Dyslipidemia in Transfusion-Dependent β -Thalassemia/HbE Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(3):298-305.
70. Triantos C, Kourakli A, Kalafateli M, Giannakopoulou D, Koukias N, Thomopoulos K, et al. Hepatitis C in patients with β -thalassemia major. A single-centre experience. *Ann Hematol*. 2013;92(6):739-46.
71. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, Borgna-Pignatti C, Telfer P, Harmatz P, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood*. 2010;116(16):2875-83.
72. Ardalan FA, Osquei MR, Toosi MN, Irvanloo G. Synergic effect of chronic hepatitis C infection and beta thalassemia major with marked hepatic iron overload on liver fibrosis: a retrospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:17.
73. Mangia A, Bellini D, Cillo U, Laghi A, Pelle G, Valori VM, Caturelli E. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):251. doi: 10.1186/s12876-020-01391-z.
74. 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.
75. 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.
76. Aydınok Y, Darcan S, Polat A. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr*. 2002;48 (1):50-54.

77. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arsivi*. 1999;34 (4):174-181.
78. Al-Akhras A, Badr M, El-Safy U, Kohne E, Hassan T, Abdelrahman H, et al. Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients. *Biomed Rep*. 2016;4(6):728-736.
79. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-39.
80. Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *Diabetes Metab*. 2001;27(2):149-54.
81. Kattamis C, Ladis V, Tsoussis D, Kaloumenou I, Theodoridis C. Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:267-271.
82. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:285-291.
83. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clinical endocrinology*. 1995;42(6):581-6.
84. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, et al. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(6):1090-5.
85. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta haematologica*. 1992;88(2-3):105-8.
86. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):8-18.

87. Görar S. Talasemide endokrin komplikasyonların takibinde kullanılan algoritmalar (ICET-A önerileri). Ed: Canatan D. Talasemili Hastalara Uzun ve Kaliteli Yaşam. pp. 125-147. AHKAV 2018.
88. Baran RT. Talasemide Büyüme ve Gelişme Sorunları. Ed: Canatan D. Talasemili Hastalara Uzun ve Kaliteli Yaşam. pp. 52-61. AHKAV 2018.
89. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, Di Gregorio F, et al. Short stature and body proportion in thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11 Suppl 3:811-6.
90. Low LCK. Growth, Puberty and Endocrine Function in Beta- Thalassaemia Major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997; 10:175-184.
91. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and Effectiveness of Long-term Therapy with the Oral Iron Chelator Deferiprone. Blood. 2003;102:1583-7.
92. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily- R, Yassin M. Insulin-like growth factor-I and factors affecting it in thalassemia major. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(2):245-51.
93. Singh P, Seth A. Growth and endocrine issues in children with thalassemia. Pediatric Hematology Oncology Journal 2018, doi: 10.1016/j.phoj.2017.12.005.
94. Dünder B. Talasemi ve hemoglobinopatilerde endokrin komplikasyonlar ve tedavisi. Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Tanı ve Tedavi. Ed: Canatan D, Aydınok Y. pp. 193-200, Retma Matbaa, 2007.
95. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. Acta Haematol. 1995;93:20-24.
96. 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.
97. Şahin GT. Talasemi major tanısı ile takip edilen hastalarda demir şelatörü olarak kullanılan deferasiroks ile desferrioksamin'in etki ve yan etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2011.
98. Dood RY. Current viral risks of blood and blood products. Ann Med. 2000;2(7):469-474.

99. Goss C, Giardina P, Degtyaryova D, Kleinert D, Sheth S, Cushing M. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines. *Transfusion*. 2014;54(7):1773-81.
100. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3 ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
101. Gibson BE. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2004;124(4):433-53.
102. Tayfun Küpesiz F. Talasemide transfüzyon prensipleri. Ed: Canatan D. Talasemili Hastalara Uzun ve Kaliteli Yaşam. pp. 28-40. AHKAV 2018.
103. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*. 2012;26 Suppl 1(01):12-5.
104. Tony S DS, Elshinawy M, Al-Zadjaly S, Al-Khabori M, Wali Y. T2* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: serum ferritin does not reflect liver iron stores. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(6):579.
105. Musallam KM, Taher AT. Iron overload in β -thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(3):187-92.
106. Aydınok Y. Şelasyon tedavisi. *Hematolog*. 2014;4(1):154-168.
107. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
108. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med*. 1986;314(14):869-73.
109. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73(3):403-9.
110. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book. Elsevier Health Sciences; 2014.

111. Bozkurt M. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitte nörosensorial işitme kaybı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2009.
112. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res.* 1986;22:117-46.
113. Lasak JM, Allen P, McVay T, Lewis D. Hearing loss: diagnosis and management. *Prim Care.* 2014;41(1):19-31.
114. Çelik O. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. Asya Tıp Kitabevi; 2007.
115. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull.* 2002;63:223-41.
116. Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Distortion-product otoacoustic emissions in normal and impaired ears: insight into generation processes. *Prog Brain Res.* 1993;97:77-90.
117. Gorga MP, Neely ST, Dorn PA. Distortion product otoacoustic emission test performance for a priori criteria and for multifrequency audiometric standards. *Ear Hear.* 1999;20(4):345-62.
118. Salvinelli F, Casale M, Greco F, D'Ascanio L, Petitti T, Di Peco V. Nasal surgery and eustachian tube function: effects on middle ear ventilation. *Clin Otolaryngol.* 2005;30(5):409-413.
119. Timpanogram tipleri 2020. <https://metokondri.com/timpanogram-tipleri-2020/> (Erişim tarihi: 08.07.2024).
120. Badfar G., Mansouri A., Shohan M., Karimi H., Khalighi Z., Rahmati S., et al. Hearing Loss in Iranian Thalassemia Major Patients Treated with Deferoxamine: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Casp. J. Intern. Med.* 2017;8:239-249.
121. Defasiroks. <https://en.wikipedia.org/wiki/Deferasirox> (Erişim tarihi: 09.07.2024).
122. EMA Exjade. https://web.archive.org/web/20171229231528/http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000670/WC500033927.pdf (Erişim tarihi: 09.07.2024)

123. Derin S, Azık FM, Topal Y, Topal H, Karakuş V, Çetinkaya PU, et al. The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. *The Journal of International Advanced Otology*. 2017;13(1):136-139.
124. Shamsian BS, Aminasnafi A, Moghadassian H, Gachkar L, Arzanian MT, et al. Sensory neural hearing loss in beta-thalassemia major patients treated with deferoxamine. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(6):502-8.
125. Tanphaichitr A, Kusuwan T, Limviriyakul S, Atipas S, Pooliam J, Sangprayan T, et al. Incidence of ototoxicity in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia who are less well-chelated by mono- and combined therapy of iron chelating agents. *Hemoglobin*. 2014;38(5):345-50.
126. Hasan AF, Salman HH, Khalaf JM. Evaluation of hearing in patients with Beta Thalassemia Major. *Basrah J. Surg*. 2018;24:47-51.
127. Ryan MT, Riley CA, Tolisano AM. Novel Case of Profound Hearing Loss and Cochlear Implantation From New-Generation Iron Chelation Therapy. *OTO Open*. 2021;5(4):2473974X211061408. doi: 10.1177/2473974X211061408.
128. Galhom DH, Talaat RM, Hanna D, Gad NH. Audiologic and vestibular assessment in children and adolescents with transfusion dependent beta thalassemia major: The era of deferasirox film coated tablet. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2024;177:111868.
129. Chao YH, Wu KH, Lin CY, Tsai MH, Peng CT, Wu HP, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with β -thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):1963-6.
130. Bhardwaj V, Verma R, Chopra H, Sobti P. Chelation-induced ototoxicity in thalassemic patients: role of distortion-product otoacoustic emissions and various management parameters. *Indian J. Otol*. 2016;22:193, , <https://doi.org/10.4103/0971-7749.187983>.