



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN DERİ BULGULARI

Dr. Neriman KAYNAK

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN DERİ BULGULARI

Dr. Neriman KAYNAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat SÖKER

DİYARBAKIR -2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında bana verdikleri destek, paylaştıkları bilgi ve tecrübelerle her zaman yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Murat SÖKER'e, hastalarımızın dermatolojik muayeneleri için emek veren ,zaman ayıran Prof.Dr.Bilal Sula' ya, eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Velat ŞEN, Prof. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Edip ÜNAL, Doç. Dr. Mehmet TÜRE, Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Doç. Dr. Halil KOCAMAZ, Doç. Dr. Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL'e, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK ve Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR'a içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık dönemindeki zorlu süreçleri birlikte göğüslediğim değerli araştırma görevlisi meslektaşlarıma ve Dicle Pediatri ailesinin bir parçası olarak birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Hayatım boyunca yanımda olan, sıkıntılarımı ve mutluluklarımı paylaşan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme; tüm nöbetlerde beni büyük sabırla bekleyen sevgili oğlum Rüzgar Renas KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neriman KAYNAK

Diyarbakır-2025

ÖZET

Talasemili Çocuklarda Görülen Deri Bulguları

Giriş ve Amaç: Talasemiler otozomal resesif kalıtılan, hemoglobin (Hb) zincirlerinden bir veya birkaçının hatalı sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan ve hipokrom mikrositer anemi ile karakterize edilen hematolojik hastalıklardır. Beta talasemi hastalarının takip ve tedavisi sırasında ,birçok komplikasyon gelişebilmektedir.Bu hastaların vücutlarında demir birikimine bağlı komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, Beta Talasemi Major tanısı ile Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde takip edilen ve düzenli transfüzyon alan talasemili hastaların cilt bulgularının dermatolog tarafından değerlendirilip, serum ferritin düzeyi ile ilişkisinin analiz edilmesi ve hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen bu hastalığın deri bulgularının erken dönemde farkedilmesini sağlayacak etkenleri tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.11.2023-01.02.2025 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimizde Beta Talasemi Major tanısı ile takip edilen ve dermatolog tarafından değerlendirilen 12 ay-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilerek hastaların yaşı, cinsiyeti ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya talasemi tanılı 17 erkek ve 13 kız olmak üzere toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %60'ında en az bir deri bulgusu tespit edilmiştir. En sık gözlenen deri bulgusu %36,67 oranında kserozis olup, bunu %13,33 ile efelid, %10 oranında postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve %10 oranında pitriazis alba takip etmiştir. Çalışmamızda deri bulgusu olan hastaların ortalama serum ferritin düzeyi, hemoglobin düzeyi, kullanılan demir şelatörleri ve cinsiyet ile deri bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, Beta Talasemi Major hastalarında sık görülen deri bulguları kserozis, efelid,pitriazis alba olup, bu hastaların çeşitli cilt rahatsızlıkları açısından periyodik olarak incelenmesi önemlidir.Bu hastaların düzenli dermatolojik incelemelerinin yapılması ,hastaların yaşam kalitelerini iyileştirme konusunda önemli katkı sağlayabilir.Bu hastalarda demir şelasyon tedavisine uyumun artırılması

,multidisipliner yönetim ekibine dermatologun dahil edilerek düzenli dermatolojik incelemelerinin yapılması ve bireysel hasta yönetiminin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Deri Bulguları, Ferritin, Talasemi Major

ABSTRACT

Skin Disorders in Children with Thalassemia

Introduction and Purpose: Thalassemias are hematological disorders inherited in an autosomal recessive manner, characterized by hypochromic microcytic anemia due to defective synthesis of one or more hemoglobin (Hb) chains. During the follow-up and treatment of beta thalassemia patients, many complications may develop. Complications related to iron accumulation in the bodies of these patients may also occur. This study aimed to evaluate the cutaneous findings of thalassemia patients followed and treated at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic of Dicle University, assess their relationship with serum ferritin levels, and identify factors that could facilitate the early detection of cutaneous findings that significantly impact patients' quality of life.

Materials and Methods: Between November 1, 2023, and February 1, 2025, patients aged 12 months to 18 years who were diagnosed with Thalassemia Major and followed up at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic of Dicle University Faculty of Medicine Children's Hospital were included in the study. These patients were evaluated by a dermatologist, and their age, gender and laboratory findings were assessed.

Results: This study included a total of 30 patients diagnosed with thalassemia, consisting of 17 males and 13 females. At least one dermatological finding was detected in 60% of the patients. The most commonly observed skin condition was xerosis (36.67%), followed by ephelides (13.33%), post-inflammatory hyperpigmentation (10%), and pityriasis alba (10%). No significant relationship was found between the presence of cutaneous findings and serum ferritin levels, hemoglobin levels, the type of iron chelator used, or gender ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, common skin findings in patients with Beta Thalassemia Major were xerosis, ephelid, pityriasis alba, and it is important to periodically examine

these patients for various skin disorders. Regular dermatological examinations of these patients can contribute significantly to improving the quality of life of the patients. It is necessary to increase compliance with iron chelation therapy in these patients, to include a dermatologist in the multidisciplinary management team and to perform regular dermatological examinations, and to improve individual patient management.

Keywords: Cutaneous Findings, Ferritin, Thalassemia Major



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Talasemiler.....	2
2.1.1.Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2.Talasemilerin Sınıflandırılması.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji	4
2.1.4.Patofizyoloji	5
2.1.5.Klinik Bulgular	6
2.1.6.Beta Talasemiler.....	7
2.1.7.Laboratuar Bulguları.....	9
2.1.7.1.Beta Talasemi Major.....	9
2.1.7.2.Beta Talaseminin Diğer Klinik Tipleri.....	10
2.1.8 β -Talasemi Major Hastalarının Vücut Demir Yüğü Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Yöntemler.....	11
2.1.9.Talasemili Hastaların Yönetimi ve Prognoz.....	13
2.1.9.1.Transfüzyon.....	13
2.1.9.2.Demir Şelasyonu.....	13
2.1.9.3.Splenektomi.....	17
2.1.9.4.Kök Hücre Nakli	17
2.1.9.5.HbF Düzeyini Artıran İlaçlar.....	18

2.1.9.6.Gen Tedavisi	18
2.1.9.7.Diğer Talasemi Tiplerinin Tedavisi	18
2.1.9.8.Destek Tedavileri.....	19
2.1.10.Prognoz.....	19
2.1.11.Korunma.....	19
2.1.12.Talasemi Komplikasyonları.....	20
2.2.Talasemide Deri Bulguları.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7.KAYNAKLAR	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki Hb S, Hb D, alfa talasemi ve beta talasemi insidansları.....	8
Tablo2: Talasemili hastalarda görülen cilt bulguları	22
Tablo3: Transfüzyon bağımlı Talasemili hastalarda cilt bulguları	23
Tablo 4. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları.....	26
Tablo 5. Hastalarda tespit edilen cilt bulgularının dağılımı.....	27
Tablo 6. Hastaların ortalama serum ferritin düzeyleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.....	28
Tablo 7. Hastaların ortalama serum hemoglobin düzeyleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.	29
Tablo 8. Hastalarda kullanılan demir şelatörleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.....	30
Tablo 9. Hastaların cinsiyeti ve cilt bulguları arasındaki ilişki.....	31
Tablo 10. Hastalarda tespit edilen MRG bulgularının dağılımı.....	32
Tablo 11. Cilt bulgusu saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve cilt bulgularının dağılımı.....	33
Tablo 12. Talasemili hastalarda cilt bulgularının 4 çalışmaya göre karşılaştırılması.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α :alfa

β :beta

γ :gama

δ :delta

BT: Bilgisayarlı tomografi

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DFX: Deferasiroks

DFO: Desferrioksamine

DFP: Deferiprone

Hb: Hemoglobin

LIC: Karaciğerin demir konsantrasyon

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

OD: Otozomal dominant

RNA: Ribonükleik asit

SQUID: Superconducting quantum interference device

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi, hemoglobin (Hb) genlerindeki mutasyonlar veya delesyonlar sonucu oluşan alfa veya beta zincirlerinin eksikliğiyle ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. β -talasemi major (BTM), Hb β -zinciri oluşumunun azaldığı en yaygın tek gen bozukluğudur (1). Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Dünya genelinde yaygın olarak görülmekle birlikte, ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması ve doğum oranlarının yüksekliği sebebiyle beklenenden daha fazladır. Ayrıca, Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır (2,3).

Hem anemi hem de hemosideroz, çok sayıda organ ve sistemde fonksiyonel ve fizyolojik anormallikler geliştirir (4). Aşırı demir yükü toksisitesi, etkisiz eritropoezin uygunsuz düşük hepsidin seviyelerine ve artmış demir intestinal emilimine yol açmasıyla ortaya çıkar. Talasemili hastalarda morbidite ve mortalitenin birincil nedeni olarak kabul edilir (5). Fazla demiri ortadan kaldıracak veya birikmesini önleyecek fizyolojik mekanizmalar olmadığından, fazla demirin uzaklaştırılması çok önemlidir. Bu nedenle, demir fazlalığının ciddi klinik sonuçlarını sınırlamak için farmasötik bir strateji kullanmak esastır (6). Talasemili hastaların yaşam beklentisi, çeşitli tedavi yaklaşımlarının mevcudiyeti sayesinde iyileşmiştir, ancak tedaviye bağlı komplikasyonlar da artmıştır (1). Günümüzde, talasemi majör hastalarında düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavileri ile yaşam süresi önemli ölçüde uzamış olsa da, bu durum bazı organ ve sistemlerde çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle endokrin, kardiyak ve hepatik sorunlar, bu bireylerin yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz etkileyen başlıca problemlerdendir (7).

Talasemi hastalarında sekonder hemokromatoz gelişiminde en önemli faktörler arasında sık transfüzyon alımı, kronik hemoliz, yetersiz eritropoez ve gastrointestinal sistemde demir emiliminin artışı yer almaktadır (8). Aşırı miktarda demirin vücutta birikmesi, kalp, karaciğer, dalak, hipofiz bezi, pankreas, tiroid, paratiroid, üreme organları, kemik iliği, iskelet sistemi, böbrek medullası ve adrenal bezlerin zona

glomeruloza tabakasının normal işlevlerini bozarak çeşitli sağlık problemlerine yol açabilir (9).

Talasemili hastalarda dermatolojik hastalıkların gelişimi yaş, cinsiyet, komorbiditeler, ferritin, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile ilişkili olabilir (10). Birçok literatür çalışması talasemili hastalarda çeşitli sistemik komplikasyonları tanımlamıştır; ancak bu hastalarda cilt belirtileriyle ilgili literatür yetersizdir. Bu çalışmada, Talasemi Major tanısı ile Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde takip edilen ve tedavileri devam eden talasemili hastaların cilt bulgularının dermatolog tarafından değerlendirilip serum ferritin düzeyi ile ilişkisinin analiz edilmesi ve hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen bu hastalığın cilt bulgularının erken dönemde farkedilmesini sağlayacak etkenleri tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Talasemiler

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Talasemiler otozomal resesif olarak kalıtılan, hemoglobin (Hb) zincirlerinden bir veya birkaçının hatalı sentezlenmesi ya da sentezlenememesi sonucunda ortaya çıkan ve hipokrom mikrositer anemi ile karakterize edilen hematolojik hastalıklardır (2).

Bu hastalık ilk kez 1889 yılında Von Jaksch tarafından tanımlanmış olup, anemi, dalak büyümesi (splenomegali) ve lökositozu olan bir erkek çocukta “anemia infantum pseudoleucamia” adıyla tanımlanmış ve daha sonra “von Jaksch anemisi” olarak adlandırılmıştır. Bebeklik döneminde görülen, şiddetli anemiye ek olarak splenomegali ve iskelet sistemi değişiklikleriyle seyreden ağır formu ise 1925’te Cooley ve Lee tarafından tarif edilmiştir (11). 1932’de George H. Whipple ve William L. Bradford,

hastalığın özellikle İtalya, Yunanistan ve çevresindeki adalarda yaygın görülmesi nedeniyle, Eski Yunanca'da “deniz” anlamına gelen “Thalassa” kelimesinden türetilerek “Thalassanemeia” (deniz anemisi) terimini kullanmışlardır (12).

Bu hastalığın 1940'lı yıllardan sonra genetik bir temele dayandığı düşünölmeye başlanmıştır. Ağır seyreden homozigot formlar “talasemi majör”, taşıyıcı olan heterozigot bireyler ise hastalığın klinik bulgularına göre “talasemi minör” veya “talasemi minima” olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra, talasemi majör kadar ağır olmayan ancak belirgin klinik belirtiler gösteren vakalar için “talasemi intermedia” terimi kullanılmaya başlanmıştır (8). Talasemi tedavisi, 1960'lı ve 1970'li yıllarda esas olarak kan transfüzyonlarına dayanmaktayken, 1969'da desferoksaminin demir şelatörü olarak ilk kez kullanılmasıyla tedavide yeni bir dönem başlamıştır (13). 1980'lerde Edward Thomas tarafından, talasemi tedavisinde ilk defa kemik iliğı nakli gerçekleştirilmiştir. 1990'lı yıllarda Deferipron, 2000'li yıllarda ise Deferasiroks oral demir şelatörleri olarak tedaviye dahil edilmiştir (9).

2.1.2. Talasemilerin Sınıflandırılması:

Talasemiler, hemoglobin yapısında bulunan alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) zincirlerinden birinin veya birkaçının eksik sentezlenmesi ya da hiç üretilmemesi sonucu ortaya çıkar. Klinik olarak en yaygın görölen türler arasında alfa (α) ve beta (β) talasemiler bulunmaktadır (8). Beta talasemiler, klinik şiddetine göre majör, intermedia ve minör olmak üzere üç alt gruba ayrılırken, alfa talasemilerde en önemli alt türler Hb Barts (hidrops fetalis sendromu) ve Hb H hastalığı olarak bilinmektedir (8).

Alfa ve Beta Talasemilerde Genetik Varyantlar (14):

Alfa-Talasemi Türleri:

- 1. Sessiz Taşıyıcılık:** Tek bir α -globin geninin kaybı ile karakterizedir.
- 2. α -Talasemi Trait:** İki α -globin geninin delesyonuna bağılı olarak gelişir.
- 3. Hb Constant Spring:** Düşük miktarda üretilen anormal α -zincir varyantı nedeniyle gen eksikliği gibi algılanır.

4. HbH Hastalığı: Üç α -globin geninin kaybı ile ortaya çıkan hastalık formudur.

5. Hydrops Fetalis: Tüm α -globin genlerinin delesyonu sonucu, fetal veya erişkin tipi hemoglobin üretiminin tamamen yok olmasıdır.

Beta-Talasemi Türleri:

1. β^0 -Talasemi: β -zincir üretiminin tamamen durduğu form.

2. β^+ -Talasemi: β -zincir mRNA'sının azalmış aktivitesi veya işlevsizliği nedeniyle β -zincir sentezinin yetersiz olması.

3. $\delta\beta$ -Talasemi: δ ve β -zincir genlerinin delesyonu sonucu ortaya çıkan form.

4. E β -Talasemi: Hemoglobin E varyantı ile birlikte β -zincir gen delesyonunun bulunduğu durum.

5. Hb Lepore: δ ve β -globin genleri arasındaki dengesiz çapraz birleşme nedeniyle oluşan füzyon globin tipi.

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde beta talasemi taşıyıcılığı oranı yaklaşık %3'tür. Beta talasemi vakaları en sık Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Çin, Rusya'nın güneyi, Ortadoğu, Pakistan'ın bazı bölgeleri ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir. Afrika kıtasında, Batı Afrika hariç nadiren rastlanırken, sporadik vakalar dünya genelinde her toplumda ortaya çıkabilmektedir (8,12,15).

Alfa talaseminin yaygın olduğu bölgeler arasında Akdeniz ülkeleri, Afrika, Ortadoğu ve Güney Asya bulunmaktadır. Güneybatı Asya'da toplumun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Bu hastalık, Afrika ve Ortadoğu kökenli bireylerde son derece ender görülse de, bu bölgelerde α -talasemi ile ilişkili gen delesyonlarının sıklığı oldukça yüksektir (8,15,16).

Her iki talasemi türünün de sıtma hastalığına karşı koruyucu etki sağladığı belirlenmiştir. Bu durum, Plasmodium falciparum'un sadece sağlıklı eritrositlerde

çoğalabilme özelliğine bağlıdır. Bu nedenle endemik sıtmanın görüldüğü bölgelerde talasemi daha düşük oranda görülmektedir (8,17). Talasemi hastaları üzerine yapılan araştırmalara göre, her yıl yaklaşık 300.000 - 400.000 bebek önemli bir hemoglobin bozukluğu ile doğmakta olup, bunların yaklaşık 23.000'i talasemi majör hastasıdır. Bununla birlikte bu doğumların büyük çoğunluğu (%90) düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir (18).

Türkiye'de son yıllarda beta talasemi taşıyıcılığı oranında belirgin bir düşüş gözlemlense de, yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 5.500 civarında beta talasemi hastası olduğu bilinmektedir (9,14). Fakat, talasemi taşıyıcılığının yüksek olduğu ülkelere artan göç nedeniyle bu azalmanın kalıcı olmayacağı düşünülmektedir (15). Hastaların büyük çoğunluğu Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde bulunmakla beraber, akraba evliliklerinin yaygın olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalar, beta talasemi ve hemoglobinopatilerin toplam görülme oranının %4,3 olduğunu ancak bölgesel farklılıklar nedeniyle bu oranın %0,6 ile %13 arasında değişebildiğini ortaya koymuştur (9,16,17).

2.1.4. Patofizyoloji

Beta talasemiler, β -globin üretimini kodlayan mRNA'daki genetik mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Bu mutasyonlar, β -globin sentezinde hafif bir azalma (hafif β^+ talasemi alelleri) ya da tamamen olmaması (β^0 talasemi) şeklinde farklı derecelerde olabilir. β -globin sentezi bozulmuş olsa da hemoglobin yapısında yer alan α -globin zincirlerinin üretimi devam eder. Ancak eritrosit öncül hücrelerinde yeterli miktarda β -globin zinciri bulunmaması nedeniyle α -globin zincirleri oksidasyona uğrayarak presipitasyon oluşturur ve eritrosit membranında yapısal bozulmalara neden olur. Bu durum, kemik iliğindeki eritrosit öncüllerinin apoptozise uğramasına ve inefektif eritropoezin gelişmesine yol açar. Periferik dolaşıma ulaşan hasarlı eritrositler dalakta ekstrasvasküler hemolize uğrar. İnektif eritropoez ve hemoliz sonucu gelişen ciddi anemi ve doku hipoksisine sebep olur. Hipoksiye yanıt olarak eritropoetin (EPO) üretimi artar ve bu da kemik iliğinde inefektif eritropoezi ile ekstrasvasküler hematopoezi tetikler. Kemik iliğinde artan eritroid aktivite, yüz iskeletinde deformitelere yol açarken, ekstrasvasküler hematopoez nedeniyle splenomegali,

hepatomegali ve torakospinal bölgedeki kemik değişiklikleri ortaya çıkabilir. Heterozigot β -talasemide de globin zincirinin üretiminde bir bozukluk söz konusudur. Fakat bu hastalarda alfa zincir seviyesi daha düşük olup, eritrosit öncüllerinde proteolitik enzimlerin α -globin zincirlerini dengelemesi nedeniyle daha hafif bir inefektif eritropoez görülür. Talaseminin klinik tablosunun şiddeti, α - ve β -globin zincirleri arasında olan dengenin derecesine ve serbest α -zincir havuzunun büyüklüğüne bağlıdır. Bu zincirler arasında olan dengesizliği azaltan faktörler ile eritrosit öncüllerinde α -zincir fazlalığının varlığı, hastaların fenotipik özellikleri üzerinde doğrudan etkilidir. Bu durum, klinik farklılıkların ortaya çıkmasının temel nedenlerinden biridir (19,20).

Düzenli kan transfüzyonları ve artan gastrointestinal demir Emilimi, hastaların kalp, karaciğer, pankreas, renal medulla, adrenal zona glomeruloza, tiroid, paratiroid, kemik iliği ve dalak gibi pek çok organında demir birikimine yol açarak organ fonksiyon bozukluklarına neden olur. Ağır beta talasemi hastalarında, serbest veya transferrine bağlı olmayan demir birikimi, morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden biridir (21).

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik olarak β -talaseminin en şiddetli formu talasemi majör (TM) iken, daha hafif seyreden, kan transfüzyonuna daha az ihtiyaç duyan veya hiç gereksinim göstermeyen ve genellikle ileri yaşlarda tanı alan formu talasemi intermedia (TI) olarak adlandırılır. β -talasemi taşıyıcılığına sahip heterozigot bireyler ise talasemi minör terimi ile tanımlanmaktadır (21). β -TM hastalarında eritroid aktivitenin artması, hipermetabolik bir duruma yol açar. Bu durum kas ve yağ dokusunda belirgin bir azalmanın meydana gelmesine neden olur. Aynı zamanda eritroid hiperaktivitenin yükselmesi kemik yapısında çeşitli değişikliklere yol açabilir.

Bu değişiklikler arasında maksiller hipertrofi, malar çıkıntılarının belirginleşmesi, burun kökü basıklığı ve genu valgum gibi karakteristik iskelet deformiteleri yer alır. Bu yapısal değişiklikler nedeniyle hastalarda patolojik kırıklar da oluşabilir. Diğer olası klinik belirtiler arasında hepatosplenomegali (HSM), safra taşları, hipersplenizm bulguları, işitme problemleri ve bacak ülserleri bulunmaktadır (22).

Erken tanı alıp düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalar genellikle 10-11 yaşlarına kadar belirgin semptom göstermezler. Ancak bu yaşlardan sonra ortaya çıkan klinik tablo, uygulanan demir şelasyon tedavisinin etkinliğine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Yetersiz şelasyon tedavisi alan hastalarda, demir birikimi ve buna bağlı toksisite sebebiyle kardiyak, hepatik, renal, endokrin ve solunum sistemlerinde ciddi komplikasyonlar gelişebilir (23).

2.1.6. Beta Talasemiler

Beta talasemiler, 11. kromozom üzerindeki β -globin geninde oluşan nokta mutasyonları sonucunda meydana gelir (20). Bu hastalık genellikle otozomal resesif kalıtılır, ancak nadiren otozomal dominant geçiş de görülebilir (16). Bu nedenle yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar akraba evliliklerinin yaygın olması nedeniyle ülkemizde beta talasemili bebek doğum oranı oldukça yüksekti. 2002 yılında başlatılan ve halen devam eden Ulusal Talasemi ile Mücadele Programı sayesinde, evlilik öncesi talasemi taramalarının yaygınlaşmasıyla yeni doğan talasemili bebek sayısında yaklaşık %90 oranında bir azalma sağlanmıştır (9).

Dünya genelinde beta talasemi taşıyıcılığı %5,1 oranında görülürken, Türkiye’de bu oran %2,1’dir (16,21). Fakat, Akdeniz’e kıyısı olan bölgelerde bu oranların daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan genetik araştırmalarda 30’dan fazla mutasyon tespit edilmiş olup, en sık görülen mutasyonlar IVS-I-110 (%40), IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 olarak sıralanmaktadır (24,25). Talasemi hastalarında β^0 ve β^+ mutasyonları olmak üzere hastalığın klinik seyrini etkileyen iki ana mutasyon grubu bulunmaktadır (26,27).

Beta talasemi majör teşhisi konulan yenidoğanlar, doğum anında sağlıklı görünmelerine rağmen, hayatlarının ilk birkaç ayında belirgin hale gelen ve giderek şiddetlenen anemi belirtileri gösterirler. Hastalığın ilerleyişi, uygulanan kan transfüzyonunun yeterliliği, sürekli yapılan transfüzyonların yol açtığı demir birikimi ve demir şelasyon tedavisinin etkinliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. β -talasemi intermedia, asemptomatik taşıyıcılığa kıyasla daha ağır bir tablo sergilese de, β -talasemi majörden daha hafif bir klinik seyir izler. β -talasemi minör ise belirgin bir klinik soruna neden olmaz (8).

Tablo 1. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki Hb S, Hb D, alfa talasemi ve beta talasemi insidansları (28)

Bölge	Hb S (%)	Hb D (%)	α -talasemi(%)	β - talasemi (%)
Güney(Türkiye)	2,5	-	8	2,4-13,1
Çukurova Yöresi	3-47	0,3	3,3*	2,3-4,6
İçAnadolu	-	-	3,6**	2,1
Batı (Türkiye)	0,5	-	-	0,7-3,6
Ege Bölgesi	0.5	-	-	2,6-5,1
Marmara Bölgesi	2,5	-	-	3,4-11,7
*, Kolon kromatografi (HPLC); **, DNA Analiz yöntemi				

Sürekli transfüzyona ihtiyaç duyan homozigot β -talasemi hastalarında, demir fazlalığına ve birikimine bağlı belirtiler genellikle 10-11 yaş civarında ortaya çıkar. Ancak semptomların daha ileri yaşlarda gelişmesi, hastalığın talasemi intermedia formlarından birine dönüşebileceğini düşündürmektedir. Demir şelasyonu düzenli yapılan bazı hastalarda boy kısalığı görülebilse de büyüme süreci genel olarak normal seyreder. İlk on yıl boyunca düzenli kan transfüzyonu ile sağlıklı büyüme ve gelişim gösteren çocuklar, yeterli şelasyon tedavisi alamazlarsa ergenliğe geçiş sürecinde demir birikimine bağlı olarak gelişim problemleriyle karşılaşabilirler. Özellikle kız çocuklarında menarşın başlamaması gibi endokrinolojik belirtiler gözlenebilir (8).

İlerleyen yaşlarda hipogonadotropik hipogonadizm, diyabet, büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin sistem bozuklukları gelişebilir. Ergenlik gecikmesi ve boy kısalığı, hipofiz bezinde hasar oluştuğunu düşündüren önemli bulgulardandır. Adrenal yetmezlik ve tiroid fonksiyonlarında bozulmalar daha nadir görülen komplikasyonlar arasında yer alır. Yirmili yaşlarla birlikte kalp rahatsızlıkları görülme sıklığı artarak,

20'li ve 30'lu yaşlarda kardiyak demir birikiminin yol açtığı ölümler meydana gelebilir. Çoğu zaman bu komplikasyonlar enfeksiyonların tetiklemesiyle ortaya çıkmaktadır. β -talasemi majör hastalarında, ölüm nedenleri arasında en sık ventriküler aritmiler ve kalp yetmezliği görülmektedir. Kalp yetmezliği, talasemiye bağlı ölümlerin yaklaşık %70'inden sorumludur (8).

Desferroksaminin damar yoluyla sürekli infüzyon olarak verilmesi, ölümcül aritmiler ve ilerleyen kalp yetmezliğinin gerilemesine yardımcı olabilir. Kalp dokusundaki demir birikimini değerlendirmek amacıyla endomyokardiyal biyopsi önerilse de, bu yöntemin uygulanmasının zorluğu, demirin dokuda eşit dağılmaması ve hatalı örnekleme riskleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmemektedir.

Kardiyak demir birikimini belirlemek, farklı şelasyon tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmak ve uygun şelasyon programını belirlemek için kardiyak MRI daha güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Kronik hemolitik anemi, talasemi hastalarında erken dönemde safra taşlarının oluşumuna ve safra yollarında inflamasyona yol açabilir. Etkili bir tedavi ile kemik iliğindeki yetersiz eritrosit üretimi baskılanarak safra taşı gelişme riski azaltılabilir. Ayrıca, splenektomi (dalak alınması) ameliyatı sırasında önleyici bir tedbir olarak safra kesesinin de çıkarılması önerilmektedir (29).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

2.1.7.1. Beta Talasemi Major

Beta Talasemi Major hastalarında hemoglobin seviyeleri genellikle normalin 2-3 gr/dl altında seyreder. Periferik yayma analizlerinde, eritrositlerin farklı boyut ve şekillerde olduğu anizopoikilositoz, soluk renkte görüldüğü hipokromi, hedef hücre formunda bulunduğu ve belirli düzeyde bazofilik noktalanma içerdiği saptanır (30). Retikülosit seviyesinde belirgin bir artış gözlenmezken, çekirdekli eritrositler genellikle periferik kanda yer alır ve splenektomi sonrasında bu sayı daha da yükselir. Eğer sekonder bir splenomegali söz konusu değilse, lökosit ve trombosit seviyelerinde hafif bir artış meydana gelebilir. Kemik iliği incelemelerinde, öncü hücrelerde inklüzyon oluşumuna rastlanabilir. Kemik iliğinde eritroid hiperplazinin belirgin biçimde arttığı dikkat çeker. Eritroblastlar yoğun bazofilik noktalanma sergilerken, demir birikimi de belirgin şekilde fazladır. İnefektif eritropoez nedeniyle eritrositlerin

yaşam süresi kısalırken, daha uzun ömürlü olan hücrelerde diğerlerine kıyasla daha yüksek miktarda HbF bulunur. HbF seviyesinin yüksek olması (%10-90), homozigot β -talasemi için karakteristik bir özelliktir. β^0 talasemi vakalarında HbA üretimi olmaz. HbA2 düzeyi düşük, normal ya da yüksek olabilir; fakat her durumda HbA'dan daha baskındır. Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen hemoglobin sentez testleri, globin zincirleri arasında belirgin bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Bu dengesizlikte, alfa globin zincirleri, beta ve gamma zincirlerine kıyasla belirgin şekilde daha fazladır (29).

2.1.7.2. Beta Talaseminin Diğer Klinik Tipleri

Beta talasemi intermedia tanısı konulan hastalar, asemptomatik taşıyıcılara kıyasla daha belirgin klinik bulgular gösterirken, talasemi major hastalarına oranla daha hafif bir hastalık seyri izler. Daha ciddi vakalarda, homozigot Beta-talasemi nedeniyle düzenli transfüzyona bağımlı hastalara göre belirtiler daha geç ortaya çıkar ve bu bireylerin kan nakli almaksızın hemoglobin seviyeleri yaklaşık 6 gr/dl olarak ölçülür. Bunun yanı sıra, bazı hastalar erişkinlik dönemine kadar herhangi bir belirti göstermeden ilerleyebilir ve transfüzyon gereksinimi olmadan hemoglobin düzeylerini 10 gr/dl civarında sürdürebilir. Beta talasemi minör olan bireylerde klinik açıdan belirgin bir sorun gözlenmez. Hemoglobin seviyeleri genellikle 9-11 gr/dl aralığında değişir. Eritrositler küçük yapıdadır ve hemoglobin içeriği yetersizdir. Heterozigot beta-talasemili hastalarda kemik iliğinde hafif düzeyde eritroid hiperplazi saptanabilir ve nadiren inklüzyon oluşumuna rastlanabilir. Hafif düzeyde inefektif eritropoez mevcut olsa da eritrositlerin yaşam süresi genellikle normal ya da normale yakın değerlerde kalır. HbA2 seviyeleri %3,5 ile %7 arasında değişkenlik gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısında HbF seviyeleri %1-3 aralığında ölçülürken, bazı vakalarda %5'in üzerine çıkabildiği bildirilmiştir (8).

2.1.8. β -Talasemi Major Hastalarının Vücut Demir Yükü Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

Beta talasemi major hastalarında uygulanan transfüzyon ve şelasyon tedavileri, hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu tedavi yaklaşımları sayesinde hastaların yaşam süreleri uzamış, ancak bu durum endokrin ve karaciğerle ilgili komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olarak yaşam kalitesini etkilemiştir. Bu nedenle, talasemi hastaları için daha gelişmiş ve kapsamlı tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve süperiletken kuantum girişim cihazı (SQUID) gibi noninvaziv yöntemler, organlardaki demir birikimini erken dönemde tespit etmeyi mümkün kılmıştır (7). Serum ferritin seviyesi, toplam vücut demir deposunun yalnızca %1'ini yansıtmaktadır ve karaciğer hastalıkları, kronik inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklar ile hematolojik ve onkolojik malignitelerden etkilenebilmektedir (31).

Serum ferritin düzeyi ile karaciğerdeki demir miktarının kantitatif ölçümü arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır (29). SQUID teknolojisi ile yapılan araştırmalar, vücutta demir seviyelerindeki değişimlerin yalnızca %25'inin serum ferritin değerlerindeki dalgalanmalarla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. SQUID yöntemi, hepatik manyetik duyarlılığın ölçümünde, karaciğer biyopsisiyle yapılan doğrudan demir ölçümleriyle yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Fakat, yüksek maliyetli ve karmaşık bir teknoloji gerektirdiği için bu yöntem yaygın olarak kullanılamamaktadır (7).

Karaciğer, vücutta demirin ilk biriktiği organ olup, toplam vücut demirinin %70'ten fazlası burada bulunmaktadır (7). Toplam vücut demir yükünü belirlemenin en yaygın kabul edilen yöntemi, karaciğer biyopsisi ile atomik absorpsiyon spektrometrisi kullanılarak dokudaki demir seviyesinin ölçülmesidir (32). Biyopsi ile elde edilen doku örneklerindeki demir birikiminin belirli derecelendirme yöntemleriyle analiz edilmesi, parankimal demir depolarının genel görünümünü değerlendirmeye yardımcı olur. Biyopsi yöntemi, yalnızca kimyasal demir miktarını ölçmekle kalmayıp, aynı zamanda histolojik incelemeye de olanak tanır. Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ölçümü, hepatik demir dağılımındaki dengesizlikler ve fibrozis derecesinin yüksekliği gibi faktörlerden etkilenebilir (31).

Talasemili hastalarda, bilgisayarlı tomografi, artan dansitenin tespit edilerek aşırı demir birikiminin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Ancak, BT taramaları, yüksek dozda radyasyon maruziyetine yol açmaktadır (21).

Manyetik rezonans görüntüleme ile karaciğerdeki demir birikimi, SIR ve relaksometri teknikleri kullanılarak değerlendirilmiştir (7). T2 MRI yöntemi, demir miktarının kuru karaciğer ağırlığına oranı 1,8 mg/g'i aştığında doğru bir tespit sağlayan bir yöntem olarak standart hale getirilmiş ve geçerliliği kanıtlanmıştır. Talasemi hastalarında, karaciğer demir seviyesinin 3,2 ile 7 mg/g arasında olması önerilmektedir (33).

T2 MRI, hareketli organlardan veri toplama yeteneği sayesinde kardiyak demir birikiminin saptanmasında önemli bir rol oynar. Bu teknik, kalpte demir yükünün erken teşhis edilmesine yardımcı olarak yeni şelasyon tedavilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuş ve hayati tehlike oluşturabilecek demir birikimlerinin önlenmesi sağlanmıştır. Beta talasemi major hastalarında, kardiyak demir yükünün non-invaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılan tek yöntem kardiyovasküler MRI'dır (21).

Hipofiz MRI, adenohipofizde biriken aşırı demirin erken dönemde tespit edilmesine olanak tanır ve uygun bir şelasyon tedavisi ile bu durumun geri döndürülebileceği belirtilmektedir (29). Çalışmalar, gradient-echo T2 ağırlıklı MRI'nın optimal teknik olduğunu ortaya koymuştur (34).

Pankreas MRI teknikleri, talasemi hastalarında demir birikimini analiz etmek amacıyla SIR ve relaksometri yöntemleri kullanılarak uygulanmaktadır (35). Adrenal MRI ile gerçekleştirilen bir araştırmada, adrenal bezlerde ve karaciğerdeki demir birikimi arasında anlamlı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (7).

2.1.9. Talasemili Hastaların Yönetimi ve Prognoz

2.1.9.1. Transfüzyon

Beta Talasemi Major tanıli hastaların tedavi sürecinde temel yöntemler arasında eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların takibi ve yönetimi ile hematopoetik kök hücre nakli bulunmaktadır. Eğer bir hastada Beta Talasemi Major tanısı konmuşsa ve klinik semptomlar mevcutsa ya da hemoglobin düzeyi 7 g/dL'nin altına düşmüşse, transfüzyon tedavisi öncelikli olarak uygulanmaktadır. Klinik olarak yaygın bir yaklaşım, hemoglobin seviyesini 9,5 g/dL'nin üzerinde tutmaktır. Bu yöntem, kemik iliğindeki aşırı üretimi azaltarak ve inefektif eritropoezi yavaşlatarak hastalığın etkilerini hafifletmeye yardımcı olur. Düzenli transfüzyon tedavilerinin temel hedefleri arasında, çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek, büyüme ve gelişimi desteklemek, kemik yapısında meydana gelebilecek bozuklukları ve ekstramedüller kan üretimini önlemek yer almaktadır (2).

Hastalar genellikle 2 ila 5 hafta aralıklarla, ortalama 10-15 ml/kg dozunda kan transfüzyonu almaktadır. Kan transfüzyonları sırasında gelişebilecek reaksiyonların, özellikle alloimmunizasyon ve ciddi alerjik yanıtların önüne geçmek için, daha öncesinde transfüzyon almamış kişilerden uygun kan seçimi yapılmalı ve işlem sırasında lökosit filtresi kullanımı tercih edilmelidir (2).

2.1.9.2. Demir Şelasyonu

Talasemiyle ilgili kılavuzlarda, demir şelasyon tedavisine genellikle 20 transfüzyon sonrasında ya da serum ferritin seviyesinin 1000 ng/ml'yi geçtiğinde başlanması önerilmektedir. Demir toksisitesine yol açabilecek kritik eşik değerler ise karaciğer demir konsantrasyonunun 440 mmol/g kuru ağırlığı aşması ve serum ferritin seviyesinin 2500 ng/ml üzerine çıkması olarak belirlenmiştir. Tedavi sürecinde, serum ferritin düzeylerini 500-1000 ng/ml aralığında tutulması doku hasarını önlemek açısından büyük önem taşımaktadır. İdeal bir demir şelatörü, yüksek Fe³ bağlanma kapasitesine, yavaş metabolizmaya, güçlü şelasyon özelliğine sahip olmalı ve dokulara kolay nüfuz edebilmelidir. Ayrıca, demir bazlı enzimlerle etkileşime girmemesi ve dokular üzerinde toksik bir etkiye neden olmaması gerekir (36).

Demir yüklenmesinin tedavisinde aşağıdaki algoritma takip edilmelidir (2):

1- Önleyici tedavi: Şelasyonun temel amacı, vücuda alınan demirin uzaklaştırılmasını sağlayarak demir seviyelerinin güvenli aralıkta tutulmasını sağlamaktır.

2- Kurtarma tedavisi: Eğer vücutta aşırı demir birikmişse, kan transfüzyonlarından gelen demir miktarından daha fazlasının atılması gerekmektedir. Demir atılım süreci yavaş ilerleyebilir ve birikmiş demir, kalıcı doku hasarına yol açabileceğinden, riskli seviyelere ulaşmadan önce şelasyon tedavisine başlanması önerilmektedir.

3- Acil tedavi: Kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkarsa, tedavi protokolünün gözden geçirilmesi ve daha agresif bir tedavi uygulanması gerekebilir.

4- İlaç doz ayarlaması: Hastanın toplam demir yükü ve demirin vücuttaki dağılımı (örneğin, karaciğer demiri seviyesi ve kalp fonksiyonları) göz önünde bulundurularak tedavi dozu düzenlenmelidir. Şelasyon sürecinde iki temel risk faktörü bulunmaktadır:

- a. Yetersiz şelasyon nedeniyle aşırı miktarda demir birikimi.
- b. Aşırı şelasyon sonucunda gelişebilecek toksik etkiler.

5- İlaç Tedavisi Uyumu: Şelasyon tedavisinin başarılı olabilmesi, düzenli ve doğru şekilde uygulanmasına bağlıdır. Bu süreç, hastanın tedavi planına tam bağlılık göstermesini gerektirir. Düzensiz veya aralıklı olarak yüksek dozda şelasyon yapılması, demir dengesini bozabilir, sürekli koruma sağlamadığı gibi şelatörlerin toksisite riskini artırabilir. Tedaviye uyum sorunları, Desferoksamin (DFO) infüzyonlarının zorlukları, şelatörlere karşı alerjik reaksiyon gelişmesi veya psikolojik ve sosyal etkenlerden kaynaklanabilir. Tedavi merkezlerinin temel görevi, aile desteğini de içeren bir yaklaşımla, hastaların tedaviye uyum sürecini izlemek ve teşvik etmektir. Fakat, hastaların tedavi sürecinde aktif katılım göstermeleri genellikle en olumlu sonuçları doğurmaktadır.

Günümüzde kullanılan üç ana demir şelasyon ajanı arasında Desferoksamin (DFO), Deferipron (DFP) ve Deferasirox (DFX) bulunmaktadır.

Desferoksamin (DFO); demir şelasyonu amacıyla ilk kullanılan ilaç olup, iki yaş üzerindeki hastalarda uzun yıllardır tedavi sürecinde yer almaktadır. İki temel mekanizma üzerinden etkili olur: Vücuttaki demiri bağlayarak atılmasını sağlarken, aynı zamanda serbest radikallerin yol açtığı zararları azaltır. DFO'nun etkinliği, uygulanan doz, uygulama yöntemi, vücuttaki demir birikim düzeyi, C vitamini miktarı ve hastanın tedaviye uyumu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Uzun yıllara dayanan araştırmalar, haftada en az 5 gün, 8-10 saat süren infüzyon yoluyla uygulanan 40-50 mg/kg DFO monoterapisinin, ferritin seviyelerinin kontrol altına alınmasında başarılı olduğunu göstermiştir. Fakat, çocuk hastalarda büyüme üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurularak, günlük dozun 40 mg/kg'ı geçmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (34,35).

Aşırı demir birikiminin olduğu hastalarda, DFO'nun sürekli infüzyon ya da intravenöz uygulama ile daha etkili bir şelasyon sağladığı bilinmektedir. C vitamini, demir atılımını destekleyebilir, fakat yüksek dozda alındığında demirin toksik etkilerini artırabilir. DFO tedavisine yeni başlayan bir hastada C vitamini takviyesi kullanılacaksa, birkaç hafta beklenmesi tavsiye edilmektedir. DFO'nun bazı yan etkileri, özellikle işitme kaybı ve kulak çınlaması (tinnitus) gibi durumlar, kalıcı olabilir ve genellikle yüksek dozlarla ilişkilidir. Bu tür yan etkiler, özellikle düşük demir yüküne sahip bireylerde daha yaygın olarak görülmektedir. Eğer işitme veya görme ile ilgili yan etkiler ortaya çıkarsa, DFO tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, hızlı büyüme dönemindeki çocuklarda, DFO'nun büyüme sürecini olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. DFO kullanımındaki en büyük zorluk, yan etkilerden çok, hastaların tedaviye uyum sağlama konusundaki güçlükleridir. Bu tedavinin en büyük dezavantajları arasında, yüksek maliyet, intravenöz uygulama gereksinimi ve hastaların tedaviye düzenli devam etmekte yaşadığı zorluklar yer almaktadır (2,37).

Deferipron, 1980'li yıllarda İngiltere'de klinik çalışmalara dahil edilen, oral olarak kullanılan bir demir şelatörüdür. Temel etki, plazmada transferine bağlı olmayan serbest demiri mobilize ederek vücuttan atılımını sağlamaktır. Günlük 75-100 mg/kg dozunda bölünerek uygulanmaktadır. Retrospektif çalışmalar, Deferipron'un tek başına ya da DFO ile kombine olarak kullanıldığında, yalnızca DFO tedavisine kıyasla hayatta kalma avantajı sunduğunu ortaya koymuştur (34,36).

Bunun yanı sıra, bir yıl süresince yalnızca Deferipron kullanımı, DFO ile karşılaştırıldığında kalp kasında biriken demiri azaltma konusunda daha başarılı bulunmuştur. Fakat, bazı çalışmalarda Deferipron monoterapisinin DFO'dan daha iyi hayatta kalma oranları sağladığı gösterilmiş olsa da, bu sonuçlar bazı sistematik meta-analizlerde doğrulanmamıştır (38).

Deferipron'un yan etkileri arasında en bilinenleri, agranülositoz, nötropeni, eklem ağrıları ve şişlikler, mide problemleri ve çinko eksikliği yer almaktadır. Deferipron'un en ciddi yan etkisi agranülositoz olup hastaların %0.5 ila 1'inde görülürken, %5'inde nötropeni gelişebilir. Bu nedenle, agranülositoz riskini izlemek amacıyla hastaların haftalık tam kan sayımı yaptırılmaları önerilmektedir (38,39).

Deferasirox (DFX), aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde kullanılan ve günde tek doz şeklinde oral olarak alınabilen bir ilaç olarak geliştirilmiştir. Dünya genelinde 100'den fazla ülkede Beta Talasemi Major hastaları için ilk tercih olarak onay almıştır. DFX, her bir demir atomu için iki molekül bağlama kapasitesine sahip, oral yoldan alınan bir tridentat demir şelatörüdür. Ağız yoluyla alındığında yarı ömrü 8 ila 16 saat arasında değişmekte olup, demirin büyük çoğunluğunu dışkı ile atılmasını desteklemektedir (40).

Genellikle sabah saatlerinde efervesan tablet formunda alınan DFX'in önerilen günlük dozu 30 mg/kg'dır. Beklenen yanıt elde edilmediği takdirde, bu doz 40 mg/kg seviyesine kadar yükseltilebilir. DFX film tabletin ise önerilen dozu 21 mg/kg 'dır. Bu doz 28 mg/kg seviyesine kadar yükseltilebilir. Böbrek yetmezliği, bazen mevcut böbrek hasarıyla bağlantılı olarak DFX kullanımı sırasında seyrek olarak rapor edilmiştir. Gastrointestinal şikayetler, özellikle bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı, hastaların yaklaşık %8'inde görülmüştür.

Nadiren lens bulanıklığı ve işitme kaybı vakalarına rastlanmıştır, bu nedenle hastaların tedaviye başlamadan önce ve devamında yıllık olarak lens muayeneleri ile odimetrik testlerden geçmesi önerilmektedir (38). Bunun yanı sıra, DFX tedavisi sırasında agranülositoz, nötropeni ve kan değerlerinde azalmalar bildirilmiştir. Ciltte ürtiker benzeri döküntüler, DFX tedavisi süresince oluşabilir. Bu reaksiyonlar sıklıkla aşırı duyarlılıkla ilişkilidir ve tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde ortaya çıkmaktadır (39).

2.1.9.3. Splenektomi

Bazı Beta Talasemi Major ve İntermedia tanılı hastalarda, artan demir yükünü kontrol altına almak için splenektomi önerilebilmektedir. Fakat, bu prosedürün her hasta için standart bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmesi gerektiği söylenemez. Şelasyon tedavisi ile yeterli şekilde yönetilemeyen demir birikimi, artan transfüzyon ihtiyacı, hipersplenizm (sitopeni belirtileri ile beraber) ve semptomatik splenomegali (sol üst karında ağrı, erken doyma hissi ve belirgin dalak büyümesi) gibi durumlar, splenektomi için endikasyon oluşturabilecek faktörler arasındadır. Splenektomi planlanan hastalar, operasyon öncesi safra kesesi taşı riski açısından değerlendirme yapılmalı ve gerek duyulursa, splenektomi ile beraber kolesistektomi de uygulanmalıdır (2).

Beta Talasemi İntermedia tanılı hastalarda, 5 yaşından küçük çocuklar için splenektomi sıklıkla önerilmez. Ancak, anemi sebebiyle büyüme ve gelişme geriliği yaşıyor ve kan transfüzyonu ya da şelasyon tedavisi uygulanamıyorsa, hipersplenizm ve semptomatik splenomegali olması halinde splenektomi bir alternatif olarak düşünülebilir (41).

2.1.9.4. Kök Hücre Nakli

Beta Talasemi Major hastalığında kesin tedavi seçeneği, hematopoetik kök hücre naklidir. Düzenli şelasyon tedavisine uyum gösteren ve hepatomegali ya da fibrozis gelişmemiş hastalarda, hastalıksız sağ kalım oranının %90'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir. Bu yüksek başarı oranı, özellikle HLA ile tam uyumlu kardeş donörlerden yapılan nakillerde elde edilmektedir (42).Fakat, daha ileri yaşlardaki veya birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda, rejeksiyon yaşanmadan sağ kalım oranı %75'in altına düşebilir. Günümüzde kök hücre nakli, HLA uyumlu bir donöre sahip olan düşük riskli çocuk hastalar için tavsiye edilen tedavi yöntemidir (43).

2.1.9.5. HbF Düzeyini Artıran İlaçlar

HbF seviyesini artırmak için, 5-azasitidin, hidroksiüre, eritropoezi uyaran ilaçlar, kısa zincirli yağ asitleri ve talidomid gibi ajanlar kullanılabilmektedir. Hidroksiüre tedavisi, bazı Beta Talasemi Major hastalarında olumlu sonuçlar verebilir ve transfüzyon ihtiyacını azaltabilir, fakat bu yöntem her hastada aynı derecede etkili olmayabilir (44,45).

2.1.9.6. Gen Tedavisi

Perrine ve ekibi, 2010 yılında, ağır Beta Talasemi Major tanısı konmuş bir yetişkin hastada, lentiviral β -globin gen transferi kullanarak transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırmayı başardıklarını bildirmiştir (46,47). Bu başarı ile, β ve γ -globin genlerinin lentiviral vektörler aracılığıyla transfer edilmesine yönelik klinik araştırmaların önemi artmıştır. Uzun vadede, talaseminin genetik temelini düzeltmeye yönelik gen terapisinin standart tedavi haline gelmesi hedeflenmektedir (44,45).

2.1.9.7. Diğer Talasemi Tiplerinin Tedavisi

HbH hastalığı bulunan bireylerde, ciddi anemi veya splenomegali belirtileri görülmediği sürece özel bir tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Splenektomi yapılan hastalarda, tromboembolik komplikasyon riski, Beta Talasemi hastalarına göre daha yüksek olabilir. HbH hastalarının oksidan etkili ilaçlardan kaçınması önemlidir. Orak hücreli talasemi tedavisinde ise, orak hücre anemisinde uygulanan tedavi yöntemlerine benzer protokoller takip edilmektedir. Beta Talasemi intermedia hastalarında ise tedavi planlaması daha karmaşık bir süreçtir. Hemoglobin seviyesi 6-7 g/dL aralığında stabil kalan hastalarda, transfüzyon kararının dikkatle ele alınması gerekir. Bu hastalar, yaşamlarının erken döneminde düzenli takip edilmeli; eğer büyüme geriliği veya kemik deformiteleri gelişmezse transfüzyonsuz izlenmelidir. Fakat, bu tür komplikasyonlar meydana gelirse, düzenli transfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Anemi, hipersplenizm sebebiyle ağırlaştığında, splenektomi bir seçenek olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, şelasyon tedavisinin gerekliliğini belirlemek için ferritin seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (9).

2.1.9.8. Destek Tedavileri

Sürekli transfüzyon alan hastalarda folik asit desteğine ihtiyaç duyulmamaktadır. Fakat, transfüzyona bağımlı olmayan Beta Talasemi intermedia hastalarına, günlük 1 mg folik asit kullanımı önerilmektedir (48). Buna ek olarak, E vitamini ve çinko takviyesinin faydalı olabileceğini destekleyenler de bulunmaktadır (49). Hepatit B aşısının tüm hastalara uygulanması büyük önem taşımaktadır. Eğer hastada endokrin bozukluklar mevcutsa, duruma uygun şekilde tiroksin, growth hormon, östrojen veya testosteron gibi hormon replasman tedavileri uygulanması tavsiye edilmektedir (50).

2.1.10. Prognoz

Son yıllarda, Beta Talasemi Major hastaları için geliştirilen etkili transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile hastalık seyri belirgin biçimde iyileşmiştir. Çalışmalar, desferroksamin ile beraber deferipronun da kardiyak hastalık riskini belirgin şekilde azalttığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, deferasiroxun kalpte biriken demirin atılımında başarılı olduğu gözlenmiştir (51).

2.1.11. Korunma

Bazı bölgelerde talaseminin yol açtığı ekonomik yük oldukça fazladır. Bu sebeple, hastalığın önlenmesinde en etkili yöntemlerden biri prospektif genetik danışmanlıktır. Bu yaklaşım sayesinde, bireyler taşıyıcılık açısından taranarak, taşıyıcı olan kişilerin başka bir taşıyıcı ile evlenmemesi konusunda bilinçlendirilmesi hedeflenmektedir. Prenatal tanı da korunma yöntemleri arasında yer almaktadır. Beta-talasemi için prenatal tanı için, hamileliğin 18. haftasında fetüsten alınan kan örneğiyle globin zincir analizi yapılmaktadır. Fakat, bu yöntemin hamileliğin ilerleyen dönemlerinde uygulanması nedeniyle bazı dezavantajları bulunur. Bu sebeple, ilk trimesterde prenatal tanıya olan ilgi giderek artmıştır. İn utero fetal DNA analizi kullanılarak amniyotik sıvıdan hemoglobinopati teşhisi konulabilir. Ancak, bu

yöntemde de amniyotik hücrelerin kültürde büyütülmesi zorunluluğu nedeniyle bazı dezavantajlar söz konusudur. Koryonik villus örnekleme, gebeliğin 9. haftasında DNA analizi yapılmasını mümkün kılmaktadır (9).

2.1.12 Talasemi Komplikasyonları

Talasemi hastalarında kan transfüzyonları ve şelasyon tedavisinin uygulanması, hastalıkla ilgili bilgi düzeyimizin artmasıyla birlikte yaşam süresinin belirgin şekilde uzamasına katkıda bulunmuştur. Fakat, olumlu gelişmeler olmasına rağmen, hastalarda farklı organ ve sistemlerde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (52).

Özellikle Beta Talasemi Major hastalarında, kalp dokusu demir birikiminin olumsuz etkilerine karşı oldukça duyarlıdır. Bu birikim, özellikle kalbin ventriküler bölgelerinde daha belirgin şekilde ortaya çıkar. Kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve en yaygın olarak atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları, bu hastalarda sık karşılaşılan sorunlardandır (53).

Beta Talasemi Major tanılı hastalar, sık sık kan transfüzyonuna ihtiyaçları olduklarından, transfüzyona bağlı komplikasyonlar daha çok görülür. Hepatit C, bu hastalarda karaciğer fibrozisi gelişmesine yol açabilecek en önemli risk faktörlerinden biridir (51). Buna ek olarak, Hepatit B enfeksiyonları da görülebilir. Zaman içinde bu durum, siroz veya hepatoselüler karsinom gibi ciddi karaciğer hastalıklarına ilerleyebilir (54).

Beta Talasemi Major hastalarında, etkisiz eritropoez, aşırı demir yüklenmesi ve DFO tedavisine bağlı olarak kas-iskelet sisteminde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Kemik yoğunluğunun azalması, osteoporoz, kırıklar, eklem ve kemik ağrıları, sırt bölgesinde rahatsızlık, omurga ile intervertebral disk sorunları ve belirgin üst kesici dişlerle karakterize yüz yapısı bu komplikasyonlar arasında yer almaktadır (55).

Böbrekle ilgili sorunlar açısından, kanlı idrar, tübüler ve glomerüler fonksiyon bozuklukları ile böbrek taşı oluşma riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (52).

Enfeksiyonlar, Beta Talasemi Major hastalarında en yaygın ölüm nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Splenektomi, aşırı demir birikimi sebebiyle bağışıklık

sisteminin baskılanması, fagosit fonksiyonlarında bozulma, sık kan transfüzyonu, kemik iliği nakli ve santral venöz kateter kullanılması gibi faktörler enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu bireylerde üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut gastroentestinal enfeksiyonlar gibi hafif hastalıkların yanı sıra pnömoni, sepsis, safra yolu ve salmonella enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlar daha yaygın olarak gözlemlenmektedir. DFO tedavisi uygulanan hastalarda, *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonlarında belirgin bir artış rapor edilmiştir (56).

Beta Talasemi İntermedia hastalarında, düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi uygulanması bazı komplikasyonlara yol açabilir. Beta Talasemi Major hastalarına kıyasla, Beta Talasemi İntermedia hastalarında ekstramedüller hematopoezin bir sonucu olarak dalak ve safra taşları, hepatomegali, bacak ülserleri, pıhtılaşma bozuklukları, pulmoner hipertansiyon ve kalp fonksiyonlarında yetersizlik daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (57).

Beta talasemi hastalarında çeşitli dermatolojik sorunlar sıkça görülmektedir. Ciltte en yaygın gözlenen değişiklikler, solukluk (pallor), kuruluk (xerosis) ve sarılık (jaundice) olup, beyaz çizgiler (leukonychia) ve diş eti iltihabı (gingivitis) sırasıyla en yaygın tırnak ve ağız mukozası değişiklikleri arasındadır. Demir şelasyonu için DFO kullanan hastalarda cilt kuruluğu daha sık rastlanmakta olup, serum ferritin seviyelerinin kuruluk, hiperpigmentasyon ve sarılık gelişen bireylerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (58).

2.2. Talasemide Deri Bulguları

Beta talasemi majör hastalarında yaygın olarak görülen cilt belirtilerini inceleyen çeşitli tıbbi çalışmalar mevcuttur. Kuzey Bengal Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Bölümü ve Talasemi Bakım Ünitesi'nde yapılan bir çalışmada, en yaygın dermatolojik değişiklikler kuruluk (%66,1) ve hiperpigmentasyon (%53,6) olarak saptanmıştır.

Ayrıca, Pityriasis versicolor ve alba (%12,5), ürtiker (%5,4), acanthosis nigricans (%8,9) gibi diğer yaygın cilt problemleri de kaydedilmiştir. Genel hiperpigmentasyona ek olarak, bazı hastalarda yalnızca alın bölgesinde hiperpigmentasyon (%12,1) gözlemlenmiştir. Daha nadir görülen dermatolojik değişiklikler arasında molluscum contagiosum, yaygın saç dökülmesi, tırnak

kırılganlığı, mukozal hiperpigmentasyon, çiller, akne benzeri döküntüler, isilik (miliaria) ve pomfoliks bulunmuştur (59).

Kaşıntı (pruritus), genel dermatoloji kliniklerinde çok yaygın bir şikayettir. Toplum temelli bir çalışmada, pruritus yaygınlığı %8,4 olarak bulunmuştur (60). Stresli yaşam olayları ile cilt semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, en yaygın bildirilen semptomun pruritus olduğu belirlenmiştir (61).

Demir bağlayıcı ilaçlardan deferipron kullanımı ile serum çinko seviyelerinin düşebileceği ve bu durumun dermatolojik bozukluklara neden olabileceği önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Pruritus, yara izleri, hiperpigmentasyon ve kuruluk en sık görülen cilt problemleridir (62).

Yapılan bir çalışmada ,Nisan-Haziran 2008 tarihleri arasında 78 Beta Talasemi Major hastası değerlendirilmiş ve hastaların %83,3' ünde dermatolojik hastalık olduğu teşhis edilmiştir.Kaşıntı ve kuruluğun yaşla birlikte arttığı,kuruluk olan hastalarda serum ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.Tespit edilen bulgular Tablo 2 de gösterilmiştir (4).

Tablo 2: Talasemili hastalarda görülen cilt bulguları (4).

Cilt Bulgusu	Sıklık(%)
Pruritus	37,2
Kuruluk	34,6
Yara izleri	24,4
Çiller (ephelides)	23,1
Desferoksamin pompasına bağlı cilt tahrişi/kızarıklık	12,8
İdiopatik guttat hipomelanoz	6,4
Pityriasis alba	6,4
Mantar enfeksiyonları	5,1
Siğiller (verruca vulgaris)	5,1
Ürtiker	3,8
Aşırı terleme (hiperhidroz), kontakt dermatit ve akne	2,6
Necrobiosis lipoidica ve melazma	1,3
Diğer cilt problemleri	14,1

Mısır'da yapılan başka bir çalışmada ,Menoufia Üniversitesi Hastanesi'nde (Haziran 2017-Şubat 2018),105 transfüzyona bağımlı Beta Talasemi Major tanılı hastada gözlenen en yaygın cilt bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir (63).

Tablo 3: Transfüzyon bağımlı Beta Talasemi Major tanılı hastalarda cilt bulguları (63)

Cilt Bulgusu	Sıklık(%)
Pruritus	34,3
Kuruluk	24,8
Ürtiker	21,0
Çiller (ephelides)	17,1
Mantar enfeksiyonları	11,6
Pityriasis alba	10,5
Yara izleri	10,5
Desferoksamin pompasına bağlı cilt tahrişi/kızarıklık	9,5
Herpes simpleks	9,5
Akne	3,8
İsilik (miliaria)	6,7
Kontakt dermatit	4,8
Verruka vulgaris (siğil)	8,6

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniğine 01 Kasım 2023-01 Şubat 2025 tarihleri arasında düzenli başvuran 12 ay-18 yaş arası Talasemi Major tanılı 17 erkek ve 13 kız toplam 30 hastanın verileri dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya 01.11.2023-01.02.2025 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimize Talasemi Major tanısı ile takip edilen 12 ay-18 yaş arası dermatoloji uzmanı tarafından değerlendirilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri

12 aydan küçük ve 18 yaş üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Hastaların izlem ve değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların, yaşı, cinsiyeti ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş ve cilt bulguları ile aralarındaki ilişki incelenmiştir.

3.4. İstatistik Yöntemi

Analizlerde SPSS 27.0 istatistik programı kullanılmıştır. Numerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya medyan, kategorik değişkenler sayı ve % (yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Histogram ve Skewness-Kurtosis ile bakılmış olup normal dağılım gösteren sürekli verilerin vaka kontrol grup karşılaştırmaları için Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyenlere Mann

Whitney U testi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin vaka ve kontrol gruplarındaki ayrı ayrı ilişkilerini tespit etmek için Pearson korelasyon analizinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Hipotezler çift yönlü olup %95 güven aralığında $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu uzmanlık tezi çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.02.2024 tarihli ve 156 sayılı karar no ile onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Talasemi Major tanılı 17 erkek ve 13 kız toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $8,23 \pm 5,16$ yıl olup, en genç hasta 1 yaşında, en yaşlı hasta ise 16 yaşındaydı. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi $8,58 \pm 1,02$ g/dL olarak saptanırken, ortalama ferritin düzeyi $1916,28 \pm 1696,12$ ng/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların ferritin düzeyleri geniş bir dağılım göstermiş olup, en düşük değer 365 ng/dL, en yüksek değer ise 8735 ng/dL olarak ölçülmüştür. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları.

Özellikler	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş(yıl)	$8,23 \pm 5,16$	8,00	1	16
Hemoglobin(g/dl)	$8,58 \pm 1,02$	8,75	6,3	10,5
Ferritin(ng/dl)	$1916,28 \pm 1696,12$	1411,20	365	8735

SS: Standart Sapma.

Çalışmamızdaki hastaların %60’ında en az bir cilt bulgusu tespit edilmiştir. En sık gözlenen cilt bulgusu %36,67 oranında kserozis olup, bunu %13,33 ile efelid, %10 oranında postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve pitriazis alba takip etmiştir. Daha nadir olarak liken planus %3.33, dudaklarda eksfoliyasyon %3.33, epidermal nevüsler %3.33 ve akne vulgaris %3.33 gözlenmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda tespit edilen cilt bulgularının dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastalarda tespit edilen cilt bulgularının dağılımı.

Cilt Bulguları	n	%
Kserozis	11	36,67
Efelid	4	13,33
Liken Planus	1	3,33
Dudaklarda Eksfoliyasyon	1	3,33
Epidermal Nevüsler	1	3,33
Akne Vulgaris	1	3,33
Postinflamatuar Hiperpigmentasyon	3	10
Pitriazis Alba	3	10

Çalışmamızda cilt bulgusu olan hastaların ortalama serum ferritin düzeyi $2157,26 \pm 1214,55$ ng/dL, cilt bulgusu olmayan hastaların ise $1554,79 \pm 1949,17$ ng/dL olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,349$). Spesifik cilt bulguları açısından değerlendirildiğinde, efelid bulunan hastaların ferritin düzeyi daha yüksek ($2790,07 \pm 1405,57$ ng/dL) olmakla birlikte, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,258$). Benzer şekilde, kserozis ($p=0,431$) ve postinflamatuar hiperpigmentasyon ($p=0,481$) gibi cilt bulguları ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama serum ferritin düzeyleri ile cilt bulguları arasındaki ilişki Tablo 6’da gösterilmiştir

Tablo 6. Hastaların ortalama serum ferritin düzeyleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.

Cilt Bulguları		Ferritin(ng/dl)	p
Cilt bulgusu	Yok	1554,79± 1949,17	0,349
	Var	2157,26 ± 1214,55	
Kserozis	Yok	1693,70 ± 1256,31	0,431
	Var	2300,73 ± 2290,23	
Efelid	Yok	1781,85 ± 1720,20	0,258
	Var	2790,07 ± 1405,57	
Liken Planus	Yok	1902,63 ± 1724,47	NaN
	Var	2312.00 ± NaN	
Dudaklarda Eksfoliyasyon	Yok	1681.15 ± 1123.29	NaN
	Var	8735.00 ± NaN	
Epidermal Nevüsler	Yok	1920.36 ± 1725.99	NaN
	Var	1798.00 ± NaN	
Akne Vulgaris	Yok	1969.77 ± 1700.19	NaN
	Var	365.00 ± NaN	
Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon	Yok	1962.80 ± 1768.89	0,481
	Var	1497.60 ± 863.20	
Pitriazis Alba	Yok	1962.80 ± 1768.89	0,481
	Var	1497.60 ± 863.20	

NaN: Not a number(eksik veya yeterli olmayan veri)

Çalışmamızda cilt bulgusu olan hastaların hemoglobin düzeyi $8,56 \pm 1,14$ g/dL, cilt bulgusu olmayan hastaların ise $8,62 \pm 0,87$ g/dL olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,851$). Postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya pitriazis alba bulunan hastalarda hemoglobin düzeyleri diğer hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte ($9,27 \pm 0,51$ g/dL), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,098$). Diğer cilt bulguları açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların ortalama serum hemoglobin düzeyleri ile cilt bulguları arasındaki ilişki Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların ortalama serum hemoglobin düzeyleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.

Cilt Bulguları		Hemoglobin(g/dl)	p
Cilt bulgusu	Yok	8,62 ± 0,87	0,851
	Var	8,56 ± 1,14	
Kserozis	Yok	8,63 ± 0,98	0,751
	Var	8,50 ± 1,14	
Efelid	Yok	8,57 ± 0,95	0,929
	Var	8,65 ± 1,58	
Liken Planus	Yok	8,61 ± 1,03	NaN
	Var	7,80 ± NaN	
Dudaklarda Eksfoliyasyon	Yok	8,60 ± 1,04	NaN
	Var	8,10 ± NaN	
Epidermal Nevüsler	Yok	8,57 ± 1,04	NaN
	Var	9,00 ± NaN	
Akne Vulgaris	Yok	8,55 ± 1,02	NaN
	Var	9,60 ± NaN	
Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon	Yok	8,51 ± 1,04	0,098
	Var	9,27 ± 0,51	
Pitriazis Alba	Yok	8,51 ± 1,04	0,098
	Var	9,27 ± 0,51	

NaN: Not a number(eksik veya yeterli olmayan veri).

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu deferasiroks (%93,3) kullanmakta olup, yalnızca iki hasta deferipron (%6,7) kullanmaktaydı. Cilt bulgusu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında kullanılan şelatör açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1,0). Dudaklarda eksfoliyasyon bulunan tek hasta yalnızca deferipron kullanmaktaydı, ancak vaka sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (p=0,077). Hastalarda kullanılan demir şelatörleri ile cilt bulguları arasındaki ilişki Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastalarda kullanılan demir şelatörleri ve cilt bulguları arasındaki ilişki.

Cilt Bulguları		Deferasiroks n(%)	Deferipron n(%)	p
Cilt bulgusu	Yok	11 (91,7)	1 (8,3)	1,0
	Var	17 (94,4)	1 (5,6)	
Kserozis	Yok	18 (94,7)	1 (5,3)	1,0
	Var	10 (90,9)	1 (9,1)	
Efelid	Yok	24 (92,3)	2 (7,7)	1,0
	Var	4 (100)	0 (0)	
Liken Planus	Yok	27 (93,1)	2 (6,9)	1,0
	Var	1 (100)	0 (0)	
DudaklardaEksfoliyasyon	Yok	28 (96,6)	1 (3,4)	0,077
	Var	0 (0)	1 (100)	
Epidermal Nevüsler	Yok	27 (93,1)	2 (6,9)	1,0
	Var	1 (100)	0 (0)	
Akne Vulgaris	Yok	27 (93,1)	2 (6,9)	1,0
	Var	1 (100)	0 (0)	
PostinflamatuvarHiperpigmentasyon	Yok	25 (92,6)	2 (7,4)	1,0
	Var	3 (100)	0 (0)	
Pitriazis Alba	Yok	25 (92,6)	2 (7,4)	1,0
	Var	3 (100)	0 (0)	

Çalışmamızda cilt bulgusu erkek hastaların 10(%58,8)'unda, kız hastaların ise 8(%61,5)'inde saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,880$). Kserozis erkek hastalarda daha sık görülmekle birlikte (%47,1'e karşı %23,1), bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,177$). Diğer cilt bulguları açısından da cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların cinsiyeti ile cilt bulguları arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların cinsiyeti ve cilt bulguları arasındaki ilişki.

Cilt Bulguları		Erkek n(%)	Kız n(%)	p
Cilt bulgusu	Yok	7 (41,2)	5(38,5)	0,880
	Var	10(58,8)	8(61,5)	
Kserozis	Yok	9 (52,9)	10(76,9)	0,177
	Var	8 (47,1)	3(23,1)	
Efelid	Yok	15 (88,2)	11 (84,6)	0,773
	Var	2 (11,8)	2 (15,4)	
Likten Planus	Yok	17 (100)	12 (92,3)	0,245
	Var	0 (0)	1 (7,7)	
Dudaklarda Eksfoliyasyon	Yok	16(94,1)	13 (100)	0,374
	Var	1 (5,9)	0(0)	
Epidermal Nevüsler	Yok	17 (100)	12 (92,3)	0,245
	Var	0(0)	1 (7,7)	
Akne Vulgaris	Yok	17 (100)	12 (92,3)	0,245
	Var	0 (0)	1 (7,7)	
Postinflamatuar Hiperpigmentasyon	Yok	15 (88,2)	12 (92,3)	0,713
	Var	2 (11,8)	1 (7,7)	
Pitriazis Alba	Yok	15 (88,2)	12 (92,3)	0,713
	Var	2 (11,8)	1 (7,7)	

Çalışmamızda hastaların %40'ına MRG çekilmiş olup, en sık görülen patoloji karaciğerde demir birikimi (%36,7) olarak saptanmıştır. Karaciğer MRG bulgularına göre %16,7 hastada hafif, %10 hastada orta, %10 hastada ağır demir birikimi tespit edilmiştir. Kardiak MRG değerlendirmesinde ise yalnızca bir hastada (%3,3) kalpte demir birikimi gözlenmiştir. Hastalarda tespit edilen MRG bulgularının dağılımı Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalarda tespit edilen MRG bulgularının dağılımı.

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

MRG Bulguları		n(%)
MRG Çekimi	Yok	18 (60)
	Var	12 (40)
Kardiak MRG	Normal	11 (36,7)
	Demir Birikimi	1 (3,3)
Karaciğer MRG	Normal	1 (3,3)
	Hafif Demir Birikimi	5 (16,7)
	Orta Demir Birikimi	3 (10)
	Ağır Demir Birikimi	3 (10)

Çalışmamızda cilt bulgusu saptanan hastaların yaşları 2 ila 16 yıl arasında değişmekte olup, erkek hastalar arasında kserozis en sık görülen cilt bulgusu (%47,1) olarak belirlenmiştir. Kız hastalarda ise postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve pitriazis alba daha sık saptanmıştır. Ayrıca, 14 yaşındaki bir kız hastada epidermal nevüs, 15 yaşındaki bir kız hastada akne vulgaris ve 14 yaşındaki bir erkek hastada dudaklarda eksfoliyasyon tespit edilmiştir. Cilt bulgusu saptanan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Cilt bulgusu saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve cilt bulgularının dağılımı

Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Cilt Bulgusu
1	2	Erkek	Kserozis
2	2	Erkek	Kserozis
3	3	Erkek	Efelid, Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon, Pitriazis Alba
4	4	Erkek	Kserozis
5	4	Erkek	Kserozis
6	4	Erkek	Kserozis
7	5	Erkek	Kserozis
8	5	Kız	Kserozis
9	10	Kız	Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon, Pitriazis Alba
10	13	Kız	Liken Planus
11	13	Erkek	Kserozis
12	13	Erkek	Efelid, Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon, Pitriazis Alba
13	14	Kız	Epidermal Nevüsler
14	14	Kız	Efelid
15	14	Erkek	Kserozis, Dudaklarda Eksfoliyasyon
16	15	Kız	Kserozis, Efelid
17	15	Kız	Akne Vulgaris
18	16	Kız	Kserozis

5.TARTIŞMA

Beta Talasemi Major, globin zinciri sentezindeki genetik defekt sonucu gelişen ve ciddi kronik hemolitik anemiye yol açan otozomal resesif bir hastalıktır. Hastaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için düzenli kan transfüzyonu almaları gerekmekte olup, bu durum demir birikimine bağlı komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Demir şelasyon tedavisi, aşırı demir yükünü önlemek için uygulanmasına rağmen, uzun dönem transfüzyon alan hastalarda organ hasarları ve çeşitli sistemik etkiler görülmektedir (64,65).Beta-talasemi majör tanılı hastalarda en yaygın görülen komplikasyonlardan biri de dermatolojik bulgulardır. Ciltte genellikle kserozis, hiperpigmentasyon, efelid, pityriasis alba, bronz cilt, pruritus, liken planus ve akne vulgaris şeklinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır (66,67). Bu cilt bulguların bazıları demir birikimi ve şelasyon tedavileriyle ilişkili olarak ortaya çıkmakta, bazıları da hastalığın kronik doğasına bağlı olarak gelişmektedir. Literatürde, hiperpigmentasyon ve kserozis ile yüksek ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (2,68). Ancak, demir şelatörlerinin cilt bulguları üzerindeki etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir (69,70).

Bu tez çalışması ile, Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde takip edilen ve tedavileri devam eden Beta Talasemi Major tanılı hastaların cilt bulgularının dermatolog tarafından değerlendirilip, serum ferritin düzeyi ile ilişkisinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.Bu hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen bu hastalığın cilt bulgularının erken dönemde farkedilmesini sağlayacak etkenleri tespit etmek ve elde edilecek sonuçlara göre literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda 17' si (% 56,6) erkek, 13' ü (%43.3) kadın olmak üzere 30 beta talasemi majör hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hastaların % 60' ında en az bir cilt bulgusu tespit edildi. 14 hastada sadece bir deri hastalığı varken 4 hastada 2 veya daha fazla deri hastalığı tespit edildi. Bizim çalışmamızda en sık gözlenen cilt bulgusu %36,67 oranında kserozis olup, bunu %13,33 oranı ile efelid, %10 oranı ile postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve pitriazis alba takip etmiştir. Daha nadir olarak liken planus %3.33, dudaklarda eksfoliyasyon %3.33, epidermal nevüsler %3.33 ve akne

vulgaris %3.33 oranı ile gözlenmiştir.Literatürdeki 3 diğer çalışma ile bizim çalışmamız tablo 12 de karşılaştırılmıştır.

Tablo 12: Talasemili hastalarda cilt bulgularının 4 çalışmaya göre karşılaştırılması (63,4,64)

Çalışmanın Adı	Gaber ve ark.ları	Doğramacı ve ark.ları	Embaby ve ark.ları	Kaynak ve ark.ları
Cilt Bulgusu	Sıklık(%)	Sıklık(%)	Sıklık(%)	Sıklık(%)
Pruritus	34,3	37,2	25,3	—
Ürtiker	21	3,8	21,5	—
Kuruluk-kserozis	24,8	34,6	60,8	36,67
Çiller (ephelides)	17,1	23,1	11,4	13,33
Liken planus	—	—	—	3,33
Dudaklarda Eksfoliyasyon	—	—	—	3,33
PostinflamatuvarHiperpigmentasyon	5,8	—	27,8	10
Epidermal Nevüsler	—	—	0,6	3,33
Tinea enfeksiyonları	11,6	5.1	0,6	—
Pityriasis alba	10,5	6.4	24,7	10
Yara izleri	10,5	24,4	13,3	—
Desferoksamin pompasına bağlı cilt tahrişi/kızarıklık	9,5	12,8	—	—
Herpes simpleks	9,5	—	—	—
Akne	3.8	2,6	0,6	3,33
İsilik (miliaria)	6,7	—	—	—
Kontakt dermatit	4,8	2,6	7	—
İdiopatik guttat hipomelanoz	—	6,4	17,7	—
melazma	—	1,3	1.9	—
Siğiller (verruca vulgaris)	8,6	5,1	—	—
Necrobiosis lipoidica	—	1,3	—	—
Aşırı terleme (hiperhidroz)	—	2.6	29,7	—

Literatür incelemelerinde Doğramacı ve ark.larının Nisan ve Haziran 2008 arasında yaşları 10 ay ile 37 yıl arasında 28'i (%35.9) kadın, 50'si (%64.1) erkek olmak üzere 78 beta talasemi majör hastasıyla yaptıkları çalışmada 78 hastanın 65' inde (%83,3) deri bulgusu tespit edilmiştir. 27 hastada sadece bir deri hastalığı varken 38 hastada 2 veya daha fazla deri hastalığı tespit edilmiştir . Kaşıntı ve kuruluğun yaşla birlikte arttığı, kuruluk olan hastalarda serum ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.(4).

Yine bu çalışmada hastalarda görülen deri bulguları pruritus (%37,2), kseroz (%34,6), skarlar (%24,4), efelid (%23,1) deferoksamin pompası kullanan hastalarda pompa yerinde eritem(%12,8), idiyopatik guttat hipomelanoz (IGH) (%6,4), pityriasis alba (%6,4), tinea enfeksiyonları (%5,1), verruca vulgaris (%5,1), ürtiker (%3,8), hiperhidroz, kontakt dermatit ve akne (%2,6), nekrobiyozis lipoidika (NBL) (%1,3), melazma(%1,3) ve diğerleri (%14,1) olarak sınıflandırılmıştır(4).Deferoksamin pompasını kullanan hastalarda pompa yerinde eritem (%12,8) saptanmıştır(4).Bizim çalışmamızda ise pompa kullanan hastamızın bulunmaması sebebiyle böyle bir bulgu saptanmamıştır.

Erbil Talasemi Merkezi'nde (Nisan 2013 - Ocak 2014) yapılan bir çalışmada, tüm hastaların en az bir dermatolojik belirtisi olduğu tespit edilmiştir. En yaygın cilt hastalıkları sırasıyla solukluk, kuruluk, sarılık, bronz cilt ve hiperpigmentasyon iken en nadir görülen ise vitiligo olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastaların %31,8'i 10-15 yaş aralığında olup, kuruluk, solukluk, hiperpigmentasyon ve sarılığı olan hastaların ortalama yaşları, kan transfüzyon süreleri ve serum ferritin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (71).

Mısır'daki Beni-Suef Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde Beta Talasemi tanılı 54 hastada yapılan çalışmada en yaygın cilt belirtileri arasında kaşıntı (%37), yara izleri (%33,3), hiperpigmentasyon (%31,5), kserozis (%22,2) yer almaktaydı. Ayrıca serum ferritin seviyeleri ile yara izleri, hiperpigmentasyon, kuruluk ve çiller arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Desferoksamin kullanımı ile de hiperpigmentasyon, kuruluk ve çiller arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.004).(72)

Gaber ve ark.larının yaptığı çalışmada (%34,3) ile pruritus ilk sırada kserozis (%24,8) oranı ile ikinci sıklıkta ,ürtiker (%21) ile üçüncü sıklıkta görülmüştür.(63).

İran'ın Zahedan şehrinde 300 beta talasemi tanılı hasta üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, en sık görülen cilt bozukluklarının çiller (%70,7), diş eti iltihabı (gingivitis) (%41,7), tırnaklarda uzunlamasına çizgiler (%72) olduğu, en nadir görülen belirtinin ise periorbital hiperpigmentasyon (%0,3) olduğu tespit edilmiştir (73).

Irak'ta yapılan bir çalışmada, kserozis oranı %71,7 , Mısır'da yapılan bir çalışmada ise % 61 olarak bildirilmiştir (63,64). Naderi ve ark.ları tarafından İran'da yapılan bir çalışmada kserozis oranı %70,3 olarak tespit edilmiştir (73). Ancak Türkiye'de Doğramacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kserozis oranı %34,6 olarak bildirilmiştir (4). Bu değer biraz daha düşük olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Beta Talasemi Major tanılı hastalarda en sık görülen cilt bulgusunun %36,67 oranıyla kserozis olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kserozis oranı bazı çalışmalara kıyasla daha düşük saptanmıştır.Bizim çalışmamızda hasta bakımındaki farklılıklar, çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece pediatrik hasta grubundan oluşması ,çevresel faktörler ve nemlendirme alışkanlıklarıyla nedeniyle kserozis oranının bazı çalışmalara kıyasla daha düşük saptanmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Mısır'da Fahmey ve ark.larının yaptığı çalışmada %14,8 oranıyla efelidler (çiller) ve en sık görülen yedinci cilt bozukluğu olarak bildirilmiştir (72) Irak'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran %23 olarak rapor edilmiştir (65). Efelidler uzun süreli güneşe maruziyet ve artmış melanin üretimi ile ilişkilendirilmektedir. Efelidler açık tenli kişilerde daha yaygın olarak görülmekle birlikte güneş kremi ile önlenabilirler. Doğramacı ve ark.larının yaptığı çalışmada ise Beta talasemi Majorlu hastaların cilt renklerinin daha koyu renkte olmasına rağmen efelidler (%23,1) oranı ile dördüncü. sıklıkta görülmüştür (4). Yine Doğramacı ve ark.larının yaptığı bu çalışmada hipomelanin ve idiopatik guttat hipomelanoz % 6.4 oranıyla 6. sıklıkta görülmüştür (4).Bu oran çalışmanın yapıldığı bölgenin güneşli olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda ise efelid (çiller) %13,33 oranında saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, hastaların %27,8'inde hiperpigmentasyon olduğu tespit edilmiştir (65).. Buna yakın olarak, Fahmey ve ark.ları çalışılan vakaların %31,5'inde

hiperpigmentasyon olduğunu bildirmiştir (72). Alatas ve arkadaşları ise, incelenen vakaların %20,8'inde hiperpigmentasyon hastalığı olduğunu ve ayrıca talasemi hastalarının hemosideroz nedeniyle daha koyu göründüklerini bildirilmiştir (66).

Pityriasis alba genellikle yüz, boyun ve omuzlarda bulunan, hafif pullanma ile birlikte asemptomatik, yüzeysel, hipopigmente maküllerin varlığı ile karakterize nispeten yaygın bir deri hastalığıdır (74).Yapılan bir çalışmada, pityriasis alba %24,7 oranında bildirilmiştir (64).Çalışmamızda postinflamatuvar hiperpigmentasyon %10 oranında ve pityriasis alba %10 oranında gözlenmiştir. Ferritin seviyelerindeki farklılıklar, genetik yatkınlık ve güneş maruziyeti nedeni ile literatürde bildirilen oranların yüksek olduğu düşünülmektedir.

Doğramacı ve ark.larının yaptığı çalışmada %3,8 oranıyla ürtiker ve %2,6 oranıyla kontakt dermatit saptanmıştır (4).Yapılan sık kan transfüzyonlarına bağlı olarak immun sistemin uyarılması sonucu, immun sistemde meydana gelen bozulmaların buna neden olabileceği düşünülmüştür..Bizim çalışmamızda ise ürtiker ve kontakt dermatite rastlanılmamıştır.

Yine Doğramacı ve ark.larının yaptığı çalışmada (%2,6) oranı ile akne görülmüştür (4).Saptanan aknenin yaşa bağlı olabileceği düşünülmüştür.Bizim çalışmamızda ise %3.33 oranıyla 15 yaşında 1 kız hastada akne görülmüştür.

Giordano ve ark.ları sundukları vakada kolloid milium adı verilen, genellikle güneş ışığına maruz kalan cilt bölgelerinde sarı ya da ten rengi papüllerle karakterize kutanöz bir lezyondan bahsetmişler ve bu lezyonun aşırı demir birikimi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (75). Bizim çalışmamızda , Doğramacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise böyle bir lezyona rastlanılmamıştır (4).

Baccarani-Contri ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada beta talasemi majör hastalarında psödoksantoma elastikum (PXE) benzeri cilt lezyonları yaygın olarak saptanmıştır (76).Psödoksantoma elastikum dejeneratif elastik bağ doku nedeniyle özellikler deri göz ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile karakterli bağ dokusu hastalığıdır.Bizim çalışmamızda benzer bir bulguya rastlanılmamıştır.Bu farklılığın etnik ve bölgesel farklılıklar nedeni ile oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde demir birikimi ve inflamatuvar mekanizmaların liken planus, dudaklarda ekzfoliyasyon, epidermal nevüsler ve akne vulgaris gibi cilt değişikliklerine neden olabileceği ancak bu dermatolojik bulguların daha az rapor edildiği bildirilmiştir (65,67). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak liken planus, dudaklarda ekzfoliyasyon, epidermal nevüsler ve akne vulgaris bulguları %3,33 oranında saptanmıştır. Cilt bulgularının erken dönemde tespit edilebilmesi için dermatolojik muayenelerin düzenli olarak yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda, hiperpigmentasyon, kserozis ve bronz cilt ile yüksek ferritin seviyeleri ile anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Özellikle ferritin seviyesi 2000 ng/dL üzerinde olan hastalarda hiperpigmentasyon oranlarının arttığı belirtilmiştir (64,65). Çalışmamızda, cilt bulgusu olan hastalarda ortalama serum ferritin düzeyi $2157,26 \pm 1214,55$ ng/dL, cilt bulgusu olmayan hastalarda ise $1554,79 \pm 1949,17$ ng/dL olarak belirlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,349$). Çalışmamızda ferritin seviyeleri ile cilt bulguları arasındaki ilişkinin anlamlı çıkmaması, hasta sayısının sınırlı olması veya bireysel değişkenlikler ile açıklanabilir.

Literatürde, kserozisin yüksek ferritin seviyeleri ile ilişkili olduğu, demir birikiminin cilt bariyerini etkileyerek epidermal kuruluğa neden olabileceği bildirilmiştir (4,72). Çalışmamızda kserozis bulunan hastaların ferritin düzeyi ($2300,73 \pm 2290,23$ ng/dL), kserozis bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek ($1693,70 \pm 1256,31$ ng/dL) olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,431$).

Mısır ve Irak'ta yapılan çalışmalarda, efelid ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken, bazı çalışmalarda yüksek ferritin seviyelerinin melanin üretimini artırabileceği ve bu nedenle pigmentasyon değişikliklerine yol açabileceği bildirilmiştir (64,65,69). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak efelid bulunan hastaların serum ferritin düzeyi ($2790,07 \pm 1405,57$ ng/dL), efelid bulunmayan hastalara ($1781,85 \pm 1720,20$ ng/dL) kıyasla daha yüksek olsa da bu fark anlamlı değildir ($p=0,258$).

Literatürde, hiperpigmentasyonun yüksek ferritin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (65,70). Çalışmamızda, postinflamatuvar hiperpigmentasyon bulunan hastaların serum ferritin düzeyi ($1497,60 \pm 863,20$ ng/dL), hiperpigmentasyon bulunmayan hastalara ($1962,80 \pm 1768,89$ ng/dL) kıyasla daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,481$). Çalışmamızda,

hiperpigmentasyon bulunan hastalarda ferritin düzeylerinin düşük olması, bireysel farklılıklar, cilt tipleri veya diğer çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, daha büyük hasta gruplarında ve uzun süreli takip çalışmalarında bu ilişkilerin daha net ortaya konulması gerektiğini düşünüyoruz.

Mısır'da yapılan bir çalışmada ortalama serum ferritin düzeyi $2109,92 \pm 1575,38$ ng/dL, Irak'taki bir çalışmada ise 1604 ng/dL olarak bildirilmiştir (64,65). Çalışmamızda, hastaların serum ferritin düzeyi ortalaması $1916,28 \pm 1696,12$ ng/dL olarak belirlenmiştir. Literatürde bildirilen ferritin değerleri geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir ve bu farklılıklar demir şelasyon tedavisine uyum, transfüzyon sıklığı ve bireysel metabolik farklılıklarla ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda, Beta Talasemi Major tanılı hastalarda cilt bulgularının hemoglobin seviyeleriyle belirgin bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (64,65). Ancak bazı çalışmalarda, aneminin şiddetli olduğu hastalarda cilt solukluğu ve kuruluğun daha yaygın görülebileceği belirtilmiştir (68). Literatürde de kserozis ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ancak kronik aneminin epidermal yenilenme sürecini etkileyebileceği ve bu durumun cilt kuruluğuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (4,67). Literatürde, efelid ile anemi arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı ancak melanin üretiminin bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebileceği belirtilmiştir (65,69). Literatürde, hiperpigmentasyonun daha çok ferritin seviyeleri ile ilişkili olduğu, hemoglobin düzeyleriyle doğrudan bir bağlantı göstermediği bildirilmiştir (65,70). Çalışmamızda, cilt bulgusu olan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi $8,56 \pm 1,14$ g/dL, cilt bulgusu olmayan hastaların ise $8,62 \pm 0,87$ g/dL olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,851$). Kserozis bulunan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi ($8,50 \pm 1,14$ g/dL), kserozis bulunmayan hastalara ($8,63 \pm 0,98$ g/dL) kıyasla daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,751$). Efelid bulunan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi ($8,65 \pm 1,58$ g/dL), efelid bulunmayanlara kıyasla benzer bulunmuş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,929$). Postinflamatuvar hiperpigmentasyon bulunan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi ($9,27 \pm 0,51$ g/dL), hiperpigmentasyon bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,098$). Literatürde de benzer

şekilde, cilt bulgularının hemoglobin seviyeleriyle doğrudan bağlantılı olmadığı, ancak kronik aneminin cilt sağlığı üzerinde dolaylı etkileri olabileceği belirtilmiştir.

Mısır'da yapılan bir çalışmada, hastaların yaş ortalaması $9,33 \pm 4,14$ yıl olarak bildirilmiştir (64). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise yaş ortalaması $13,54 \pm 7,32$ yıl olarak bulunmuştur (77). Bu çalışmada, Beta talasemi majör tanılı hastaların yaş ortalaması $8,23 \pm 5,16$ yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda yaş ortalaması literatürde bildirilen değerlerle benzer olmakla birlikte, hasta popülasyonundaki bölgesel farklılıklar nedeniyle küçük değişiklikler gözlemlenebilir.

Irak'ta yapılan bir çalışmada, pretransfüzyon hemoglobin düzeyi ortalama $5,82 \pm 1,19$ g/dL olarak bildirilmiştir (65). Mısır'da yapılan başka bir çalışmada ise bu değer $6,5 \pm 1,2$ g/dL olarak bulunmuştur (67). Hastalarımızın ortalama hemoglobin düzeyi $8,58 \pm 1,02$ g/dL olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda hastalarımızın daha düzenli transfüzyon alıyor olması veya transfüzyon hedef değerlerinin farklılık göstermesi, bizim çalışmamızdaki hemoglobin düzeylerinin daha yüksek olmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Taher ve arkadaşlarının, deferoksaminin en yaygın yan etkilerinin infüzyon bölgesinde ağrı, hassasiyet, kaşıntı, eritem, şişlik, sertleşme, lipodistrofi ve yanma hissi olduğunu bildirmiştir (78). Diğer çalışmalar, deferasiroks ile kaşıntının daha düşük bir insidansa sahip olduğunu bildirmiştir (79,80). Deferipron tedavisinin serum çinko seviyelerinde azalmaya neden olduğu daha önceki çalışmalar tarafından tanımlanmıştır (39,81). Yapılan bir çalışmada, deferasiroks kullanan hastalarda en sık görülen rahatsızlığın kaşıntı (12 hasta, %46) olduğu, deferoksamin kullanımının yara izi oluşumu, hiperpigmentasyon, kserozis ve efelidlerle önemli bir ilişki gösterdiği ve deferipron kullanan hastalarda en sık karşılaşılan cilt rahatsızlıklarının ise kaşıntı, yara izleri, hiperpigmentasyon ve kserozis olduğu bildirilmiştir (72). Çalışmamızda, hastaların %93,3'ü deferasiroks, %6,7'si ise deferipron kullanmaktaydı. Cilt bulguları ile kullanılan demir şelatörü arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1,0$). Kserozis bulunan hastaların %90,9'u deferasiroks, %9,1'i deferipron kullanırken, kserozis bulunmayan hastaların %94,7'si deferasiroks, %5,3'ü deferipron kullanmaktaydı ($p=1,0$). Efelid bulunan hastaların tamamı deferasiroks kullanırken, deferipron kullanan hastalarda efelid görülmemiştir ($p=1,0$). Ancak, çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dudaklarda ekzfoliyasyon bulunan hastaların tamamı

deferipron kullanırken, deferasiroks kullananlarda bu bulgu gözlenmemiştir ($p=0,077$). Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve pityriasis alba bulunan hastaların tamamı deferasiroks kullanmaktaydı ($p=1,0$). Çalışmamızda bu durumun gözlenmesi literatürle uyumludur ancak hasta sayısının az olması nedeniyle daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde, Beta Talasemi Major tanılı hastalarda cilt bulgularının cinsiyete bağlı olarak değişmediği bildirilmiştir (64,65). Mısır'da yapılan bir çalışmada, erkek hastalarda kserozis ve hiperpigmentasyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiş olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(72) Yapılan bir çalışmada da, erkeklerde kserozisin daha sık görülebileceği ancak cinsiyetin belirleyici bir faktör olmadığı bildirilmiştir (4). Testosteron seviyelerinin deri bariyeri fonksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle erkeklerde kserozisin daha sık gözlenebileceği öne sürülmüştür (67).Mısır ve Irak'ta yapılan çalışmalarda, efelid prevalansının cinsiyetler arasında belirgin bir fark göstermediği bildirilmiştir (69,72). Başka bir çalışmada da, hiperpigmentasyonun daha çok ferritin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve cinsiyetin belirleyici bir faktör olmadığı bildirilmiştir (82).Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, erkek ve kız hastalar arasında cilt bulgularının görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Cilt bulgusu olan erkek hastaların oranı %58,8, kız hastaların oranı ise %61,5 olarak bulunmuştur. Kserozis erkek hastaların %47,1'inde, kız hastaların %23,1'inde saptanmıştır ($p=0,177$). Efelid erkek hastaların %11,8'inde, kız hastaların %15,4'ünde gözlenmiştir ($p=0,773$). Liken planus, dudaklarda eksofoliyasyon, epidermal nevüsler ve akne vulgaris gibi dermatolojik bulguların cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Postinflamatuvar hiperpigmentasyon erkek hastaların %11,8'inde, kız hastaların %7,7'sinde gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,713$). Daha büyük hasta gruplarında ve uzun süreli takip çalışmalarında cinsiyet ve cilt bulguları arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Beta talasemi tanılı hastalarda, karaciğer ve kalpte demir birikiminin önemli bir komplikasyon olduğu ve hastaların düzenli olarak MRG ile takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (64,65) Demir şelasyon tedavisine uyumsuzluk veya yetersiz tedavi alan hastalarda ağır demir birikimi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (67).Literatürde, Beta talasemi tanılı hastalarda kalp demir birikimi oranlarının

değişkenlik gösterdiği ve genellikle karaciğerden sonra ikinci en önemli demir birikim bölgesi olduğu belirtilmiştir (67,69) Yapılan bir çalışmada, Beta Talasemi tanılı hastalarda kardiyak demir birikimi %7,8 oranında gözlenmiştir (70). Çalışmamızda, hastaların %40'ında MRG çekilmiş olup, en sık görülen patoloji karaciğerde demir birikimi (%36,7) olarak saptanmıştır. Hastaların %60'ında MRG incelemesi yapılmamış olup, kardiyak MRG'si çekilen hastalarda %3,3 oranında demir birikimi tespit edilmiştir. Karaciğer MRG incelemesinde, hastaların %16,7'sinde hafif, %10'unda orta, %10'unda ağır demir birikimi gözlenmiştir. Çalışmamızda, karaciğer demir birikimi oranlarının düşük olması hastaların daha etkili demir şelasyon tedavisi almış olabileceğini veya farklı değerlendirme kriterlerinin kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, Beta Talasemi Major tanılı hastalarda görülen dermatolojik bulguların sıklığını, serum ferritin düzeyleri ile ilişkisini ve demir şelasyon tedavilerinin olası etkilerini değerlendirilmiştir. Çalışmamızda en sık gözlenen cilt bulguları arasında kserozis, hiperpigmentasyon ve efelidler yer alırken, bu bulguların ferritin seviyeleriyle anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır. Bununla birlikte, demir şelasyon tedavisinin dermatolojik etkilerinin daha büyük hasta gruplarında ve uzun dönem takip çalışmalarında daha detaylı incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, ferritin seviyeleri ile cilt bulguları arasındaki ilişkinin hasta sayısının artırıldığı çalışmalarda daha net ortaya konulabileceği öngörülmektedir.

Bu bağlamda, Beta Talasemi Major hastalarında cilt bulgularının erken dönemde tespit edilmesi ve dermatolojik muayenelerin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Demir şelasyon tedavisine uyumun artırılması, cilt bakımı önerilerinin geliştirilmesi ve hasta eğitiminin güçlendirilmesi, cilt sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesini artırmak için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, dermatolog tarafından düzenli cilt muayeneleri yapılmalı, dermatoloji ve beslenme uzmanlarının iş birliği ile bireysel hasta yönetimi planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Saki N, Abroun S, Salari F, et al. Molecular aspects of bone resorption in β -thalassemia major. *Cell J* 2015; 17:193.
2. Cappelline MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TOT) 3rd Edition. 2014.
3. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler: Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Retma Matbaa LTD, 2007:11.
4. Dogramaci AC, Savas N, Ozer B, Duran N. Skin diseases in patients with β -thalassemia major. *Int J Dermatol.* 2009; 48:1057–61.
5. Huang Y, Lei Y, Liu R, et al. Imbalance of erythropoiesis and iron metabolism in patients with thalassemia. *Int J Med Sci* 2019; 16:302.
6. Daher R, Karim Z. Iron metabolism: state of the art. *Transfus Clin Biol.* 2017; 24:115–9.
7. Maggio A, Capra M, Pepe A. A critical review of non invasive procedures for the evaluation of body iron burden in thalassemia major patients. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6 Suppl 1: 193–203.
8. Weatherall DJ. Disorders of globin synthesis: The thalassemias. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*, 7th ed. Newyork: McGraw Hill Book Company; 2006: 633–67.
9. Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. Iron Chelation for Iron Overload in Thalassemia. In: *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic.* 2019. p. 49-86.
10. Pektaş SD, Alataş ET, Pektaş G, Karakuş V, Azik FM, Dogan G. Analysis of Skin, Hair and Nail Diseases in the Adults with Beta Thalassemia Major. *Gazi Medical Journal* 2018; 28:29.

11. Cooley TB LP. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc.* 1925;37:29.
12. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease-thalassemia(Erythroblastic anemia of cooley): Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *J Pediatr.* 1936;9(3):279–311.
13. Cianciulli P. Treatment of iron overload in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6 Suppl 1: 208–13.
14. Janet L. Kwiatkowski. Hemoglobinopathies. In: Philip Lanzkowsky. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. MPS limited, a Macmillan Company, Chennai, India; 2011: 200-46.
15. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS One.* 2014;9(7):e103020.
16. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol.* 2013 Apr;90(4):313–22.
17. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Sep;2(9):a011692.
18. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Feb;3(2):a011775.
19. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. α -Globin as a molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood.* 2015 Jun;125(24):3694–701.
20. Ladas S, Chalevelakis G, Lyberatos C, Vaidakis E, Arapakis G. Globin chain synthesis in sickle beta-thalassaemic bone marrow and reticulocytes. *J Med Genet.* 1979 Aug;16(4):296–301.
21. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood,* 7th ed. Philadelphia: Sounders Elsevier; 2009:1015–1109.

22. Bozkurt EN. Hemoglobinopati Tanı Rehberi. 2016.9-24.
23. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*. 2011 Jun;4(3):353–66.
24. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Bogazici University experience. *Hemoglobin*. 2007;31(2):233–41.
25. Öner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kilinc Y, Stoming TA, et al. β - Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*. 1990;14(1):1–13.
26. Thein SL. The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3(5):a011700..
27. Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. Molecular update of betathalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare betathalassemia mutations. *Hemoglobin*. 2014;38(4):272–6.
28. Özmayaya HK. Transfüzyon Bağımlı B Talasemi Majorlú Çocuklarda Akciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Pof.Dr. Murat SÖKER. .
29. Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol*. 2001; 38: 350–9.
30. Vichinsky EP. Clinical manifestations of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 ;3(5):a011742.
31. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:311–5.
32. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Efremidis SC. MRI of the liver and the pituitary gland in patients with beta-thalassemia major: does hepatic siderosis predict pituitary iron deposition? *Eur Radiol*. 2003;13:12-6.
33. Yazman D. Talasemide demir yükü ölçümü ve izlemi. 5th International Thalassemia Summerschool, 2008:134–135.

34. Sparacia G, Banco A, Midiri M, et al. MR imaging technique for the diagnosis of pituitary iron overload in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJNR*. 1998;19:1905–7.
35. Midiri M, Lo Casto A, Sparacia G. MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR* 1999;173:187–92.
36. Cianciulli P. Iron chelation therapy in thalassemia syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009034.
37. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. *J Pediatr*. 1981;99(5):689–94.
38. Arabia. J Taibah Univ Med Sci.. Hawsawi ZM Al, Sairafy MH, Tarawah AM, Zolaly MA, Hegaily ARS Al. Experience with Combination Therapy of Deferiprone and Desferrioxamine in β -Thalassemia Major patients with Iron Overload at Maternity and Children Hospital, Al Madinah Al Munawarah, Saudi. 2010;5(1):27–35
39. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):795–805.
40. Allegra S, Cusato J, De Francia S, Pirro E, Massano D, Piga A, et al. Deferasirox pharmacokinetic evaluation in beta-thalassaemia paediatric patients. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(5):525–8.
41. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent (NTDT) 2nd Edition. 2017.1-3p.
42. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a011825.
43. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(1):111–5.
44. Tucci a, Biasco G, Paparo GF. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis. *N Engl J Med*. 1997;336(13):957–8.

45. Li Y, Ren Q, Zhou Y, Li P, Lin W, Yin X. Thalidomide has a significant effect in patients with thalassemia intermedia. *Hematology*. 2018;23(1):50–4.
46. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479–93.
47. Perrine SP, Castaneda SA, Chui DHK, Faller D V, Berenson RJ, Siritanaratku N, et al. Fetal globin gene inducers: novel agents and new potential. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:158–64.
48. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi M-R, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebocontrolled clinical trial. *Arch Iran Med*. 2006;9(3):266–8.
49. Rashidi M, Aboomardani M, Rafrat M, Arefhosseini S-R, Keshtkar A, Joshaghani H. Effects of Vitamin E and Zinc Supplementation on Antioxidants in Beta thalassemia major Patients. *Iran J Pediatr*. 2011;21(1):8–14.
50. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):402–9.
51. Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, et al. Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *Int J Hematol*. 2009;90:435–45.
52. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, et al. Beta-thalassemia:renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematol (United Kingdom)*. 2019;24(1):426-38. .
53. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1368(1):56-64. .
54. Finianos A, Matar CF, Taher A Hepatocellular Carcinoma in 13- Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *Int J Mal Sci*. 2018;19(12):1-13. .
55. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with 13 thalassemia major. *Bone*. 201 ;48(3):425-32.

56. Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HEA, Massoud WA. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: Relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol.* 2013; 12(1):54-61.
57. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, et al. Beta-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol.* 2018; 108(1):5-21.
58. Izzaddin S, Hasan KM. Cutaneous manifestation among patients with β -thalassemia major. *Iraqi Journal of Hematology.* 2014;3(2):98. .
59. Roy K, Das SK, Dutta A, Mandal RK. Dermatological manifestations in beta thalassemia major patients between 2 to 12 years and their relation with serum ferritine level. *Journal of the Pediatrics Association of India.* 2018;7(3):149. .
60. Dalgard F, Svensson Å, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *British journal of dermatology.* 2004;151(2):452-7. .
61. Gupta MA, Gupta AK. Stressful major life events are associated with a higher frequency of cutaneous sensory symptoms: an empirical study of non-clinical subjects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2004;18(5):560-5.
62. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta haematologica.* 2009;122(2-3):155-64.
63. Gaber MA, Galal M. Cutaneous manifestation of β -thalassemic patients. *Menoufia Medical Journal.* 2020;33(1):267.
64. Embaby MM, Farag NM, Badran AY, Abdel-Karim EK. Do Egyptian children with beta-thalassemia major have specific cutaneous manifestations? *Egypt J Dermatol Venereol.* 2023;43(2):93-101.
65. Najah AZ, Hasan IA, Abbas TF. Prevalence of skin manifestations in patients with β -thalassemia and its association with serum hemoglobin and serum ferritin in Diyala province. *History of Medicine Ru,* 2023 Oct 8;27(1):142–146
66. Alatas ET, Pektas SD, Dogan G, Azik MF. Skin, hair and nail findings in children with beta-thalassemia. *Medicine.* 2019; 8:578–80.

67. Al-Saqladi AW, Cipolotti R, Fijnvandraat K, Brabin BJ. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28(3):165-89.
68. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with 13- thalassemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed*. 2018;89(4):481-9.
69. Ghaffari J, Abbaskhanian A, Ghaffari S, Esfahani A. The relationship between serum ferritin level and skin manifestations in β -thalassemia major patients. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;8(1):26-31.
70. Kattamis A, Ladis V, Tsoussis D, Chouliaras G, Berdoukas V. Evolution of ferritin levels in young patients with thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(7):511-20.
71. Izzaddin S, Hasan KM. Cutaneous manifestation among patients with β -thalassemia major. *Iraqi Journal of Hematology*. 2014;3(2):98.
72. Fahmey SS, Taha G, El-Refaey A, Adly S. Skin disorders in Egyptian children with β -thalassemia major. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2018;64(2):104-9.
73. Naderi M, Shamshiri H, Alizadeh SH, et al. Cutaneous and mucosal manifestations in patients with Beta thalassemia major. *Dermatology and cosmetic*. 2013; 4(1):27-33.
74. Vinod S, Singh G, Dash K, Grover S. Clinico epidemiological study of pityriasis alba. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(6):338-40.
75. Giovanna Giordano .A case of colloid milium in patient with beta thalassaemia major,case report. 2008;35:566-9.
76. Baccarani-Contrì, M., Bacchelli, B., Boraldi, F., Quaglino, D., Taparelli, F., Carnevalia, E., & Pasquali-Ronchetti, I. (2001). Characterization of Pseudoxanthoma Elasticum-like Lesions in the Skin of Patients with B-Thalassemia *Journal of The American Academy of Dermatology* 2001;44:33-39
77. Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş. Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2008; 6: 58-65.

78. Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, et al. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol.* 2001;67:30-4.
79. Porter JB, Lin KH, Beris P, et al. Response of iron overload to deferasirox in rare transfusion-dependent anaemias: equivalent effects on serum ferritin and labile plasma iron for haemolytic or production anaemias. *Eur J Haematol.* 2011;87:338-48.
80. Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A, et al. Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral deferasirox in patients diagnosed with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 2013;92:191-8.
81. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2000;108:305-12.
82. Balgir RS. Spectrum of hemoglobinopathies in the state of Orissa, India: a ten years cohort study. *J Assoc Physicians India.* 2005;53:1021-6.