



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ARTROPATİ

**Dr. Ömer DEMİROĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ARTROPATİ

**Dr. Ömer DEMİROĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Didem ARSLAN**

**Bu Tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından
TTU-2019-12212 No'lu Proje Olarak Desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışman hocam Doç. Dr. Didem ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; bizleri bilimsel olarak ve ahlaken yücelten, üzerimizde emeği olan saygıdeğer öğretim üyelerimiz, uzmanlarımız, asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapan, her koşulda yanımda olan, kendi ayaklarım üzerine sağlam basmamı sağlayan annem, babam, dedem ve nenem'e

Beni her koşulda yalnız bırakmayan eşim Büşra'ya ve oğlum Kerem'e, teşekkür ederim.

Dr. Ömer DEMİROĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemi.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Hemoglobinin Yapısı ve Özellikleri	4
2.1.3. Hemoglobinin Genetik Yapısı	5
2.1.4. Hemoglobin Çeşitleri	5
2.2. Talasemilerin Tanımı ve Sınıflandırılması	6
2.2.1. Alfa Talasemi.....	6
2.2.2. Alfa Talasemi Klinik Tipleri.....	7
2.2.3. Beta Talasemi	8
2.2.4. Beta Talasemi Patofizyolojisi	9
2.2.5. Beta Talaseminin Klinik Tipleri	10
2.2.5.1. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı	10
2.2.5.2. Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör).....	10
2.2.5.3. Beta Talasemi İntermedia (BTİ)	11
2.2.5.4. Beta Talasemi Major.....	12
2.3. Tedavi	15
2.3.1. Transfüzyon Tedavisi	15
2.3.2. Şelasyon Tedavisi	16
2.3.2.1. Desferrioksamin (DFO)	17
2.3.2.2. Deferipron (DFP).....	18

2.3.2.3. Deferasirox (DFX).....	18
2.3.3. Splenektomi	19
2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	20
2.3.5. Güncel Tedaviler.....	21
2.3.6. Destek Tedavisi.....	22
2.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları	23
2.4.1. Transfüzyon Komplikasyonları	23
2.4.2. Kardiyak Komplikasyonlar	24
2.4.3. Endokrin Komplikasyonlar	25
2.4.4. Hepatobiliyer Komplikasyonlar.....	28
2.4.5. Enfeksiyonlar	28
2.5. Prognoz	29
2.6. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan Hastaların Takibi	30
2.7. Prenatal Tanı	30
2.8. Talasemilerde Eklem Hastalığı	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Hastaların Tanıtıcı, Klinik, Labaratuar ve Grafi Bulgularının İncelenmesi	34
4.2. El, Ayak, Kalça, Diz ve Toplam Periferik Eklem Grafi Bulgularının İncelenmesi	38
4.3. Vertebra Grafisi Bulgularının İncelenmesi.....	42
4.4. Hastaların Tanılarına Göre Bulguların İncelenmesi	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9. EKLER.....	64
9.1. EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	64
9.2. Ek 2. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	65
9.3. Ek 3. Veri Toplama Formu Örneği.....	66

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Yaşa göre hemoglobin dağılımı	6
Tablo 2. Beta talasemide hemoglobin düzeyleri	8
Tablo 3. Beta talasemi intermedia da kan transfüzyon endikasyonları	12
Tablo 4. Talasemi hastaları için tedavi ilkeleri	14
Tablo 5. Hastaların tanıtıcı ve klinik özelliklerinin incelenmesi (n: 45)	34
Tablo 6. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulguların incelenmesi	35
Tablo 7. Hastaların labaratuvar bulgularının incelenmesi (n: 45)	36
Tablo 8. Hastaların grafi bulgularının incelenmesi (n: 45)	36
Tablo 9. Hastaların el grafisi bulgularının incelenmesi	38
Tablo 10. Hastaların ayak grafisi bulgularının incelenmesi	39
Tablo 11. Hastaların kalça grafisi bulgularının incelenmesi	40
Tablo 12. Hastaların diz grafisi bulgularının incelenmesi	40
Tablo 13. Hastaların toplam periferik eklem grafi bulgularının incelenmesi	41
Tablo 14. Hastaların vertebra grafisi bulgularının incelenmesi	42
Tablo 15. Hastaların tanılarına göre bulgularının incelenmesi	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Dünyadaki talasemi dağılım sıklığı	4
Şekil 2. Hem grubunun yapısı.....	5
Şekil 3. Hemoglobin molükülü.....	5
Şekil 4. α ve β globin gen kümelerinin kromozomal konumlarının sırasıyla 16p ve 11p'de şematik gösterimi	5
Şekil 5. Beta talaseminin kalıtım şeması	9
Şekil 6. Beta talasemi major kemik değişiklikleri	13
Şekil 7. Splenektomili hastanın periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler hipokromi, anizositoz, poikilositoz ve hedef eritrositler	14
Şekil 8. Kemik iliğinde eritroid seri hiperplazisi.....	14
Şekil 9. KİT hastaları için risk sınıfları.....	20
Şekil 10. Beta talasemide moleküler tedavinin aşamaları	21
Şekil 11. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı.....	30

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatizma Derneği (American College of Rheumatology)
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrülünlenmiş Protein Antikorları
BTİ	: Beta Talasemi İntermedia
BTM	: Beta Talasemi Majör
BTT	: Beta Talasemi Taşıyıcılığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferipron
DFX	: Deferasiroks
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMH	: Ekstra Medüller Hematopoez
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	: İnsan Lökosit Antijen (Human Leukocyte Antigen)
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HTR	: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
KDY	: Karaciğer Demir Yoğunluğu
MCH	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin
MCV	: Ortalama Korpusküler Hacim (Mean Corpuscular Volume)
MRI	: Magnetic Resonance İmaging
NTBİ	: Transferrine Bağlı Olmayan Plazma Demiri
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PsA	: Psöriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit

RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)
RF	: Romatoid Faktör
TDT	: Transfüzyon Bağımlı Talasemi

ÖZET

Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Artropati

Amaç: Otozomal resesif bir hemoglobinopati olan beta-talasemi, dünya genelinde en sık görülen tek gen hastalıklarından biridir. Beta talasemi major hastalığın şiddetli tipidir. Hastalığın patofizyolojisi ve tekrarlayan kan transfüzyonları sonucunda artmış demir yüküne bağlı gelişen yaygın komplikasyonlar vardır. Ayrıca artmış demir yükü nedeniyle kullanılan şelasyon tedavisine bağlı yan etkiler oluşmaktadır. Bölgemizde hastalık sık görülmektedir. Bu nedenle pek çok Talasemi hastası kliniğimizde yakın takip altındadır. Bu hastalarda sıklıkla eklem ağrısından yakındıklarını gözlemlemekteyiz. Literatür araştırmalarında talasemi hastalarının eklem tutulumunun araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışma saptanmamıştır. Bu çalışmada, merkezimizde takipli transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının eklem tutulumlarının araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada hastanemizde takip edilen 45 Beta Talasemi Major ve Beta Talasemi İntermedia hastaları kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu alınmamıştır. Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında artropatiyi tanımlamak amacıyla laboratuvar testlerinden hemogram, ANA, RF, ESH, CRP, ferritin ve ürik asit düzeyleri eş zamanlı olarak el, ayak, kalça, diz, sakroiliyak eklemlerin, servikal ve lomber vertebra ların konvansiyonel radyolojik değerlendirilmesi planlanmıştır. Periferik eklem grafileri demineralizasyon, eklem aralığında daralma, artrit ve erozyon açısından değerlendirilmiştir. Bunların yanı sıra, hastaların demografik bilgileri, ek hastalık varlığı, kullandığı şelasyon ilaçları, aile öyküsü, inflamatuvar eklem ağrısı, sabah tutukluğu, ağrı başlangıç yılı, bağ doku hastalıklarına ait semptomlar, bel ağrısı, hassas eklem ve şiş eklem varlığı sorgulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 6 tanesi beta talasemi intermedia ve 39 tanesi beta talasemi majordur. Hastalarımızın yaş ortalaması $33,31 \pm 10,72$ yıl idi. Bir yıllık hemoglobin ortalamaları $7,88 \pm 1,13$ gr/dl, ESH ortalamaları $16,22 \pm 16,67$ mm/s idi. Ferritin düzeyi >3000 ng/ml olan 5 hastamız, CRP değeri >8 mg/dl olan 6 hastamız vardı. Toplam 45 olan hasta sayımızın 14 (% 31,1)'ünde periferik eklem şikayetleri vardı. Hastaların 19 (% 42,2)'unda bel ağrısı mevcuttu. En sık şikayet olarak bel ağrısı görülmekteydi. Eklem şikayetleri en sık el eklemlerinde (% 35,7) ikincil olarak (% 28,5) diz ekleminde görüldü. Hastaların grafi bulgularını inceleyecek olursak: el grafisinde hastaların 16 (% 35,6)'sında eklem bulgusuna rastlanırken, 29 (% 64,4) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı, ayak grafisinde hastaların 17 (% 37,8)'sinde eklem bulgusu saptanırken, 28 (% 62,2) hastada herhangi bir bulgu saptanmadı, kalça grafisinde hastaların 18 (% 40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı, diz grafisinde hastaların 18(%40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada ise herhangi bir bulgu saptanmadı. Hastaların toplam periferik eklem bulgularını inceleyecek olursak hastaların 19 (% 42,2)'unda demineralizasyon, 6 (% 13,3)'sında eklem aralığında daralma, 4 (% 8,9)'ünde artrit, 5 (% 11,1)'inde erozyon bulguları gözlenirken, 26 (% 57,8) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Lomber vertebra grafisi bulgularına bakıldığında; hastaların 18(% 40,0)'inde demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde çökme fraktürü, 7 (% 15,6)'sinde osteofit, 2 (% 4,4)'sinde erozyon, 4 (% 8,9)'ünde skleroz, 5 (% 11,1)'inde

skolyoz bulgularına rastlanırken, 26 (% 57,8) hastada ise herhangi bir bulgu gözlenmedi. Sakroiliyak grafi bulguları hastaların 44 (% 97,8)’ünde sakroiliyak grafi bulgusu gözlenmezken, bir hastada tek taraflı grade 2 sakroiliyak grafisi bulgusuna rastlanıldı.

Deferiprone kullanan toplam 11 (% 24,4) hastanın 4 (% 36)’ünde eklem şikayetleri bulunmuştur. El eklem grafi bulgusu olan hastaların 7 (%43,8)’si deferiprone almaktaydı, elde edilen bu oran el grafisi bulgusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,032$, $p<0,05$). Ayak eklem grafi bulgusu olan hastaların 7 (% 41,2)’si deferiprone kullanmaktaydı, elde edilen bu oran ayak grafisi bulgusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,048$, $p<0,05$).

Deferasiroks tedavisi alan 34 hasta mevcuttu. El eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 25 (%89,3)’i deferasiroks tedavisi almaktaydı, bu oran el grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$, $p<0,05$). Ayak grafi bulgusu olmayan hastaların 25 (% 89,3)’i deferasiroks kullanmaktaydı, bu oran ayak grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,009$, $p<0,05$). Diz grafi bulgusu olmayan hastaların 24 (% 88,9)’ü deferasiroks tedavisi almaktaydı, bu oran diz grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p<0,05$). Kalça grafi bulgusu olmayan hastaların 24 (%88,9)’ü deferasiroks tedavisi almaktaydı, bu oran kalça grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p<0,05$). Toplam periferik eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 23 (%88,5)’ü deferasiroks kullanmaktaydı, bu oran toplam periferik eklem grafi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,023$, $p<0,05$). Lomber vertebra grafi bulgusu olmayan 23 (% 88,5)’ü deferasiroks tedavisi almaktaydı. Bu oran lomber vertebra grafi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,023$, $p<0,05$).

ANA, 1 hastada 1/160 titrede pozitif idi. Bu hastada bağ doku hastalıklarına ait ek bulgu saptanmadı. İki hastada RF >20 IU/L üzerinde pozitif saptandı. Bu iki hastanın RF pozitifliği, mevcut olan hepatit C enfeksiyonuna bağlandı. Sadece bir hastamız ACR kriterlerine göre RA tanısı aldı. Eklem grafi bulguları ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların tanıları ile el, ayak, kalça, diz grafisi ve toplam periferik eklem grafi bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı.

Sonuç: Transfüzyon Bağımlı Talasemi hastalarında artropati sık gözlenmektedir. Ferritin yüksekliği ile artropati arasında ilişki bulunamıştır. Deferasiroks şelasyonu kullanmayanlarda periferik eklem ve lomber vertebra grafi bulgusu daha yüksek bulundu, bu da deferasiroks kullanımının artropati açısından koruyucu olabileceğini düşündürdü. Mevcut eklem bulgularına deferiprone tedavisinde neden olabileceği düşünülmüştür. Hastaların tanıları ile grafi bulguları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon Bağımlı Talasemi, Artropati, Deferiprone.

ABSTRACT

Arthropathy in Patients with Transfusion-dependent Thalassemia

Purpose: Beta-thalassemia, an autosomal recessive hemoglobinopathy, is one of the most common single gene diseases worldwide. Beta thalassemia is a severe type of major disease. There are many complications that develop upon the increased iron load as a result of the pathophysiology of the disease and repetitive blood transfusions. Besides, some side effects occur due to chelation treatment for the increased iron load. The disease is frequently seen in our region. Therefore, there are a great number of Thalassemia patients under the close follow-up in our clinic. We observe that these patients generally complain about arthralgia. The related literature was reviewed but not a large scale study which investigated the joint involvement in thalassemia patients. Our purpose in this study is to investigate the joint involvements of the transfusion-dependent thalassemia patients who are under the follow-up in our centre.

Material and method: In this study, 45 patients with beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia who were under the follow-up in our centre were evaluated cross-sectionally. No control group was taken in this study. During the polyclinic controls of the patients, some laboratory tests of hemogram, ANA, RF, ESR, CRP, ferritin and uric acid levels were simultaneously planned together with the conventional radiological evaluations of the radiographs of hand, foot, gluteal area, knee, sacroiliac and cervical and lumbar vertebrae in order to define arthropathy. Peripheral joint radiographs demineralisation was evaluated in terms of intra-articular narrowing, arthritis and erosion parameters. In addition to these, the patients' demographical information, existence of additional disease, chelation medications, family history, inflammatory joint aches, morning stiffness, starting year of the ache, connective tissues symptoms, backache, existence of sensitive joint and swollen joints were examined.

Findings: 6 of the patients in our study had beta-thalassemia intermedia and 39 of them had beta-thalassemia major. The mean age of the patients was 33.31 ± 10.72 year. One-year mean of their haemoglobin was 7.88 ± 1.13 gr/dl and their mean ESR was 16.22 ± 16.67 mm/h. Ferritin levels of five patients were >3000 ng/ml and CRP value of 6 patients were >8 mg/dl. 14 (31.1%) of our 45 patients had complaints of peripheral joints. 19 (42.2%) of the patients had backaches. The most common complaint was backache. The complaints about joints were most common in hand joints (35.7%) and this was followed by knee joints (28.5%). When the radiograph findings of the patients were considered, joint findings were obtained in 16 (35.6%) of the patients while no findings were obtained in 29 (64.4%) of the patients in the hand radiographs. In the foot radiograph, joint findings were obtained in 17 (37.8%) of the patients while no findings were obtained in 28 (62.2%) of the patients. In the gluteal area radiograph, joint findings were obtained in 18 (40.0%) of the patients while no findings were obtained in 27 (60.0%) of the patients. When the total peripheral joint findings of the patients were regarded, it was seen that 19 (42.2%) of the patients had demineralization, 6 (13.3%) of them had intra-articular narrowing, 4 (8.9%) of them had arthritis, 5 (11.1%) of them had erosion while no findings were obtained in 26 (57.8%) of the patients. When the lumbar vertebra radiographs were checked, it was seen that 18 (40.0%) of the patients had demineralization, 3 (6.7%) of the patients had compression fracture, 7 (15.6%) of the

patients had osteophyte, 2 (4.4%) of them had erosion, 4 (8.9%) of them had sclerosis and 5 (11.1%) of them had scoliosis while no findings were obtained in 26 (57.8%) patients.

Joint complaints were observed in 4 (36%) out of 11 (24.4%) patients who were using deferiprone. Seven (43.8%) of the patients with hand joint radiographs findings were taking deferiprone, and this rate was statistically higher in those with hand radiographs ($p = 0.032$, $p < 0.05$). Seven (41.2%) of the patients with foot joint radiographs were using deferiprone, and this rate was significantly higher in patients with foot radiographs ($p = 0.048$, $p < 0.05$).

34 patients were receiving deferasirox treatment. Twenty-five (89.3%) of the patients without hand joint radiographs were receiving deferasirox treatment, and this rate was found to be statistically and significantly higher in patients without hand radiographs ($p = 0.005$, $p < 0.05$). 25 (89.3%) of the patients without foot radiographs were using deferasirox, and this rate was found to be significantly higher in patients without foot radiographs ($p = 0.009$, $p < 0.05$). Twenty-four (88.9%) of the patients without knee radiographic findings were receiving deferasirox treatment, and this rate was found to be significantly higher in patients without knee radiographic findings ($p = 0.014$, $p < 0.05$). Twenty-four (88.9%) of the patients without gluteal area radiographs were receiving deferasirox treatment, and this rate was found to be significantly higher in patients without gluteal radiographs ($p = 0.014$, $p < 0.05$). 23 (88.5%) of the patients without total peripheral joint radiographs were using deferasirox, and this rate was found to be significantly higher in patients without total peripheral joint radiographs ($p = 0.023$, $p < 0.05$). Twenty-three (88.5%) of the patients without lumbar vertebra radiographs were receiving deferasirox treatment and this rate was found to be significantly higher in patients without lumbar vertebra radiographs ($p = 0.023$, $p < 0.05$).

ANA was positive in 1 patient 1/160 titre. No additional finding about connective tissue diseases was found in this patient. RF was observed over >20 IU/L positive. RF positiveness of these two patients was considered due to existing HCV infection. Only one of our patients received RA diagnosis according to ACR criteria. No significant relationship was found between the joint radiograph findings and ferritin levels. No statistically significant differences were found between the findings of hand, foot, gluteal area, knee graphs and total peripheral joint graphs and the diagnosis of the patients.

Result: Arthropathy is often observed in patients with transfusion-dependent thalassemia. There was no relationship between arthritis and elevated ferritin levels. Peripheral joint and lumbar vertebra radiographs were found to be higher in patients who did not use deferasirox chelation and this suggested that deferasirox use may be protective for arthropathy. It was also concluded that deferiprone treatment might also be the cause of existing joint findings. There was no significant difference between the diagnosis of the patients and radiographic findings.

Keywords: Transfusion-dependent thalassemia, Arthropathy, Deferiprone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler, hemoglobinin (Hb) alfa veya beta zincirlerinin sentezinin azalmasından kaynaklanan otozomal resesif genetik geçiş gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Genetik bir mutasyon veya belli anahtar gen kısmının silinmesinden kaynaklanır.

Talasemi, Orta Doğu, Afrika ve Akdeniz bölgelerinde, Hint yarımadasında ve Güneydoğu Asya'da yaygındır. Beta-talasemi, kromozom 11'in kısa kolundaki β -globin genlerinin birinde veya her ikisindeki mutasyonlardan kaynaklanır, bu da β -globin zincirlerinin yetersiz üretimine veya üretim eksikliğine yol açar^{1,2}. Bu mutasyonlar β -globin zincir sentezinin azalması (β^+ talasemi) yada yokluğuna (β^- talasemi) sebep olur. Fakat alfa zincirinin sentezi normaldir. Bundan dolayı α -globin zincirlerinin sayısı oran olarak β ve γ globin zincirlerinden fazladır. Hastalığın şiddetini globin zincirlerinin sentez oranının farklılığı belirlemektedir³. Beta talasemide anemi, etkisiz eritropoez, periferik hemoliz ve hemoglobin sentezinde azalma kombinasyonları ile meydana gelir. Defektif eritrositlerin dokulara oksijen taşıma kapasitesinin azalmış olması sonucunda böbreklerden eritropoetin salgısı artar ve bunun sonucunda kemik iliğinde eritroid hiperplazi gelişir. Kemik iliğinin sürekli uyarımı ve etkisiz eritropoez nedeni ile yüz, kafatası, kostalarda ve ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler gelişir.

Beta talasemi major de tekrarlayan transfüzyonlar gereklidir ve şelasyon tedavisi ile düzgün bir şekilde yönetilmezse, hastalar genellikle erken yaşlarda transfüzyonla ilişkili hemokromatozun yan etkilerinden ölürlür. Genel semptomlar; çoklu organ hasarı, büyüme geriliği, splenomegali, enfeksiyonlar (özellikle splenektomi sonrası) ve kemik iliği hiperplazisi ve genişlemesine yol açabilen anemi buna bağlı tekrarlayan kan transfüzyonlarının bir sonucu olarak da aşırı demir yükünü kapsar. Majör tip ile karşılaştırıldığında, talasemi intermedia'nın gecikmiş bir klinik başlangıcı vardır; hafif anemi nedeniyle, çoğu hastada transfüzyona gerek yoktur ve daha yüksek yaşam kalitesi beklentisi vardır. Hemoglobin konsantrasyonunun 10 g/dl'nin üzerinde tutulması çoğu iskelet anormalliğinin gelişmesini engelleyebilir⁴.

Bazı çalışmalarda beta-talasemi ile bazı romatolojik ve romatolojik olmayan otoimmün hastalıklar arasında bir korelasyon tanımlanmıştır. B-globin lokusunun anahtar otoimmünite genlerine bitişik olarak bulunduğu ve talasemi hastalarında anti-

enflamatuar etkileri olan endojen opioid peptitleri olan minimal hemorfin ekspresyonunun azalmasının sistemik otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği ileri sürülmüştür⁵.

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında artropati çalışmasının amacı, bu hastalarda görülen eklem patolojilerinin sıklığı tanımlamak, artropatinin inflamatuvar olaylar, artmış demir yükü, şelasyon tedavisi ve diğer nedenlerle olan ilişkisini araştırmaktır. Böylece hastaların takiplerinde, yaşam kalitelerini oldukça etkileyebilecek olan eklem patolojilerinin farkındalığının araştırılmasını sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

Talasemiler, hemoglobinin (Hb) alfa veya beta zincirlerinin sentezinin azalmasından kaynaklanan, heterojen bir grup genetik hastalıktır. Hemoglobin; iki protein (bir alfa ve bir beta) içerir. Vücut bu iki proteinden birini veya diğerini yeterince üretmiyorsa, kırmızı kan hücreleri doğru şekilde oluşmaz ve yeterli oksijen taşıyamaz; bu da erken çocuklukta başlayan ve yaşam boyu devam eden anemiye neden olur. Genetik bir mutasyon veya belli anahtar gen kısmının silinmesinden kaynaklanır. Klinik olarak önemi olan ve daha sık görülen talasemiler α ve β globin genleri ile ilişkili alfa (α) ile beta (β) talasemi grubudur⁶.

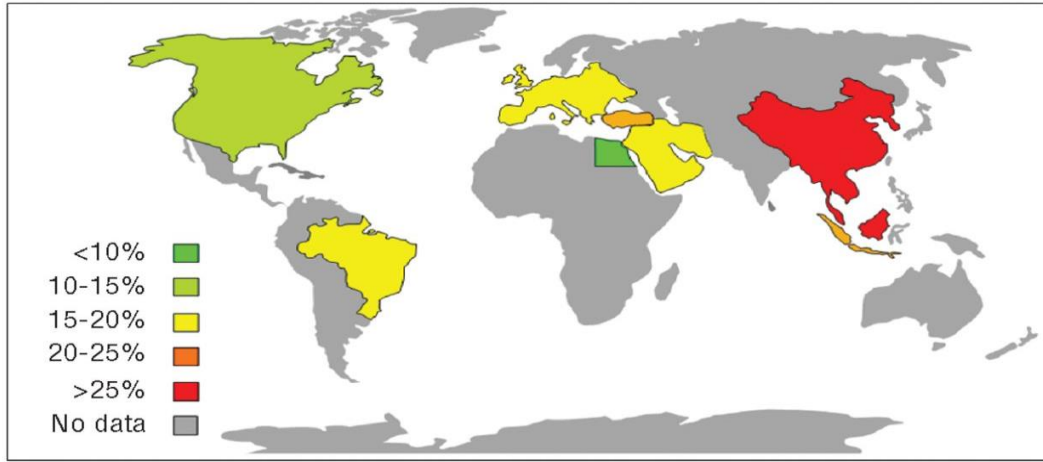
Thomas Cooley 1925 yılında beş çocukta mongoloid görünüm, anormal yüz kemikleri, kafatasında genişleme gibi benzer klinik bulguların görülmesiyle talasemi hastalığını ilk kez tanımlamıştı.

Talasemi adını 1936 yılında George Whipple ve Lesley Bradford tarafından incelenen vakaların Akdeniz etrafı ülkelerde görülmesi üzerine yunanca ‘talas’(deniz) ve ‘anemia’ (kansızlık) kelimelerinin bir araya gelmesinden almıştır⁷. Amerika Birleşik Devletleri’nde Daland ve Strauss, Dameshek ve Wintrobe 1940 yılında Talasemi minör hastalığını tanımlamışlardır. 1944 yılında Valentine ve Neel, homozigot varyantlı talasemi geninden “Talasemi Major”, talasemi geninin heterozigot varyantından ise “Talasemi Minör” hastalığının geliştiğini tespit etmişlerdir. 1959 yılında Ingram ve Stratton, talasemileri α ve β olarak gruplandırmışlardır⁸.

2.1.1. Epidemiyoloji

Talasemiler tek gen hastalıkları arasında en yaygın görülenidir. Dünya genelinde % 1,5 oranında talasemi taşıyıcılığı mevcut iken bazı bölgelerde daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Beta-talasemi Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu’da, Orta Asya’da, Hindistan’da, Güney Çin’de ve Uzak Doğu’da ve ayrıca Afrika’nın kuzey kıyısında ve Güney Amerika’da bulunan ülkelerde yaygındır. En yüksek taşıyıcılık sıklığı Kıbrıs’ta (% 14), Sardunya’da (% 10,3) ve Güneydoğu Asya’da bildirilmektedir⁹.

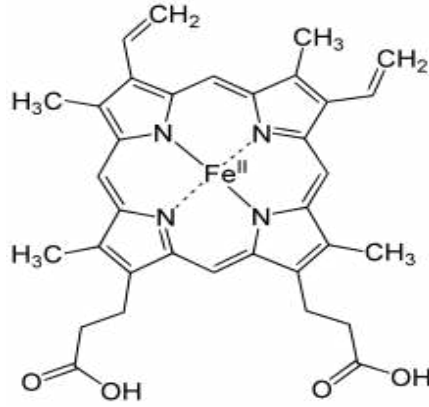
Talasemi yayılımını ve prevalansını göç, etnik gruplar arasındaki evlilikler ve nüfusun göreceli büyümesindeki farklılıklar etkilemektedir. Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 civarında talasemi hastası bulunmaktadır. β talasemi taşıyıcılığının ülkemizdeki sıklığı % 2,1 civarındadır. Bu sayı ülkemizin farklı bölgelerinde değişiklik göstermekte ve oran % 13’lere kadar çıkmaktadır. Talasemilerin dünya üzerindeki dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



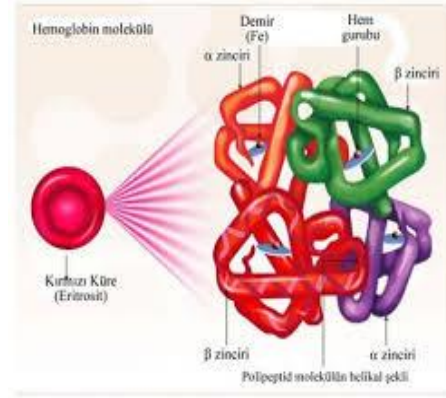
Şekil 1. Dünyadaki talasemi dağılım sıklığı¹⁰

2.1.2. Hemoglobinin Yapısı ve Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin içindeki temel protein olup akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımakla görevlidir. Hemoglobin sferik bir yapıya sahip 64,500 dalton molekül ağırlıklı konjuge bir protein olup 6,4 nm çapı civarındadır. Hemoglobin molekülü, tetramer yapıda olup; hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşur¹¹. Hem; dört adet pirol halkası ve bir demir (Fe) atomunun birleşmesinden oluşurken, globin ise iki adet farklı globin çiftinin biraraya gelmesinden meydana gelmektedir. Merkez bölgesinde Fe^{+2} atomu olan, Meten köprüleri ile birbirine bağlanan dört pirol halkasından oluşmaktadır. Hemoglobın farklılıklarını globin bölümündeki aminoasit sayıları ve dizilimleri belirlemektedir¹². Hemoglobınlar bir yandan insana özgül aminoasitlerden meydana gelen polipeptid zincirler taşıırken diğer yandan tetramer yapısında olup 2 adet “ α benzeri” ve 2 adet β -benzeri globin polipeptidinden oluşmaktadır.



Şekil 2. Hem grubunun yapısı¹³



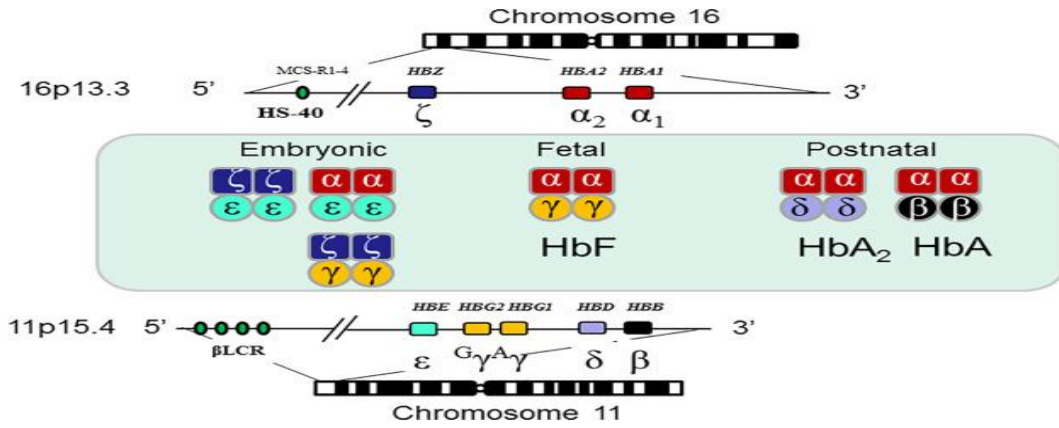
Şekil 3. Hemoglobin molükülü¹⁴

2.1.3. Hemoglobinin Genetik Yapısı

Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezinde görev alan genler başlıca 2 gruba ayrılır¹⁵.

1. Alfa (α) globin benzeri genler: 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Zeta (ζ), alfa1 (α1) ve alfa 2 (α2) olmak üzere toplam üç genden oluşmaktadır.

2. Beta (β) globin benzeri genler: 11. kromozom kısa kolunda bulunmaktadır. Beta (β), epsilon (ε), 2 tip gama (Gγ ve Aγ) ve delta (δ) olmak üzere toplam beş genden oluşmaktadır.



Şekil 4. α ve β globin gen kümelerinin kromozomal konumlarının sırasıyla 16p ve 11p'de şematik gösterimi¹⁶

2.1.4. Hemoglobin Çeşitleri

İnsandaki normal hemoglobinler; HbA1, HbA2, HbF, Hb Gower 1, Hb Gower 2 ve Hb Portland'dır^{17,18}. Normal erişkinlerde bulunan hemoglobinler HbA (α2β2), HbA2

($\alpha_2\delta_2$) ve HbF (fetal Hb, $\alpha_2\gamma_2$)'dir^{19,20}. Sağlıklı yetişkin bireylerin Hemoglobin oranları Hb A % 96, HbA2 % 2,5-3,5 ve HbF % 1'in altında görülür. Gebeliğin 6. haftasından sonra HbF majör hemoglobindir. Doğumdan sonra sentezi giderek azalarak yerini HbA'ya bırakır. 2 yaş civarında HbF düzeyi yaklaşık % 1 oranında saptanır²¹.

Tablo 1. Yaşa göre hemoglobin dağılımı²²

Yaş	%HbA2	%HbF	%HbA
0-7 gün	< 3,5	69-85	15-30
1 hafta-2 ay	< 3,5	60-82	20-40
1-6 ay	< 3,5	20-60	40-80
6 ay-1 yaş	< 3,5	0,5-7	87-98
1-3 yaş	< 3,5	0-2	94-98
> 3 yaş	< 3,5	0-2	94-99

2.2. Talasemilerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Talasemiler tek gen hastalıkları arasında en sık görülen hastalık grubu olup otozomal resesif genetik geçiş gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Talasemi sendromları, α veya β -globin zincirlerinin önemli ölçüde azalması veya sentez yokluğu sonucu ortaya çıkan hemoglobin bozukluklarıdır. Sonuç, etkisiz eritropoez ve kemik iliğinin fazla uyarımına neden olan kronik bir hemolitik anemidir²³. Gelişen toplumlarda önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir⁷.

Talasemiler hangi zincir grubunda yeterli olmayan üretim var ise ona göre adlandırılır. Defekt alfa zincirinin yapısında ise alfa talasemi beta zincir yapımında ise beta talasemi olarak adlandırılır²⁴.

2.2.1. Alfa Talasemi

Alfa (α) talasemi, α -globin zincirlerinin azalması veya sentezinin olmaması ile sonuçlanan kalıtsal delesyonlardan kaynaklanır. Normalde dört α -globin geni vardır ve α -talasemi ciddiyetini kaç tane α -globin geni etkilenmişse ona göre belirlenir. β -talasemilerde olduğu gibi anemi, hem hemoglobin eksikliğinden hem de farklı tiplerdeki değişkenlik gösteren aşırı eşlenmemiş globin zincirlerinin (β , γ ve δ) varlığından kaynaklanır.

Alfa (α)-talasemili yenidoğanlarda aşırı eşlenmemiş γ -globin zincirleri γ_4 tetramerini içeren hemoglobin Barts olarak bilinen yapıyı oluştururken, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aşırı β -globin zincirleri HbH olarak bilinen β_4 tetramerini

oluşturur. Serbest β ve γ zincirleri, serbest α zincirlerinden daha fazla çözülebilen ve kararlı benzer tetramerler oluşturduğundan hemoliz ve etkisiz eritropoez, β -talasemilerden daha az şiddetlidir²⁵.

Alfa globülin geni çift kopya olup 16. kromozomun kısa kolunda bulunur diploid hücrelerde toplam dört adet vardır. Çeşitli moleküler lezyonlar α -talasemiye neden olur ancak gen delesyonları, α -zincir sentez bozukluğunun en sık nedenidir²⁵. Globin gen hastalıklarının eskiden sıtmanın sık görüldüğü yerlerde daha çok görülmesi, bu hastalıkların, sıtmanın mortalitesini azaltmış olabileceğini düşündürmektedir²⁶.

2.2.2. Alfa Talasemi Klinik Tipleri

1. Sessiz alfa taşıyıcısı (- α / $\alpha\alpha$): Tek bir α -globin gen delesyonunu içerir, α globin zincir sentezindeki azalmayı saptamak zordur. Semptomatik değildir veya kırmızı kan hücrelerinde hafif mikrositoz ve hipokromi vardır. Hb elektroforezi normaldir (Hb A2 normal veya düşük, Hb F normal). Bu bireylerin tesbiti yalnızca DNA çalışmaları ya da in-vitro hemoglobin zincir sentezi ile yapılabilmektedir²⁷.

2. Alfa Talasemi Taşıyıcısı (--/ $\alpha\alpha$) ya da (- α / α): Alfa-talasemi iki α -globin gen delesyonunu (- α / α veya -/ $\alpha\alpha$) içerir. Her iki genetik örnek klinik olarak farklılık göstermez. Yenidoğan evresinde % 5-10 Hb Barts vardır fakat 6 ay sonra kaybolur. Alfa talasemi taşıyıcıları, klinik olarak normaldir fakat beta talasemi taşıyıcılarına benzer hematolojik bulguları, (hafif hipokrom mikrositer anemi: MCV<78fl MCH<27pg) gösterirler. Tanı için genetik çalışmalar gerekmektedir²⁸.

3. HbH hastalığı (--/ α): Hb H hastalığının en sık nedeni 3 alfa globin geninde görülen delesyondur (- α /--)²⁹. Klinik olarak çok değişkenlik gösterip orta-ağır hemolitik anemiye neden olabilen bir grup hastalıktır. Hastaların bazılarında hiç tansfüzyon gerekmez iken (Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; NTDT), bazıları ise transfüzyon bağımlıdır (Transfüzyona bağımlı talasemi; TDT).

Benzer alfa talasemi mutasyonunu içeren hastalarda ağır derecede anemi gözlenebilirken beraberinde beta talasemi mutasyonu olan kişilerde, alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizlik azaldığı için klinik hafifleyebilmektedir³⁰.

Hb H hastalığında periferik kanda Hb H yüksek olarak bulunur ve dayanıksız bir hemoglobin olan hemoglobin H eritrositler içinde çöker buna bağlı hemolitik anemi gelişir. Periferik kanda parlak krezil mavisi ile eritrositlerde inklüzyonlar saptanabilir

(Hb H inklüzyon cisimcikleri). Kemik iliği normal olup diseritropoez yoktur bundan dolayı genellikle periferik yaymada normoblast görülmez.

4. Hb-Bart's Hidrops Fetalis Sendromu: Dört α -globin geninin tümünün delesyona uğraması sonucunda gelişir. α -globinin sentezlenemez ve alfa talaseminin en ağır formu olan Hb Bart's hidrops fetalis gelişir. Fetüsta derin anemi ve hipoksi vardır, tedavi edilmez ise gebeliğin son döneminde veya doğumdan hemen sonra bebek ölür. Etkilenen fetus de α - globin üretilemediğinden HbF ve A oluşamaz. Fetal kan başlıca Hb Bart's (γ_4) içerir. Fetal kanda bulunan Hb Portland'ın taşıdığı O_2 sayesinde bebek canlı kalır. Ağır intrauterin anemi kalp yetmezliği gelişimine sebep olur. Klinikte hepatosplenomegali, yaygın ödem, asit, iskelet ve kardiyovasküler bozukluklar gelişir. Doğumdan sonra bebeklerde ağır anemi bulunur ve buna bağlı şok tablosu gelişir. Bu yüzden kan transfüzyonu ve yaşam destek tedavisi gereklidir^{26,31-33}.

2.2.3. Beta Talasemi

Talasemiler, otozomal resesif geçişli, hemoglobinin (Hb) α , β , γ , δ olarak tanımlanan zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşan hipokrom mikrositer aneminin eşlik ettiği heterojen bir grup hastalıktır. Beta zincirleri hiç yoksa β^0 , beta zincirleri az da olsa yapılyorsa β^+ talasemi diye adlandırılır.

Beta globülin geni 11. kromozomun kısa kolunda tek kopya şeklinde bulunur. B-globülin genlerinde tespit edilen 200 den fazla mutasyon vardır en sık nokta mutasyonları görülür. Bu 200 mutasyon her toplumda görülmez ve mutasyonlar etnik gruplara özgündür³⁴. Beta talasemiye alfa talasemiden ayıran diğer bir özellik de, beta formunda etkilenen gen sayısı ile klinik tablo arasında korelasyonun olmamasıdır^{3,27}. Beta talasemi majör transfüzyon bağımlı iken β -talasemi intermedia hastaları transfüzyona ihtiyaçları olmadan yaşamlarını devam ettirebilirler³⁵.

Tablo 2. Beta talasemide hemoglobin düzeyleri

Hb Tipi	Normal	β^0 talasemi homozigot	Hasta	Taşıyıcı
			β^+ / β^+ veya β^+ / β^0	Taşıyıcı β -Talasemi Minör
HbA	% 96-98	0	% 10-30	% 92-95
HbA2	% 2-3	% 2-5	% 2-5	>% 3.5
HbF	<% 1	% 95-98	% 70-90	% 0.5-4

2.2.4. Beta Talasemi Patofizyolojisi

β -talasemiler, β -globin zincir sentezinin azalması (β^+ talasemi) yada yokluğuyla (β^0 -talasemi) oluşan otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Fakat alfa zincirinin sentezi normaldir. Bundan dolayı α -globulin zincirlerinin sayısı oran olarak β ve γ globin zincirlerinden fazladır. Hastalığın şiddetini globulin zincirlerinin sentez oranının farklılığı belirlemektedir³⁶. Fazla olan alfa globin zincirleri, eritrositlerde inklüzyon cisimciği olarak görülen alfa tetramerlerini oluşturur. Bu tetramerler stabil değildirler, oksidatif hasara yol açarlar ve eritrosit içinde çökerek hücre zarında hasara neden olurlar. Hasarlı eritrositler dalaktan geçerken ekstravasküler hemolize uğrarlar³⁷.

Beta talasemide anemi etkisiz eritropoez, periferik hemoliz ve hemogloblin sentezinde azalma kombinasyonları ile meydana gelir. Defektif eritrositlerin dokulara oksijen taşıma kapasitesinin azalmış olması sonucunda böbreklerden eritropoetin salgısı artar ve bunun sonucunda kemik iliğinde eritroid hiperplazi gelişir. Kemik iliğinin sürekli uyarımı ve etkisiz eritropoez nedeni ile yüz, kafatası, kostalarda ve ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler gelişir.

Hemoglobin yapımının azalmasına bağlı kırmızı kan hücrelerinde hipokrom, mikrositoz ve anizositoz görülür. Hemolitik anemiye bağlı olarak polikromazi, poikilositoz ve retikülositoz gözlenirken, etkisiz eritropoeze bağlı periferik kanda normoblastlar saptanır³⁸⁻⁴⁰.

Hayatın ilk aylarında klinik bulgular görülmemektedir. Yenidoğan döneminde hakim olan HbF için gama globin sentezi gerekmektedir, beta talasemi hastalarında da sentez yeterlidir. Klinik bulgular HbA'nın HbF ile yer değiştirdiği, 3. aydan sonra ortaya çıkmaktadır⁴¹.



Şekil 5. Beta talaseminin kalıtım şeması

2.2.5. Beta Talaseminin Klinik Tipleri

2.2.5.1. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta talasemiler içinde kliniği en hafif olan formudur. Globin sentezinde orta derecede azalma vardır. Bu grupta gözlenen en sık mutasyon -101 promotor mutasyonudur. Bu hastalarda Hb A2 düzeyleri ve periferik yaymaları normal, MCV hafif düşük olabilir. Sağlıklı fenotipe sahiptirler aile çalışmaları dışında tespit edilemez⁴². Periferik yayma incelemesi genellikle normal iken bazılarında talasemiye ait tipik değişiklikler gözlenebilir.

2.2.5.2. Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör)

Beta talaseminin bu formunda iki β -globin geninden sadece biri β -talasemi mutasyonu içerir. Bu heterozigot bir durumdur. Talasemi minörlü bireyler genellikle asemptomatiklerdir. Hemoglobin düzeyleri sıklıkla 9 ila 11 g/dl arasında değişen hafif anemilere sahiptirler, bazı kişiler normal hemoglobin seviyelerine sahip olabilir. Anemi, demir, folik asit veya B₁₂ vitamini gibi beslenme yetersizliği varlığında kötüleşir. Laboratuvar incelemelerinde ortalama hücre hacmi (MCV) <80 fl ve ortalama korpüsküler hemoglobini (MCH) <27 pikogram ve RDW normal düzeylerdedir. Kırmızı hücre sayıları normaldir veya hafifçe artabilir⁴³.

Periferik kan yaymasında bazofilik noktanın, kırmızı kan hücrelerinde hedef hücre, hipokromi, anizositoz, mikrositoz ve poikilositoz gözlenebilir. Defektif β -globin zincir üretimi nedeniyle HbA₂ (>3,5) artar ve hemoglobinin δ -globin zincirlerinde orantısız artışı saptanır⁴⁴.

Talasemi minör, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile hemoglobin elektroforezinde % 3,5'den fazla olan HbA₂'nin tespit edilmesiyle doğrulanır. Demir eksikliği anemisinden ayırmak önemlidir⁴⁵. Ciddi demir eksikliği anemisi varlığında nadiren HbA₂ hematopoezin baskılanması nedeniyle düşük olabilir. Böyle bir durumda, demir eksikliği anemisini düzelttikten sonra HPLC ile hemoglobin elektroforezi tekrarlanmalıdır.

Beta talasemi taşıyıcılığının (BTT) üç farklı tipi vardır:

- **Yüksek HbA2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı:** Talesemi minör tipleri içinde en fazla görülendir. Hemogloblin düzeyleri; HbA2: % 3,5-8, HbF: % 1-5'dir. β + taşıyıcılarda MCV ve MCH daha yüksektir⁴⁶.
- **Yüksek A2, yüksek F ile olan β talasemi taşıyıcılığı:** Hb A2 ve Hb F (% 5-20) düzeylerinin yüksek saptandığı farklı bir varyanttır. δ ve γ genleri normal saptanmasına rağmen β genlerinde delesyon vardır⁴⁷.
- **Normal A2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı:** HbA2 düzeyi normal olduğu için bu grup hastaların sessiz taşıyıcılardan ayrımı önemlidir. Bu grubun sessiz taşıyıcılardan farkı hipokrom mikrositer aneminin var olmasıdır. β hem δ genlerinin her ikisinde hasarlıdır⁴⁸.

Beta talasemi taşıyıcılığın takibinde önemli olan genetik danışmanlıktır. Anne, baba ve kardeşler taşıyıcılık yönünden araştırılmalıdır. BTT'lerin tedaviye ihtiyaçları yoktur.

2.2.5.3. Beta Talasemi İntermedia (BTİ)

Beta-globin üretimini etkileyen gen mutasyonlarından kaynaklanır. Hastalar genellikle beta-talasemi için homozigot veya bileşik heterozigotturlar. Daha az yaygın olarak görülen ise sadece bir beta-globin geninin etkilendiği mutasyonlardır⁴⁹. BTİ'li hastaların farklı fenotipleri, alfa / beta-globin zincir oranlarının dengesizliğine neden olan farklı gen kusurlarından kaynaklanmaktadır.

BTİ'nin genetik heterojenitesi sayesinde hafif bir hemolitik anemiden şiddetli bir hemolitik anemiye kadar değişebilen geniş klinik spektruma sahiptir. Bu açıdan iki alt gruba ayrılabilir: birinci grup hastalar, yetişkin yaşamına kadar hafif klinik problemleri olan, hemoglobin düzeyleri 7 ile 11 gr/dL arasında değişen ve genellikle transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalardır. İkinci grup hastalarda ise 2-6 yaşlarında şiddetli anemi ortaya çıkar, düzenli transfüzyonlar gerektirmeseler bile sıklıkla iskelet deformiteleri ve büyüme geriliği gibi klinik semptomlar geliştirirler^{50,51}. BTİ'nin kliniği genellikle 2 yaşından sonra başlar; solgunluk, sarılık, anemi, splenomegali veya iskelet deformiteleri ile ortaya çıkabilir.

Hastalarda genellikle mikrositer-hipokromik anemi (düşük MCV ve düşük MCH) vardır. Periferik yaymada; hafif ile şiddetli mikrositoz ve hipokrom, anizopoikiloitoz,

polikromazi, hedef hücre, bazofilik noktalanma ve çekirdekli eritrositler görülür. Hb elektroforezi şunları içerir: yaklaşık HbA % 80 kadar, HbA2 normal veya % 7'ye kadar artmış ve HbF >% 10 düzeylerindedir. Serum demiri, serum ferritin ve transferrin doygunluğu artabilir.

Tedavi edilmemiş BTİ hastalarındaki klinik görünümünden üç ana faktör sorumludur: etkisiz eritropoez, kronik hemolitik anemi ve aşırı demir yükü. Etkin olmayan eritropoez kemik iliği hiperplazisi ve iskelet deformiteleri, hemolitik anemi ve ekstramedüller hematopoeze (EMH) neden olur. EMH: Eritropoetik doku kitleleri, kronik hemolizi tolere etmek için bir adaptasyon mekanizması olarak ortaya çıkar, EMH en sık karaciğerde, dalakta ve lenf düğümlerinde bulunur. EMH tedavisinde Hidroksiüre (HU) terapisi, kan transfüzyonu ve radyasyon terapisi bulunur. BTİ'de tromboembolik olaylara sık rastlanır⁵⁰. Bacak ülseri, kötü kontrollü hastalığı olan BTİ'lerin neredeyse üçte birinde ortaya çıkan ciddi bir komplikasyondur. BTİ yönetimi; transfüzyon tedavisi, demir şelasyonu, splenektomi, gama-globulin zincir üretiminin artırılması ve kök hücre nakli nakilinden oluşur⁵².

Splenektomi ile hastaların transfüzyon gereksinimleri azalır ancak splenektomiye bağlı pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve bu durumun yüksek morbidite ve mortalite riskleri vardır. O yüzden splenektomi bu hastalarda mümkün olduğunca ertelenmelidir.

Transfüzyon almayan BTİ hastalarında bile, artmış intestinal demir emilimine bağlı olarak demir birikimi olabilmektedir.

Tablo 3. Beta talasemi intermedia'da kan transfüzyon endikasyonları⁵³

Düzenli transfüzyon endikasyonları	Nadiren transfüzyon endikasyonları
-Pulmoner hipertansiyon (PHT)	-Egzersiz toleransı
-Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	-Kord basısı, Tromboz
-Büyüme geriliğine giden kalıcı semptomatik şiddetli anemi (Hb<6-7gr/dl)	-Gebelik
-Progresif iskelet deformiteleri	-Büyüme yetersizliği
-Aşamalı patolojik kırık	-Bacak ülseri, Priapizm
	-Şiddetli anemi (Hb <6-7 gr / dL)

2.2.5.4. Beta Talasemi Major

α ve β zincirleri arasındaki dengesizlik nedeniyle kırmızı hücre sağkalımının büyük oranda azaldığı ciddi bir kalıtsal kan hastalığıdır. Klinik tablo dört temel faktöre

bağlıdır: kırmızı hücrelerin hemoglobinişmesinin azalması, hemoliz, etkisiz eritropoez ve ekstramedüller hematopoez⁵⁴.

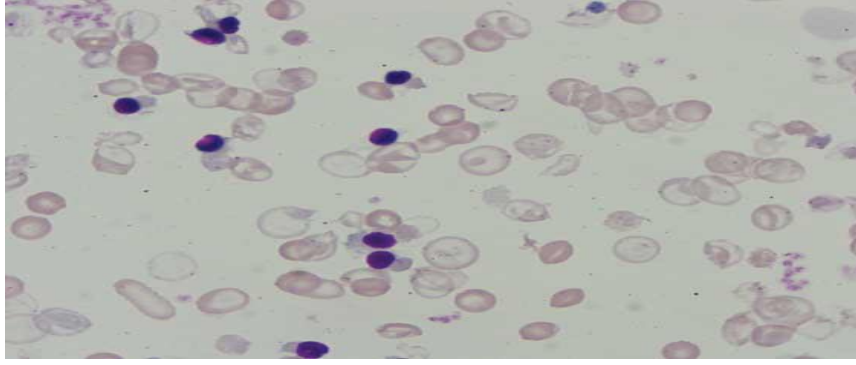
Etkili olmayan eritropoezinin sonucunda maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi ve karında şişlik (hepatosplenomegali) meydana gelir. Yüzdeki bu değışimler talasemik yüz olarak adlandırılır. Bu çocukların bağışıklığın azalması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyon riski yüksektir. BTM'de demir emilimi; hipoksi ve etkisiz eritropoezinin bir sonucu olarak artar ve demir, cilt, karaciğer, kalp ve endokrin bezlerinde birikir. Bununla birlikte, bu çocuklarda demir yükünün (sekonder hemakromatozis) asıl sebebi kan nakilleridir. Bu nedenle düzenli transfüzyon ile birlikte demir şelasyon tedavisi önerilir. Çocuklar mevcut protokollerle erken tedavi edilirse büyüme geriliğı, anormal yüz görüntüsü ve hepatosplenomegali ortaya çıkmaz. Dalak büyüklüğü işlevsel olarak hipersplenizm kliniğine yol açar ve bu duruma bağlı pansitopeni gelişir ve enfeksiyonlara yatkınlık artar.

Tanı (a) orta ila şiddetli anemi (b) MCH, MCV, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) gibi kırmızı hücre indekslerinin azalması (c) periferik yaymada anitositoz, poikilositozis ile mikrositik ve hipokromik görüntü ve hedef tahtası şeklinde eritrositler d) yaşına göre artan fetal hemoglobin seviyesi (% 20-90) ve normal veya düşük HbA₂ seviyelerine dayanır. Çoğunlukla konjuge olmamış olan bilirubin seviyeleri yüksektir. Serum demir seviyeleri, transferrin doygunluğu ve ferritin seviyeleri zamanla yükselir. Radyolojik değışiklikler ise genellikle kemik iliğinin genişlemesine sekonder olan ve kafatasının güneş ışını görünümünü alması, uzun kemiklerin vertebra osteoporozu ile kortikal olarak incelmesi ve küçük el ve ayak kemiklerinin kortikal olarak incelmesidir. Bunların sonucu olarak iskelet sistemi yakınmaları ortaya çıkabilmektedir.

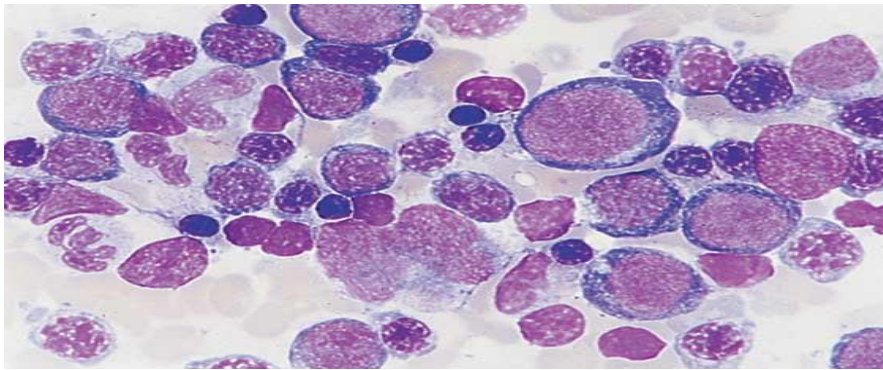


Şekil 6. Beta talasemi major kemik değişiklikleri⁴³

Splenektomi sonrasında beta talasemi majör hastalarının periferik yaymasında çok sayıda çekirdekli eritrositler görülür⁵⁵.



Şekil 7. Splenektomili hastanın periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler hipokromi, anizositoz, poikilositoz ve hedef eritrositler görülmektedir⁵⁶



Şekil 8. Kemik iliğinde eritroid seri hiperplazisi⁵⁶

2.3. Tedavi

Talasemili çocuklar mevcut tedavi protokolleri ile erken tedavi edilirse klinik bulgular azalır. Bu hastaların tedavilerinde: Eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, splenektomi, gelişebilecek komplikasyonların izlem ve tedavisi ile küratif tedavi olan kök hücre transplatasyonudur (KİT). Aşağıdaki şekilde Talasemi hastalarının tedavi ilkelerinden bahsedilmektedir.

Tablo 4. Talasemi hastaları için tedavi ilkeleri

Talasemi hastaları için tedavi ilkeleri.
Hb'yi 10 g/dl'nin üzerinde tutmak için düzenli kan transfüzyonu
Tek başına veya kombinasyon halinde demir şelatörlerini kullanarak serum ferritin seviyelerini 1000 ng/ml'nin altında tutmak
Kan nakli ve şelasyon tedavisinin komplikasyonlarının erken teşhisi ve yönetimi
Büyüme ve gelişme, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzenli izlenmesi
Gerekirse splenektomi
Endokrin problemlerinin erken teşhisi ve yönetimi
Psikososyal destek

2.3.1. Transfüzyon Tedavisi

Talasemi Türkiye'de sık görülen bir hemoglobinopati olup ağır formu olan Talasemi major'de tedavinin en önemli kısmını düzenli yapılan transfüzyonlar içermektedir. Düzenli transfüzyon tedavisi, talasemili hastalarda yaşam kalitesini artırır. Ancak pek çok yabancı antijenin ve canlı hücrenin de alıcıya nakline neden olur. Bu yüzden dikkatle planlanmalı ve yapılmalıdır.

Transfüzyonun asıl amacı: a) Doku oksijenlenmesini artıracak b) Büyümeyi engellemeyecek c) Kemik iliğindeki etkisiz eritropoezi baskılayabilecek Hb düzeyinin oluşturulmasıdır^{57,58}.

Talasemi Major'de genellikle ilk 2 yaşta düzenli transfüzyon ihtiyacı başlar. Talasemi major'lu hastalarda Hb düzeyi 9.5 gr/dL'nin altına düşmeyecek şekilde eritrosit süspansiyonları verilmelidir. Hb düzeyi hedef değerin altına düştüğünde anemiyi düzeltmek için normalde kan yapmayan yassı kemikler ve diğer organlar da kan yapılmaya başlanacak ve genişleyerek hastalarda tipik burun kökü çöküklüğü, alın ve çene çıkıklığı, dalak karaciğer büyüklüğü gibi bulgulara yol açacaktır⁵⁸⁻⁶⁰.

Verilen kan miktarı arttıkça demir yükü ve şelasyon ihtiyacı da artar. Son çalışmalarda şelasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve şelatör dozu

ayarlanmasında transfüzyon miktarının önemli olduğu gösterilmiştir. Hastada demir yükü yıllık kan ihtiyacına göre artmaktadır.

Febril ve allerjik reaksiyonlar eritrosit süspansiyonlarının en sık görülen komplikasyonlarıdır. Ateş, titreme, baş ve bel ağrısı, kaşıntı, ürtiker, bulantı ve kusma belirtilerini içerir.

Transfüzyon için dikkat edilmesi gerekenleri özetlemek istersek: İlk transfüzyondan önce en azından C, E ve Kell açısından eritrosit antijen tiplendirmesi yapılmalıdır. Eritrosit ABO, Rh (D) uygun verilmeli, aynı zamanda C, E ve Kell antijenleri uygunluğu önerilir. Her transfüzyondan önce mutlaka cross match ve antikor taraması yapılmalıdır. Transfüzyon süspansiyonu lökositten fakir olmalıdır bu yüzden depolama öncesi filtrasyon önerilir. Ciddi allerjik reaksiyonları gözlenen hastalar için yıkanmış eritrosit kullanılmalıdır. Transfüzyon öncesi hastanın bakılan Hb düzeyi 9-10.5 aralığında olacak şekilde 2-5 haftada bir transfüzyon yapılmalıdır. Özel durumlarda örneğin kalp problemleri olanlarda Hb 11-12 g/dL gibi yüksek değerlerde tutulması gerekebilir. Transfüzyon sonrası Hb hedefimiz ise 14-15 g/dl'dan fazla olmamalıdır⁶¹.

2.3.2. Şelasyon Tedavisi

Talasemi hastalarında plazma demir döngüsünün 10-15 kat artmasının sebebi ineffektif eritropoezdir⁶². Talasemik eritrosit kitlesinin artışı GDF15'in aşırı ekspresyonu sebep olur, bu da hepsidini inhibe ederek intestinal demir emiliminin artışı sağlar⁶³. Talasemi intermedia'daki hemosiderozisin temel nedeni artmış intestinal demir emilimidir. Talasemi major olgularında ise hemosiderozis ana nedeni transfüzyonlarla 0,3-0,5 mg/kg/gün miktarında vücuda giren demirden kaynaklıdır⁶⁴.

Kronik transfüzyonlar sonucunda demir öncelikle makrofajlar tarafından alınır ve makrofaj kapasitesini aşınca demir dolaşıma salınır. Plazmada transferrine bağlı olmayan plazma demiri (NTBI), Transferrin saturasyonunun dolgunluğa ulaşması sonucunda oluşur. NTBI nin yapısı heterojen, düşük moleküler ağırlıklı, şelasyona uğrayabilir demir fraksiyonu olarak, vücudun çeşitli bölgelerinde hızla birikir. Hepatosit, endokrin ve miyokard dokusuna doğrudan alınır⁶⁵. Devamlı şelatör tedavisi plazmada NTBI 'ın kontrol altında tutulmasını sağlar. Hücre içinde yer alan labil demir serbest radikal oluşumundan sorumludur⁶⁶. Bu da doku hasarına neden olur. Artmış olan

sitoplazmik labil demir şelatörlerin hedefidir. Demir depoları olan ferritin veya hemosiderin de depolanan demir doğrudan şelasyona uygun değildir. Hastalarda aşırı demir yükü gelişmeden şelatörlere başlanmalıdır, demir dengesinin sürdürülmesi için bu önemlidir.

Vücut demir yükünü saptamakta altın standart karaciğer demir yükünü, biyopsi materyali ile biyokimyasal yöntemle veya non invaziv yöntem olan MR ile saptamaktır^{67,68}. Buna karşın şelatör tedavisi alan hastalarda karaciğerdeki demir yükü ile kalpteki demir yükü arasında korelasyon yoktur⁶⁹. Talasemi hastalarındaki en sık ölüm nedeni kardiyak demir birikimidir ve bu hastaların tedavinin takibinde kardiyak demir yükünü MR ile göstermek gerekmektedir⁷⁰. Klinik çalışmaların sonucunda, kalpten demir yükünün uzaklaştırılmasının karaciğerde ki demirin uzaklaştırılmasından daha yavaş olduğu bildirilmiştir^{71,72}.

Serum ferritin ile karaciğer demir yükü arasında pozitif bir korelasyon vardır. Kalpteki demir yükü, karaciğer demir yükü ve serum ferritin düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon bulunur⁷³.

Demir şelasyon tedavisinin ana hedefi, karaciğer demir yoğunluğunu (KDY) 3-7 mg/g düzeyinde tutmaktır. KDY ile serum ferritin arasında net bir bağlantı yoktur, serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/l düzeylerinde tutulması, demir toksisitesine ait komplikasyonların önlenmesine katkı sağlar⁷⁴.

Demir şelasyonuna hasta transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası, serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında başlanması gerekmektedir.

2.3.2.1. Desferrioksamin (DFO)

Erken çocukluk döneminde tedaviye başlanır. Tedavi dozu 40mg/kg/gün haftada subkutan infüzyonla 8-12 saatte verilir. Çocuk büyüdükçe kilosu ile orantılı olarak doz ayarlanması yapılmalıdır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, altı yaşından önce tedaviye başlanan hastalarda demir dengesini korumak için, DFO infüzyonunun dozunu, başlangıçta 25 mg/kg/gün haftada 5 gün, 1. yılda 40 ve sonraki yıllarda 50 mg/kg/gün uygulamanın çocuğun normal gelişiminin korunduğu gösterilmiştir⁷⁵.

Yapılan çalışmalar ile düzenli ve yeterli dozda kullanılan DFO'nun karaciğer fibrozisi, kardiyak hastalık riskini ve endokrin komplikasyonlarını azalttığı ve yaşam

süresini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir⁷⁶. Çok yüksek demir yükü olan hastalarda negatif demir yükü sağlamak için DFO tedavisinin 50-60 mg /kg/gün haftada 5-7 gün uygulanması önerilir⁷⁷.

DFO kullanan hastalarda gözlenebilen yan etkiler: lineer büyüme bozukluğu, ototoksisite ve retinopatidir. Bu toksisite genellikle serum ferritin düzeyi <1000 µg/L sahip, >50 mg/kg/gün dozunda DFO şelatörü alan hastalarda gözlenir. DFO tedavisi alan hastalarda artmış yersinia enterokolitika enfeksiyonu riski vardır⁷⁸.

2.3.2.2. Deferipron (DFP)

Deferipron genellikle günlük 75 mg/kg/ dozunda üç doza bölünerek kullanılır. KDY'de anlamlı düşüş oluşturmakla beraber, yapılan bir çalışmada olguların %62'sinde KDY'de anlamlı azalma gözlenmemiştir⁷⁹. Bu durumda tedaviye daha yüksek dozlarda ihtiyaç vardır. Günlük 100 mg/kg kadar şelatör dozlarına gereksinim olduğu gösterilmiştir.

Kardiyak demir birikimi olan BTM olgularında, randomize yapılan çalışmada standart DFO (43 mg/kg/gün s. c. Haftada 5,3 gün) ile yüksek doz DFP (92 mg/kg/gün) karşılaştırıldığında; DFP'nin, KDY'yi azaltmada daha az etkin olmasına rağmen, yüksek dozlardaki tedavilerinde, kalp demir birikimini ve ventrikül fonksiyonlarını düzeltmede, standart DFO'dan anlamlı derecede daha üstün olduğu gösterilmiştir⁸⁰.

Agranulositoz %0,5-3,6 sıklıkla görülen DFP'nin en korkulan yan etkisidir. Bu yüzden tedavi alan hasta gruplarının ilk yılında haftalık tam kan sayımı ile takip edilmeli eğer agranülositoz gelişirse şelatörün kesilmesi önerilir. Gözlenen diğer yan etkileri ise gastrointestinal şikayetler (bulantı, kusma, karın ağrısı), artropati, karaciğer enzim artışları ve diyabetik hasta grubunda çinko eksikliğinin gelişimidir⁷⁸.

2.3.2.3. Deferasirox (DFX)

Deferasirox (DFX), Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanımı 1998 yılında başlanmış, 2003 yılında yapılan klinik Faz 3 çalışma sonucunda Kasım 2005'te demir yüklü hastalarda demir şelatatörü olarak kullanılmak için, 2 yaş üzerindeki hastalarda FDA onayı almıştır⁸¹. Ülkemizde 2006 yılında ruhsat almıştır.

DFX için önerilen dozlar demir yükünü korumak için 20mg/kg/gün iken negatif demir dengesini sağlamak için 30mg/kg/gün dür. Şiddetli demir yüküne sahip olan

hastalar için 40 mg/kg/gün dozlarına çıkılabilir. Günde tek doz kullanımının 24 saat etkinliğinden dolayı hasta uyumunu artırır.

DFX'in 20-30 mg/kg/gün kullanım dozları KDY azalttığı, kardiyak demir birikimi olmayan hastalar da kardiyak demir birikimini önlediği gösterilmiştir⁸². Kardiyak demir birikimi olan ve şiddetli KDY si olan hastalar için etkili olan doz >30mg/kg/gün dür⁸³. DFX kullanımı ile birlikte haftanın 3-7 günü subkutan DFO kullanımını içeren prospektif bir çalışmada KDY ve kardiyak demir yükünü azalttığı ve toksisite oluşturmadığı gösterilmiştir⁸⁴.

DFX'in en sık gözlenen yan etkileri gastrointestinal (bulantı, kusma, diyare) yakınmaları, ciltte döküntü ve karaciğer enzimlerinde yüksekliklerdir. Lentiküler opasite, nörosensorial işitme kaybı çok az sıklıkta görülebilen yan etkilerdir. DFX'in en korkulan yan etkisi tedavinin ilk aylarında ortaya çıkan, ilerleyici olmayan serum kreatinin düzeylerinde artmadır. Genellikle tedavi değişikliği yapılmadan gerilemektedir. Ancak yetişkin grupta başlangıç kreatinin düzeyinin >% 33 düzeyini geçerse, pediatrik hasta gruplarında da normalin üst sınırını geçmesi durumunda 5-10 mg/kg/gün doz azaltılması yapılmalıdır. Buna rağmen yükseliş devam ederse tedavi kesilir kreatinin bazal düzeye gerilediği zaman tedavi düşük dozlarda başlanır. Aylık takiplere serum kreatinin, proteinüri ve karaciğer enzimleri eklenmelidir⁷⁸.

2.3.3. Splenektomi

Vücudumuzda dalağın bir çok fonksiyonu vardır. Dalak, zarar görmüş eritrositler ve diğer dolaşımdaki kan hücreleri için bir süzme işlevi görür ve açığa çıkan demiri toksik olmayacak şekilde depolar. Dalağın büyümesiyle birlikte fonksiyonlarında artma gözlenebilir. Bunun sonucunda lökopeni, trombositopeni ve BTM hastalarında artmış eritrosit trasfüzyonuna neden olur. Talasemi hasta grubunda splenektomi endikasyonları; transfüzyon öncesi hemoglobin değerinin 9-9,5 g/dl düzeylerinde tutmak için gerekli yıllık kan ihtiyacı 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalar içinde; geç tip hemolitik transfüzyon reaksiyonu olmayanlara ve hipersplenizime bağlı sitopenileri gelişen hastalara önerilir. Splenektomi ile birlikte transfüzyon miktarı azalır.

Çocuklarda ölümcül seyredebilecek enfeksiyonlar nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmez. Beş yaş üzerinde önerilir⁸⁵.

Splenektomi öncesinde bazı hazırlıklara ihtiyaç vardır. Bazı kapsüllü bakterilerin aşıları (pnömokok, hemofilus influenza, meningokok) operasyondan 3-6 hafta önce yapılmalıdır. Operasyon sonrasında ise splenektomili hasta gruplarında artmış pnömokok enfeksiyonuna yönelik yılda iki kez penisilin profilaksisi önerilmektedir³⁸. Sıtma için endemik olan bölgelerde yaşayan splenektomili hastalar için sıtma profilaksisi önerilmektedir^{86,87}.

Splenektominin Pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{88,89}. Gerçekten de, splenektomi prevalansı ile beta-talasemi hastalarında PHT prevalansı arasında yapılan bir çok sayıdaki çalışmalarda anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir.

2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Talaseminin tek küratif tedavisi Hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Talasemide ilk kök hücre nakli 3 Aralık 1981’de 14 aylık İtalyan erkek hastada yapılmıştır. HLA uyumu olan kız kardeşinden kemik iliği nakli yapılan hastanın talasemiden kurtulması sağlanmıştır.

Pesaro grubunun Mart 1989’da yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada talasemide KHN’in sonuçlarında etkili olan risk faktörlerini ortaya koymuştur⁹⁰. Bu projede belirlenen faktörler; a) hepatomegali b) desferal ile düzenli demir şelasyonu c) karaciğer biyopsisinde fibrozisin varlığını içermektedir. Risk faktörlerine göre sınıflamıştır.

	Şelasyon	Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var

Şekil 9. KİT hastaları için risk sınıfları

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve göbek kordon kanı kullanılmaktadır. Her bir kök hücre kaynağının kendine özgü avantaj ve dezavantajları olmakla beraber günümüzde en sık kullanılan kök hücre kaynağı kemik iliğidir.

Allojenik HKHN'nin uygulanmasını sınırlayan en önemli sorun hasta ve hastalıkla ilişkisiz nakil için ideal kabul edilen HLA uyumlu kardeşin olmamasıdır. Moleküler çalışma ile alıcı ve verici arasındaki immunogenetik uyumun saptanması esas olup, vericinin dikkatli seçildiği demir yükü az olan HLA uyumu olup akraba olmayan vericiden yapılan KHN ile HLA uyumlu kardeşten yapılan KHN arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır⁹¹.

Kök hücre nakli ile BTM nin kesin tedavisi mümkündür. Hastalığın başlangıç döneminde talaseminin ve onun tedavi programlarının yaptığı organ hasarının olmadığı hastalarda KHN başarısı en iyidir. Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan BTM'li hastalara kök hücre nakli en erken dönemde yapılmalıdır.

HKHN hastalarında başta immünolojik ve enfeksiyöz nedenler olmak üzere nakilden hemen sonra veya aylar yıllar sonra ortaya çıkan ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde en sık ölüm nedeni ise akut graf-versus-host hastalığı (aGVHH) ve enfeksiyonlardır.

2.3.5. Güncel Tedaviler

Beta talasemi tedavisi için gen terapisinin amacı, etkisiz eritropoezi ve hemolitik anemiye düzeltmek için fonksiyonel globin genlerinin hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerine (HSC'ler) kararlı bir şekilde sokulması ve böylece transfüzyon ihtiyacının önlenmesidir⁹².

α/β zincir dengesizliği olan β -talasemili hastalarda gözlenen ek durumlardan bazıları örneğin α talasemi taşıyıcılığı veya γ zincir sentezini artırarak HbF yapımını artıran etkenler, kliniği hafifletecektir.

Moleküler tedavi hedeflerini 3 grupta toplayabiliriz. Bunlar: ilk hedef β -globin sentezini bozan gen mutasyonlarıdır. İkincil hedefimiz α ve β arasındaki zincir dengesizliğini düzenlemektir. Diğer hedefimiz ise beta talaseminin yan etkilerini ve komplikasyonlarının yönetilmesi hedeflenmektedir.

Hedef		Moleküler Hedefler	Etkin Tedaviler
Birincil	β -globin anlatımı	Bütün mutasyonlar	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu Lentiviral vektörlerle in vitro ve in vivo gen terapisi
		Kırılmayı bozan mutasyonlar	antisens/si mRNA
		β -globin geninin 5' bölgesindeki silencer diziler	BP1 için si mRNA
İkincil	α/β globin dengesizliği	γ -globin anlatımı artırmak	Lentiviral vektörlerle fare modellerinde gen terapisi Sentetik transkripsiyon faktörleri Trans-acting faktörlerin manipülasyonu
		Fetal hemoglobinin farmakolojik olarak indüklenmesi	Hidroksiüre 5-azasitidin Butirat ve türevleri
		Fazla α zincirlerinin kontrolü	α -hemoglobin stabilize eden protein
		Fazla α -zincirlerinin yıkımı	Übikitin-aldehid

Şekil 10. Beta talasemide moleküler tedavinin aşamaları⁹³

Yüksek HbF in beta talasemi ve HbS üzerindeki olumlu etkisinden dolayı HbF sentezini düzenleyici gen tedavisi ve farmakolojik tedavi stratejilerinin gelişmesine zemin hazırlamıştır. Hidroksiüre BTİ hastalarında azda olsa HbF'i artırarak fayda sağlayabilir ve BTİ hastalarında ekstremedüller hematopoezi gerilettiği görülmüştür.

Luspatercept (ACE-536), geç dönem eritropoez inhibitörlerini bloke etmek için ligand tuzağı görevi gören modifiye edilmiş bir aktivin reseptörü tip IIB'yi (ActRIIB, ACVR2B) içeren yeni bir rekombinant füzyon proteindir⁹⁴. Luspatercept'in, β -talasemi hastalarında yapılan bir çalışmada hemoglobin seviyelerini ve kan transfüzyon gereksinimlerini iyileştirildiği gösterilmiştir⁹⁵.

2.3.6. Destek Tedavisi

Talasemi hastalığında destek tedavisi çok yönlüdür. Hasta gruplarında normal büyüme ve gelişmenin amaçlanması, hayat kalitesinin artırılması, hastalığa ve tedavilere ait olası komplikasyonların önlenilmesi tedavinin temelini oluşturur. Düzenli transfüzyon alan hastalara önerilmemekle birlikte transfüzyon bağımlı olmayan BTİ hastalarına düzenli folik asit tedavisi önerilir⁹⁶. Şelatör tedavisi ile birlikte çinko eksikliği gelişebilir, bu nedenle hastalara çinko takviyesi önerilir.

İzlemde en az 3 ayda bir ferritin takibi, yılda bir T2 MRI çekilmesi önerilir. Düzenli olarak endokrinolojik değerlendirme (büyümenin değerlendirilmesi, osteoporoz, östrojen, tiroksin, büyüme hormonu, testosteron gibi endokrin hormonlarına bakılması), işitme ve görmenin değerlendirilmesi, kardiyak fonksiyonların EKO ve EKG takibi ile değerlendirilmesi önerilir.

Viral serolojilerin özellikle HBV, HCV ve HIV serolojileri en azından 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Hepatit B aşısı bütün hastalara uygulanmalıdır. Bu hasta gruplarında artmış safra kesesi taşı riski vardır. Taş gelişen hastalara kolesistektomi yapılabilir.

Risk altındaki çiftlere, genetik danışma verilmesi ve çocuk sahibi olmak istediklerinde prenatal tanı önerilir. Gebelikte koryon villus örnekleme yapıp DNA analizi yöntemi ile talasemi mutasyonları saptanır³⁸.

2.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları

Son yıllarda β -talasemi patofizyolojisinin anlaşılmasındaki önemli ilerlemeler, hasta deneklerinin yaşam süresini arttırmış ve hasta yönetimini önemli ölçüde geliştirmiştir. Bununla birlikte yeni komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Önemli bir morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar arasında, pulmoner hipertansiyon ve aritmiler artmış prevalans göstermektedir. Adrenal yetmezlik ve kemik hastalığı, uygun tedavi gerektiren endokrinolojik komplikasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, genel popülasyonda, kanserler ve böbrek hastalıkları dahil olmak üzere gözlenen yaşa bağlı komplikasyonlar ihmal edilmemelidir.

2.4.1. Transfüzyon Komplikasyonları

Transfüzyonuna bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı % 1-6 düzeylerindedir⁹⁷. Transfüzyon reaksiyonları oluş zamanına göre erken ve geç olarak sınıflandırılırken oluş mekanizmalarına görede immünolojik transfüzyon reaksiyonları ve immülojik olmayan transfüzyon reaksiyonları diye gruplandırılır.

Transfüzyon ilişkili: eritrosit antijen uyumsuzluğunun yol açtığı hemolitik reaksiyonlar, lökosit ve trombosit antijenlerinin yol açtığı ateş ve pulmoner reaksiyonlar, plazma proteinleri ve transfüzyon materyalinden kaynaklanan çözülebilen antijenlerin yol açtığı alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar ile özellikle immün sistemi baskılanmışlarda bağışçının lenfositlerinden kaynaklanan graft versus host hastalığı immünolojik reaksiyonlara örnektir. İmmunolojik olmayan reaksiyonlar ise fiziksel, kimyasal yada kontamine enfeksiyonlardan kaynaklanır.

Eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyona yol açan antijenlerin başında Rh antijenleri ile Kell(K) gelmektedir. Bunun yanında Duffy ve Kidd antijenlerine karşı da

antikor yanıtı gelişmektedir. Diğer eritrosit antijenlerine karşı antikor oldukça nadir gözlenmektedir⁹⁸.

ABO sisteminde yapılan tanımlama hatalarına bağlı gelişen transfüzyon ilişkili reaksiyonlar erken dönemde ortaya çıkar⁹⁹. Eritrositler çoğunlukla damar içinde yıkılır⁹⁸. Başlangıç bulgularından en sık gözlen ateş ve titremedir. İlk yapılması gereken transfüzyonun durdurulması ve kan ürününden örnek alınıp laboratuara gönderilmesidir. HTR şüphesi var ise hasta hidrate edilip saatlik idrar çıkışını >100 ml olacak şekilde tedavisi düzenlenmelidir.

Geç dönemde gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonu genellikle asemptomatik olup yapılan testler ile tanı konulmaktadır. Erken dönemde direkt antiglobulin testi pozitif saptanır. Bu durumdan eritrositlerdeki Kidd ve Rh alt grubundaki antijenler sorumludur. Çoğunlukla tedavi gerektirmez. Tekrar transfüzyon verilmesi gerekiyorsa antikor tanımlaması yapıp ilgili eritrosit antijeni taşımayan ürün verilmelidir.

Trasfüzyondan 3-4 hafta sonra görülen en ölümcül transfüzyon reaksiyonu olan graft versus host hastalığı cilt döküntüsü, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme ve sitopeniler ile kendini gösterir¹⁰⁰. Bu reaksiyonu önlemek için riskli transfüzyonlarda 25 Gy dozunda γ ışınlama yapma çoğunlukla koruyucudur.

2.4.2. Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi major hastalarında gözlenen kardiyak komplikasyonların nedenleri; tranfüzyonlara bağlı enfeksiyonlar, demir yükü ve tedavide kullanılan şelatörlerin yan etkilerine bağlı gelişir.

Kronik hemolize ve anemiye bağlı elastik liflerde dejenerasyon, lamina propria ve adventisyada kalsifikasyon gibi damarsal değişiklikler gelişerek kalbi etkilediği gösterilmiştir¹⁰¹. Her ne kadar damarsal patolojiler gösterilse de Talasemili olgularda kalp yetersizliğinin genellikle demir birikimine veya viral miyokarditlere bağlı geliştiği ileri sürülmektedir¹⁰².

Talasemi hastalarında kardiyak tutulumun esas nedeni demir yüküdür. Transferrine bağlı olmayan ferröz şeklindeki demir L-tipi Ca kanallarla kolaylıkla hücre içine girer.

Karaciğerdeki demir yükü 15 mg/g kuru ağırlığa ulaştığı zaman miyokardiyuma demir depolanmasına bağlı erken ölüme neden olduğu gösterilmiştir¹⁰³.

Serum ferritin düzeyi $>1,800 \mu\text{g/L}$ düzeyine ulaştığı zaman miyokardiyal birikimin başladığının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Kalpteki demir depolarını saptamak için miyokard biyopsisi yapılabilir ancak ciddi zorluklar ve komplikasyonlar nedeniyle tercih edilmemektedir. MRI yöntemleri ile gösterilmeye çalışılabilir¹⁰⁴.

Kalbin her bir tabakasında farklı fonksiyonlara neden olabilen demir birikimi olabilmektedir¹⁰⁵. Hastalardaki ekokardiyografi bulguları geç ortaya çıkmaktadır ve beklenen bulgu demir birikimine bağlı restriktif kardiyomyopatidir¹⁰⁶. Kalpte gözlenen diğer bozukluklar hipertrofi, aritmi ve endokardittir¹⁰⁷.

PHT nedeni tam bilinmemekle birlikte yeterli transfüzyon ve şelasyon tedavisi almamış BTİ hastalarında gözlenir. Nedenleri pulmoner hemosiderozis, splenektomi ve hiperkoagülopati ilişkilidir¹⁰⁸.

Tedavide kalp fonksiyonları bozulmuş hasta gruplarının transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 10-11 gr/dl düzeyinde olacak şekilde sık sık düşük volümde transfüzyon yapılması önerilir. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastalara 24 saatlik infüzyon ile desferrioksamın önerilmektedir. Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi ile birlikte kardiyak düzelmeler gözlenmektedir⁷⁴.

2.4.3. Endokrin Komplikasyonlar

Hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonlar en sık talasemilerde görölmektedir. Yaşla birlikte komplikasyonların görölme ihtimali arttığı için 10 yaşından itibaren komplikasyonlar açısından deęerlendirilmelidir¹⁰⁹. Komplikasyonların gelişmesinin birinci nedeni aşırı demir yükünün yarattığı patolojilerdir. En sık görölen endokrin komplikasyon boy kısalıęıdır¹¹⁰.

a) Boy kısalığı; Bir çok faktör etkilidir. Bunlar kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle kalori ihtiyacının artması ve beslenme azlığı; artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer aks üzerine toksisite sonucu gelişen büyüme hormonu (BH) eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizme bağlı pubertal büyüme hamlesinin olmaması ve psikososyal faktörler sayılmaktadır¹¹⁰.

Desferoksamin (DFO) tam olarak bilinmeyen nedenlerle kemik toksisitesine neden olabilmektedir. Büyüme üzerine etkilerini azaltmak için toksisite indeksinin 0.025'i geçmemesi, şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması ve DFO dozunun 50 mg/kg/günden fazla önerilmemektedir^{111,112}.

b) Puberte gecikmesi ve hipogonadizm: Gecikmiş puberte kızlarda 13,5, erkeklerde 14 yaşına gelinmesine rağmen puberte bulgularının başlamaması olarak ifade edilir. Etkili şelasyon tedavisi ile özellikle kızlarda puberteye girmede önemli bir etken olduğu ve ferritin düzeyinin yüksekliği pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir¹¹³.

Puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı benzer çalışmalarla ifade edilmiştir. Gonadotropin salgılayan hücrelerin demire özel bir ilgisinin olduğu düşünülmektedir¹¹⁴. GnRH ile FSH ve LH'nın pulsatil salınımlarının bozulduğunu gösteren veriler mevcuttur¹¹⁵.

Pubertal gecikmesi olan erkeklerde testosteron, kızlarda ise estradiol preparatları pubertenin gelişmesi için kullanılabilir. Over yetmezliği kızlarda sık görülmesine rağmen spontan gebeliklerde bildirilmiştir¹¹⁶. Erişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada, hastaların %75'inde anormal sperm parametreleri (azospermi, oligo-astenospermi, anormal morfoloji) tespit edilmiştir.

c) Kemik hastalıkları: Talasemide morbiditeyi en çok etkileyen ve en sık görülen kemik hastalığı osteoporozdur. Tedavisi yeterli olmayan hastalarda % 90 düzeylerindeyken iyi bir tedaviyle ancak % 40-50 düzeyine gerilediği gösterilmiştir¹¹⁷. Demir birikimi osteoid olgunlaşmasında bozukluk yaparak etkili olur. Demir, kalsiyum-hidroksiapatit kristalleri ile birleşir ve hidroksiapatit kristallerinin büyümesi engellenmiş olur¹¹⁸.

Demirin birikmesiyle, kemiğin lokal mineralizasyonu inhibe olur ve fokal osteomalaziye neden olurken, sinoviyum ve eklem kıkırdaklarına da toksik etki meydana getirir¹¹⁹. Radyolojik lezyonlar; eklem boşluğunda azalma, subkondral kemik düzleşmesi, osteofit oluşumudur. Özellikle büyük eklemler etkilenir. Etkisiz eritropoezin neden olduğu kemik iliği ekspansiyonu özellikle transfüzyonu yetersiz olan olgularda medullar trabekülanın tahrip olması ile birlikte trabeküler ve kortikal incelmeye neden olmaktadır^{118,120}.

Tedavi uyumu iyi olan hastalarda bile osteoporoz gelişmesi bunun altta yatan bir genetik altyapının olduğunu düşündürmüştür.

Osteoporoz tanısı için sıklıkla kullanılan yöntem; düşük dozlar nedeniyle güvenli olması, invaziv olmayıp, ucuz olması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle femur ve vertebra kemik mineral yoğunluklarının dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)

yöntemiyle tayinidir. Yaşa ve cinse göre -2.5 sd altındaki değerler osteoporoz, -1 ile -2.5 arasındaki değerler ise osteopeni olarak ifade edilir.

Talasemilerde osteoporoz tedavisinde, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olan bifosfonatlarla tedavi uzun süredir yapılmakta ve birçok çalışmada kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri yayınlanmıştır¹²¹.

Talasemilerde sık görülen diğer kemik hastalıkları, spinal deformiteler, skolyoz, ve büyüme plaklarının erken kapanmasıdır. Büyüme plaklarının erken kapanması, hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi desferoksamin tedavisi ile ilişkili olarak da meydana gelebilir.

d) Hipoparatiroidizm: Ferritin düzeyi ile hipoparatiroidi arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır. Paratiroid bezinde serbest radikallerin arttırması, bunun da mitokondriyal ve lizozomal membran hasarını meydana getirmesi Paratiroid bezlerinde de toksik etki yapması sonucu parathormon (PTH) sekresyonunun bozulabileceği düşünülmektedir. Artan hematopoezle birlikte kemik rezorpsiyonunda artış ve buna bağlı paratiroid sekresyonu baskılanması da ileri sürülen diğer patogenezdır¹²². En az 6 aylık aralarla kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Hipoparatiroidi saptanan olgularda kalsiyum ve kalsitriol tedavileri uygun dozlarda verilmelidir.

e) Diyabet: Talasemi hastalarında diyabet ve glukoz intoleransı genellikle hayatın ikinci dekatında görülür¹²³. Hastalarda azalmış insülin sekresyonundan önce insülin direnci vardır. Diyabet bu hasta gruplarında ferritin düzeyleri, yaş, puberte durumu, transfüzyon sıklığı, şelasyon tedavisi ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. HbA1c nin S-β talasemili hastalar da yüksek, β-talasemi minörlü hastalarda düşük çıkabildiği çalışmalarla gösterilmiştir.

f) Hipotiroidizm: Talasemili olgularda hipotiroidi görülme sıklığı % 6-16 arasında değişmektedir. Tiroid dokusunda demir birikimine bağlı gelişen primer hipotiroidi sekonder hipotiroididen daha sıktır. En az yılda bir kez tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

e) Adrenal yetmezlik: Adrenal yetmezlik bir çalışmada talasemililerde % 13 sıklıkta gösterilmiştir. Adrenal bezde demir birikimine bağlı primer yetmezlik daha sık gözlenmektedir. Primer adrenal yetmezlikte adrenokortikotropik hormon (ACTH)

yüksek kortizol düzeyleri düzeyleri düşüktür. Yılda en az bir kez sabah kortizol düzeyi bakmak gerekir.

2.4.4. Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında birçok mekanizmaya bağlı karaciğer komplikasyonları gelişebilmektedir. Transfüzyonlarla bulaşan hepatit virüsleri ve artmış demir birikimine bağlı karaciğerde fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom zamanla gelişebilmektedir. Hepatik komplikasyonların takibi için hastalardan en az 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerine (AST, ALT, GGT, ALP, Direkt ve İndirekt Bilirubin) bakılmalıdır.

Hepatit C enfeksiyonu gelişmişse antiviral tedavi verilmelidir. Karaciğer demir yükünü değerlendirmek için T2 MRI planlanmalıdır.

2.4.5. Enfeksiyonlar

Talasemi hastalarında ikinci sıklıkta görülen komplikasyondur. Talasemi hastalarında enfeksiyon gelişmesini kolaylaştıran sebepler arasında derin anemi, demir yüklenmesi, splenektomi ve bazı bağışıklık bozuklukları yer alır. Talasemi hastalarında kalp yetmezliğinden sonra mortalitenin ikinci sıklıktaki neden transfüzyon ile bulaşan viral enfeksiyonlar (özellikle hepatit B ve C), demir yüküne bağlı ortaya çıkan enfeksiyonlar ve splenektomi sonrası gelişen enfeksiyonların toplamıdır.

Çinko eksikliği timik hormon aktivitesinde azalmaya neden olarak immün yetersizliğe neden olabileceği düşünülmektedir¹²⁴. Hipersplenizm sonrasında uygulanan splenektominin bağışıklık sistemine olan etkileri; immün temizlenmenin azalması, kompleman aktivitesinde değişme, IgM sentezinde azalma, spesifik antikor yanıtında azalma ve CD4/CD8 oranında azalma gibi değişiklikleri içermektedir.

En sık karşılaşılan etkenler; *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* spp, *E. coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* ve *Legionella pneumophila*'dır. Desferoksamin şelasyonu, fulminan *Yersinia* spp sepsis enfeksiyonlarına eğilimi artırmaktadır. Splenektomi sonrasında kapsüllü bakterilere (*S. pneumonia*, *H. influenzae* tip B, *N. meningitidis*) bağlı oluşan ciddi enfeksiyonların artışı (menenjit, pnömoni, sepsis vs) saptanmıştır. Splenektomili hastalar artmış kapsüllü bakterilerin sepsis riskine karşı aşılmalıdır.

Hepatit etkenlerinden transfüzyon sonrasında bulaşı en fazla olan hepatit C dir. Demir yüklenmesi ile birlikte karaciğerde siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) gelişmesi artmıştır. Bu hasta grupları altı ayda bir karaciğer ultrasonografisi ve serum α -fetoprotein düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir⁷⁴.

2.5. Prognoz

Talasemi minör hastalarının prognozu mükemmeldir. Talasemi intermedia genellikle ağır hemosiderozu olmayan hastalardır kalp sorunlarına daha az eğilimlidir. Bununla birlikte, pulmoner hipertansiyon, tromboembolik komplikasyonlar, postsplenektomi sepsisi ve hepatokarsinom gelişimi bu hastalarda sağkalımı azaltabilir.

Beta talasemi majör prognozu, tedavi mevcut olmadan önce çok mortaldir. Tedavide ilk gelişme epizodik kan transfüzyonlarının başlamasıydı. Bu tür tedavinin ortaya çıkmasıyla, hayatta kalma ikinci on yılda uzamıştı, ancak çocuklarda hayat kurtaran tedavinin ergenlikte veya erken çocukluk döneminde kalp hastalıklarından ölüme neden olduğu açıkça ortaya çıktı.

Beta talasemi majörlü bireyler için prognoz, DFO'nun ortaya çıkmasıyla birlikte çarpıcı bir şekilde iyileşmiştir. Kırmızı hücre transfüzyonundaki gelişmeler ve yeni demir şelatörlerinin ve şelasyon rejimlerinin getirilmesi, son yıllarda hayatta kalma süresini uzatmıştır.

Miyokard siderozunun değerlendirilmesi ve demir şelasyonun yoğunlaştırılması ile birlikte kalp fonksiyonlarının izlenmesi, bir zamanlar evrensel olarak ölümcül olan bir hastalığı kronik bir hastalığa dönüştürmüştür ve çok küçük yaşlardan beri şelatlanan çocuklar için mükemmel bir uzun süreli prognoz beklenmektedir¹²⁵.

Eritrosit transfüzyon ve şelatör tedavisinin düzenli uygulanma seyrine göre değişkenlik göstermekle birlikte en sık mortalite sebebi kalp yetmezliğidir. İkinci sıklıkta ise enfeksiyonlar gelmektedir. Hastalarda her ne kadar kardiyak demir yükünü azaltmaya çalışılsada tekrarlayan transfüzyonlara bağlı hayatın ikinci dekatında kardiyak hemosiderozise bağlı yan etkiler ortaya çıkmakta, dirençli kalp yetmezlikleri ve aritmiler sonucunda hastalar kaybedilmektedir¹²⁶.

2.6. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan Hastaların Takibi

Aşağıdaki tabloda düzenli transfüzyon alan BTM hastalarının takiplerinde yapılması gerekenler anlatılmıştır.

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri	Tam kan sayımı	Boy, Ağırlık	Kardiak:	Endokrin:	Hepatik:
HIV	Sistemik muayene	Ferritin,	Tele, EKG	sT4, TSH (>10y)	Karaciğer biyopsisi
HBV aşısı	Karaciğer testleri	Kan şekeri,	EKO (gerekirse)	OGTT (>10y)	
Karaciğer testleri	Karaciğer testleri (yüksekse)	Böbrek, Karaciğer testleri		Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>10y)	
Kan grubu (alt gruplar)				Puberte değerlendirme (>10y)	
Mutasyon Analizi				FSH, LH, Östrodiol, Testosteron (gerekirse)	
				Kardiyak:	
				Tele, EKG, EKO	
				Holter EKG (gerekirse)	
				Kardiyak	
				T2*MRI (>10y)	
				Hepatik:	
				Karaciğer MRI-R2	
				PZ, aPTZ	
				Hepatit virus taraması	
				Göz muayenesi	
				Diş muayenesi	
				İşitme testi	

Şekil 11. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı¹²⁷

2.7. Prenatal Tanı

Talasemi majörün yüksek ölüm riski ve eşlik eden komplikasyonlar bakımından önleyici tetkikler çok önemlidir. Bu konuda yapılması gerekenler toplumun bilgilendirilmesi ve tarama programlarıyla taşıyıcıların tespit edilmesidir.

Beta talasemi önleme programları: eğitim, tarama programları, genetik danışma, prenatal tanı ve PİGT (preimplantasyon genetik tanı) başlıklarını içermektedir

Hemoglobinopatilerde prenatal tanı iki yöntemle yapılabilir;

1. Koryon villus biyopsisi, amniosentez ve kordosentezi içeren invaziv girişimler.
2. Bebeğin bulunduğu ortama herhangi bir müdahale yapmadan non invaziv olarak yapılan anneden alınan kan örneğinden hücre içermeyen fetal DNA (cff-DNA) ve çekirdekli RBC (NRBC) çalışılması.

Koryon villus biyopsisi gebeliğin 11-12. haftasında, amniosentez 16-20.haftasında, kordosentez 18-22. haftasında yapılabilmekte olup, bu işlemler sırasında fetal kayıp riski mevcuttur. Non invaziv yöntemlerde PCR metodu kullanılmaktadır¹²⁸.

Hassasiyeti yüksek olan non invaziv yöntemler tarama testi olarak kullanılabilir ancak invaziv yöntemlere göre daha düşük özgüllükleri nedeniyle tanısal test olarak kullanılamazlar¹²⁹.

2.8. Talasemilerde Eklem Hastalığı

Beta Talasemi ile bazı romatolojik ve romatolojik olmayan otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki literatürde gösterilmiştir. β -globin lokusunun otoimmünite genlerine bitişik olduğu ve talasemi hastalarında anti-inflamatuar etkileri olan endojen opioid peptidlerin minimal ekspresyonunun azalması, sistemik otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüştür⁵.

Beta talasemi hastalarında çok çeşitli kas-iskelet sistemi tutulumu vardır. Artralji ve bel ağrısı en sık görülen şikayetler arasındadır¹³⁰.

Romatoid artrit, hemoglobinopatik hastalarda yaygın bir klinik problemdir. Ancak ikisi arasındaki korelasyon hala belirsizdir¹³¹⁻¹³³. Artrit ve hemoglobinopatiler arasındaki ilişki incelendiğinde iki teori tanımlanmıştır¹³⁴. Bunlardan birincisi artrit, sinoviyal dokularda demir birikimi ile birlikte, demir değişimi sırasında serbest radikallerin ürettiği sinovyal yıkım ikincisi ise kendini sınırlayan, artrit tetikleyebilen deferipron gibi demir şelatörlerine bağlı geliştiği öne sürülmüştür.

RA; kronik inflammatuar bir hastalık olarak tanımlanır ve genel popülasyonda prevalansı % 0,5-1 oranındadır. Pek çok çalışma, genetik faktörlere bağlı talasemi gibi hemoglobinopatilerde RA oranının arttığını bildirmektedir. Talasemi hastalarında sık olarak kalça ve diz artrit görür; ancak, diğer eklemler de tutulabilir¹³⁵. Hemoglobinopati inflammatuar artrit olan hastaların standartlara göre tedavi edilmesi önerilmektedir.

Bazı çalışmalar, beta-talasemi hastalarında artropatinin (% 16-30) deferipron tedavisi alan hastalarda arttığını bildirmiştir^{134,136}. Bir çalışmada ise deferipron tedavisi alan beta-talasemi hastasında epifiz, kıkırdak ve subkondral kemik değişiklikleri bildirilmiştir¹³⁷. Radyolojik bulgular osteopeni, subkondral kemik anormallikleri, patellar gagalar, eklem boşluğunun daralması ve nadiren gerçek osteoartritir¹³⁸.

Artropatinin, genellikle tek başına veya steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların kullanımıyla çözüldüğü veya azaldığı bildirilmiştir. Doz azaltılması veya tedavinin geçici olarak geri çekilmesi de iyileşme ile sonuçlanır. Zaman zaman artropatinin tedavinin durmasını zorunlu kılacak kadar şiddetli olduğu bildirilmiştir. Deferipron ilişkili artropatinin uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Eklem efüzyonları sıklıkla inflamatuvar olmayan nedenlere bağlı ikincil gelişir. Beta talasemi hastalarında deferipron ilişkili artropatilerde sıklıkla eklem efüzyonu gözlenmiştir¹³⁸. Kronik artriti olan talasemi hastalarında ayırıcı tanıda gut hastalığı da düşünülmesi gerekmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipli olan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarını kapsamaktadır. Çukurova Tıp Fakültesi Yetişkin ve Çocuk Hematoloji kliniklerinde takipli, onay formu dolduran ve 16 yaş üstü 45 gönüllü hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya alınan her birey araştırma hakkında bilgilendirilmiş, bu amaçla hazırlanan Aydınlanmış onam formu (Ek 1) okutularak, onayları alınmıştır. Araştırma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Ek 2) alınmıştır. Araştırmaya TTU-2019-12212 numaralı BAP projesi ile araştırma bütçesi çıkarılmıştır.

Hastalar kesitsel olarak değerlendirilip hastaların tanısı, yaşı, ek hastalıkları, kullanılan şelasyon tedavisi, aile öyküsü, periferik eklemlerde inflamatuvar ağrı varlığı, sabah tutukluğu, ağrının başlangıç süresi, bağ doku semptomları, hassas eklem varlığı, şiş eklem varlığı, inflamatuvar bel ağrısı, laboratuvar verileri (hemoglobin, ürik asit, ferritin, ESR, CRP, RF, ANA), aktivite skorları (DAS28, HAQ, BASDAI) ve grafileri (el, ayak, diz, kalça, sakroiliyak, servikal ve lomber vertebra) gibi verileri içeren hasta takip formu düzenlenerek (Ek 3), bu form çalışmaya dahil edilen tüm bireyler için doldurulmuştur. Radyolojik değerlendirmede Avuoac'ın tanımladığı artropati değerlendirme ölçütleri kullanıldı.

Çalışmada kullanılan kitler; ANA immünoloji kiti ile RF seroloji kitleri kullanılmıştır. Deneysel aşamalar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde bulunan cihaz ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama, sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's Chi-squared testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AnaBilim Dalı Polikliniği ve Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli olan eritrosit süspansiyonu alan 45 talasemi major ile talasemi intermedia hastaları dahil edildi. Hastalar kesitsel olarak değerlendirildi.

4.1. Hastaların Tanıtıcı, Klinik, Labaratuar ve Grafi Bulgularının İncelenmesi

T. intermedia (% 13,3) ve T. major (% 86,7) tanısı alan 45 hasta ile yapılan çalışmanın tanıtıcı özellikleri Tablo 5'de özetlendi. Hastalardan % 55,6 (25)'si kadın, % 44,4 (20)'ü erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 33,31 yıl olup, yaş aralıkları en düşük 17 yaş, en yüksek 77 yaşında olduğu belirlendi.

Tablo 5. Hastaların tanıtıcı ve klinik özelliklerinin incelenmesi (n: 45)

Ölçümler		Ort±ss	Min-Maks
Yaş		33,31±10,72	17-77
		Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	20	44,4
	Kadın	25	55,6
Tanı	T. intermedia	6	13,3
	T. major	39	86,7
Desferrioksamin tedavi	Var	2	4,4
	Yok	43	95,6
Deferasiroks tedavi	Var	34	75,6
	Yok	11	24,4
Deferipron tedavi	Var	11	24,4
	Yok	34	75,6
Aile öyküsü (romatolojik hastalık)	Var	6	13,3
	Yok	39	86,7
Periferik eklemde inflamatuvar ağrı	Var	5	11,1
	Yok	40	88,9
Ağrı başlangıç yılı (negatif: < 3 ay, pozitif: >3 ay)	Negatif	28	62,2
	Pozitif	17	37,8
Sabah tutukluğu (Var: >30dk)	Var	4	9,7
	Yok	41	90,3
Hassas eklem varlığı	Yok	43	95,6
	Var	2	4,4
Şiş eklem varlığı	Yok	41	91,1
	Var	4	8,9
İnflamatuvar bel ağrısı	Var	4	8,9
	Yok	41	91,1

Hastalara uygulanan tedavi varlıkları incelendiğinde sırasıyla; % 4,4'ünde desferrioksamin, % 24,4 (11)'ünde deferipron, % 75,6 (34)'sında ise deferasiroks tedavi varlığı olduğu saptandı.

Periferik eklemlerde inflamatuvar ağrı varlığı hastaların % 11,1 (5)'inde gözlenirken, % 88,9 (40)'unda ağrı varlığına rastlanılmadı.

Sabah tutukluğu hastaların % 90,3 (41)'ünde gözlenmezken, % 9,7 (4)'sinde sabah tutukluğu bulgusuna rastlandı.

Hastaların % 95,6 (43)'sında muayenede hassas eklem varlığı gözlenmezken, % 4,4 (2)'ünde hassas eklem bulgusuna rastlandı. Gözlenen eklemler: el PİF eklemi ile diz eklemidir.

Şiş eklem açısından hastaların % 91,1 (41)'inde muayenede rastlanılmazken, hastaların % 8,9 (4)'unda şiş eklem tespit edildi. Gözlenen eklemler: iki hastada el PİF eklem, bir hastada MKF eklem ve bir hastada diz ekleminde gözlemlendi.

Hastaların % 8,9 (4)'unda inflamatuvar bel ağrısı bulgusu gözlenirken, % 91,1 (41)'inde inflamatuvar bel ağrısı bulgusuna rastlanılmadı. İnflamatuvar bel ağrısı olan hastaların bir tanesinde sakroiliyak grafide tek taraflı grade 2 sakroileit bulgusu gözlemlendi.

Tablo 6. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulguların incelenmesi

Ek Hastalık	Frekans (n)	Yüzde (%)
Aritmi	3	6,7
Aterosklerotik damar hastalığı	1	2,2
DM	7	15,6
HCV	10	22,2
Hipotroidi	2	4,4
Hipoparatroidi	1	2,2
Osteoporoz	8	17,8
Kalp Yetmezliği	1	2,2
Pulmoner HT	2	4,4
Yok	20	44,4

Hastaların % 22,2 (10)'sinde HCV, % 17,8 (8)'inde Osteoporoz, % 15,6 (7)'sında DM, % 6,7 (3)'sinde aritmi, % 4,4 (2)'ünde hipotroidi, % 4,4 (2)'ünde pulmoner HT varlıkları, birer hastada aterosklerotik damar hastalığı, hipoparatroidi ve kalp yetmezliği ek hastalıkları olduğu saptandı. Hastaların % 44,4 (20)'ünde ise ek hastalık varlığı olmadığı tespit edildi.

Hastaların bir yıllık hgb değerleri ortalaması 7,88 g/dl olup, hgb aralıkları en düşük 5,3 g/dl, en yüksek 11,0 g/dl olduğu gözlemlendi. Hastalardan elde edilen ESH ortalama değeri 16,22 mm/s olup, en düşük 2 mm/s, en yüksek 66 mm/s olduğu tespit edildi.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi (n: 45)

Ölçümler	Ort±ss	Min-Maks
Hgb (g/dl)	7,88±1,13	5,3-11,0
ESH (mm/s)	16,22±16,67	2-66
Ölçümler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Ferritin (ng/ml)	<1000 düşük	15
	1000<orta<3000	25
	>3000 üzeri yüksek	5
CRP (mg/dl)	<8 mg/dl normal	39
	>8 mg/dl yüksek	6
Ürik asit (mg/dl)	<6,8	37
	>6,8	8
ANA (> 1/160)	Negatif	44
	Pozitif	1
RF (>20 IU/L)	Negatif	43
	Pozitif	2

Ferritin değeri hastaların % 33,3 (15)'ünde <1000 ng/ml düşük, % 11,1 (5)'inde >3000 ng/ml yüksek bulunurken, % 55,6 (25)'sının 1000<orta>3000 ng/ml orta değer aralığında olduğu saptandı.

Hastaların % 82,2 (37)'sinde ürik asit değeri <6,8 mg/dl'in altında iken, % 17,8 (3)'ünde >6,8 mg/dl'in üzerinde olduğu tespit edildi.

Hastaların % 97,8 (44)'inde ANA titresi 1/160' ın altında negatif bulunurken, % 2,2 (1)'sinde titresi 1/160'ın üstünde pozitif bulundu. Bu hastada ek bulgular olmaması nedeniyle ANA pozitifliği nedeniyle ek bir tanı almadı.

RF değeri hastaların % 95,6 (43)'sında <20 IU/L olup negatif iken, % 4,4 (2)'ünde >20 IU/L olup pozitif.

Hastaların CRP değerleri %87,6 (39)'sında <8 mg/dl olup normal iken, %13,3(6)'sında >8 mg/dl olup yüksek saptandı.

Hastaların el, ayak, kalça, diz, sakroiliyak ve lomber vertebra grafileri ile toplam periferik eklem bulguları Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Hastaların grafi bulgularının incelenmesi (n: 45)

		Frekans (n)	Yüzde (%)
El grafisi	Demineralizasyon	16	35,6
	Eklem aralığında daralma	3	6,7
	Erozyon	2	4,4
	Artrit	2	4,4
	Toplam	16	35,6
	Yok	29	64,4
Ayak grafisi	Demineralizasyon	17	37,8
	Eklem aralığında daralma	2	4,4
	Erozyon	1	2,2
	Artrit	1	2,2
	Toplam	17	37,8
	Yok	28	62,2
Kalça grafisi	Demineralizasyon	18	40,0
	Eklem aralığında daralma	3	6,7
	Erozyon	2	4,4
	Artrit	1	2,2
	Toplam	18	40,0
	Yok	27	60,0
Diz grafisi	Demineralizasyon	17	37,8
	Eklem aralığında daralma	4	8,9
	Toplam	18	40,0
	Yok	27	60,0
Toplam periferik eklem bulguları	Demineralizasyon	19	42,2
	Eklem aralığında daralma	6	13,3
	Artrit	4	8,9
	Erozyon	5	11,1
	Toplam	19	42,2
	Yok	26	57,8
Sakroiliyak grafisi	Var (grade 2)	1	2,2
	Yok	44	97,8
Lomber grafisi	Vertebra Demineralizasyon	18	40,0
	Çökme fraktürü	3	6,7
	Osteofit	7	15,6
	Erozyon	2	8,9
	Skleroz	4	8,9
	Skolyoz	5	11,1
	Toplam	19	42,2
	Yok	26	57,8

Hastaların el grafi bulguları incelendiğinde; hastaların 16 (% 35,6)'sında demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde eklem aralığında daralma, 2 (% 4,4)'sinde erozyon, 2 (% 4,4)'sinde de artrit bulguları gözlenirken, hastaların 16 (%35,6)'sında eklem bulgusuna rastlanırken, 29 (% 64,4) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı.

Ayak grafisi bulgularına bakıldığında; hastaların 17 (% 37,8)'sinde demineralizasyon, 2 (% 4,4)'sinde eklem aralığında daralma, 1 (% 2,2)'inde erozyon, 1 (% 2,2)'inde de artrit bulgularına rastlanırken, hastaların 17 (%37,8)'sinde eklem bulgusu saptanırken, 28 (% 62,2) hastada herhangi bir bulgu saptanmadı.

Hastaların kalça grafisi bulguları incelendiğinde; hastaların 18 (% 40,0)'inde demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde eklem aralığında daralma, 2 (% 4,4)'sinde erozyon, 1 (% 2,2)'inde de artrit bulguları gözlenirken, hastaların 18 (%40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı.

Diz grafisi bulgularına bakıldığında; hastaların 17 (% 37,8)'sinde demineralizasyon, 4 (% 8,9)'ünde eklem aralığında daralma bulgularına rastlanırken, hastaların 18(%40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada ise herhangi bir bulgu saptanmadı.

Hastaların toplam periferik eklem bulguları incelendiğinde; hastaların 19 (% 42,2)'unda demineralizasyon, 6 (% 13,3)'sında eklem aralığında daralma, 4 (% 8,9)'ünde artrit, 5 (% 11,1)'inde erozyon bulguları gözlenirken, hastaların 19 (%42,2)'unda eklem bulgusuna rastlanırken, 26 (% 57,8) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı.

Hastaların 44 (% 97,8)'ünde sakroiliyak grafi bulgusu gözlenmezken, bir hastada tek taraflı grade 2 sakroiliyak grafisi bulgusuna rastlanıldı.

Lomber vertebra grafisi bulgularına bakıldığında; hastaların 18 (% 40,0)'inde demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde çökme fraktürü, 7 (% 15,6)'sinde osteofit, 2 (%4,4)'sinde erozyon, 4 (% 8,9)'ünde skleroz, 5 (% 11,1)'inde skolyoz bulgularına rastlanırken, 26 (% 57,8) hastada ise herhangi bir bulgu gözlenmedi.

4.2. El, Ayak, Kalça, Diz ve Toplam Periferik Eklem Grafi Bulgularının İncelenmesi

Hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavi alanlar ile el grafisi bulgularının istatistiksel açıdan incelenmesi Tablo 9'de özetlendi.

Hastaların el grafi varlığı bulguları ile ferritin ($p=0,402$) ve desferrioksamin tedavi bulguları ($p=0,121$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Deferasiroks tedavisi alan 34 hasta mevcuttu. Bu oran el grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$, $p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların el grafisi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		El Grafisi Bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 29)	Var (n: 16)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	11 (37,9)	4 (25,0)	15 (33,3)	0,402
	1000<orta<3000	16 (55,2)	9 (56,3)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (6,9)	3 (18,3)	5 (11,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (4,4)	0,121
	Yok	29 (100,0)	14 (87,5)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	26 (89,7)	8 (50,0)	34 (75,6)	0,005*
	Yok	3 (10,3)	8 (50,0)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (13,8)	7 (43,8)	11 (24,4)	0,032*
	Yok	25 (86,2)	9 (56,3)	34 (75,6)	

* p<0,05 ** Pearson's Chi-squared testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 34'ü deferipron tedavisi almamaktaydı. Elde edilen bu oran el grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (p=0,032, p<0,05) (Tablo 9).

Tablo 10'da hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavisi alanlar ile ayak grafisindeki bulgu varlıkları özetlendi.

Tablo 10. Hastaların ayak grafisi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Ayak Grafisi Bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 28)	Var (n: 17)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	11 (39,3)	4 (23,5)	15 (33,3)	0,389
	1000<orta<3000	15 (53,6)	10 (58,8)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (7,1)	3 (17,6)	5 (11,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (4,4)	0,137
	Yok	28 (100,0)	15 (88,2)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	25 (89,3)	9 (52,9)	34 (75,6)	0,009*
	Yok	3 (10,7)	8 (47,1)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (14,3)	7 (41,2)	11 (24,4)	0,048*
	Yok	24 (85,7)	10 (58,8)	34 (75,6)	

* p<0,05 ** Pearson's Chi-squared testi

Hastaların ayak grafi bulguları ile ferritin (p=0,389), desferrioksamin tedavisini alanlar (p=0,137) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

Deferasiroks tedavisini alan 34 hastaya rastlanıldı. Bu oran ayak grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (p=0,009, p<0,05).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 34'ü deferipron tedavisi almamaktaydı. Elde edilen bu oran ayak grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,048$, $p<0,05$) (Tablo 10).

Hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavisi alanlar ile kalça grafisi bulgularının varlığı açısından incelenmesi Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 11. Hastaların kalça grafisi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Kalça Grafisi Bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 27)	Var (n: 18)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	9 (33,3)	6 (33,3)	15 (33,3)	0,607
	1000<orta<3000	16 (59,3)	9 (50,0)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (7,4)	3 (16,7)	5 (11,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (4,4)	0,155
	Yok	27 (100,0)	16 (88,9)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	24 (88,9)	10 (55,6)	34 (75,6)	0,014*
	Yok	3 (11,1)	8 (44,4)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (14,8)	7 (38,9)	11 (24,4)	0,069
	Yok	23 (85,2)	11 (61,1)	34 (75,6)	

* $p<0,05$ ** Pearson's Chi-squared testi

Hastaların kalça grafisi bulguları ile ferritin ($p=0,607$), desferrioksamin tedavisi ($p=0,155$) ve deferipron tedavisi ($p=0,069$) alanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Deferasiroks tedavisi alan 34 hastaya rastlanıldı. Bu oran kalça grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p<0,05$).

Tablo 12'de hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavisi alanlar ile diz grafisi bulgularının varlığı açısından incelenmesi özetlendi.

Tablo 12. Hastaların diz grafisi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Diz Grafisi Bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 27)	Var (n: 18)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	10 (37,0)	5 (27,8)	15 (33,3)	0,574
	1000<normal<3000	15 (55,6)	10 (55,6)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (7,4)	3 (16,7)	5 (11,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (4,4)	0,155
	Yok	27 (100,0)	16 (88,9)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	24 (88,9)	10 (55,6)	34 (75,6)	0,014*
	Yok	3 (11,1)	8 (44,4)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (14,8)	7 (38,9)	11 (24,4)	0,069
	Yok	23 (85,2)	11 (61,1)	34 (75,6)	

* p<0,05 ** Pearson's Chi-squared testi

Hastaların diz grafisi bulguları ile ferritin (p=0,607), desferrioksamin tedavisi (p=0,155) ve deferipron tedavisi alanlar (p=0,069) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

Deferasiroks tedavisi alanların varlığı 34 hastada rastlanıldı. Bu oran diz grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (p=0,014, p<0,05).

Hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavisi alanların toplam periferik eklem grafi bulgularının varlığı açısından incelenmesi Tablo 13'de özetlendi.

Tablo 13. Hastaların toplam periferik eklem grafi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Toplam Periferik eklem grafisi bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 26)	Var (n: 19)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	9 (34,6)	6 (31,6)	15 (33,3)	0,695
	1000<normal<3000	15 (57,7)	10 (52,6)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (7,7)	3 (15,8)	5 (11,1)	
Hassas eklem varlığı	Var	1 (3,8)	1 (5,3)	2 (4,4)	0,672
	Yok	25 (96,2)	18 (94,7)	43 (95,6)	
Şiş eklem varlığı	Var	0 (0,0)	4 (21,1)	4 (8,9)	0,026*
	Yok	26 (100,0)	15 (78,9)	41 (91,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (4,4)	0,173
	Yok	26 (100,0)	17 (89,5)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	23 (88,5)	11 (57,9)	34 (75,6)	0,023*
	Yok	3 (11,5)	8 (42,1)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (15,4)	7 (36,8)	11 (24,4)	0,097
	Yok	22 (84,6)	12 (63,2)	34 (75,6)	

* p<0,05 ** Pearson's Chi-squared testi

Hastaların toplam periferik eklem grafi bulgularının varlığı ile ferritin ($p=0,695$), hassas eklem varlığı ($p=0,672$), desferrioksamin tedavisi ($p=0,173$) ve deferipron tedavisi alanlar ($p=0,097$) ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Çalışmada yer alan hastalardan 4 hastada şiş eklem varlığı gözlemlendi. Bu oran toplam periferik eklem grafi bulgusu gözlenenlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,026$, $p<0,05$).

Deferasiroks tedavisi alanların varlığı 34 hastada rastlanıldı. Bu oran toplam periferik eklem grafi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,023$, $p<0,05$).

4.3. Lomber Vertebra Grafisi Bulgularının İncelenmesi

Tablo 14’de hastaların ferritin, desferrioksamin tedavisi, deferasiroks tedavisi ve deferipron tedavisi alanlar lomber vertebra grafisi bulguları açısından incelenmesi özetlendi.

Tablo 14. Hastaların lomber vertebra grafisi bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Lomber vertebra Grafisi Bulguları		Toplam (n: 45)	p*
		Yok (n: 26)	Var (n: 19)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
Ferritin	<1000 düşük	10 (38,5)	5 (26,3)	15 (33,3)	0,558
	1000<orta<3000	14 (53,8)	11 (57,9)	25 (55,6)	
	>3000 üzeri yüksek	2 (7,7)	3 (15,8)	5 (11,1)	
Desferrioksamin tedavisi	Var	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (4,4)	0,173
	Yok	26 (100,0)	17 (89,5)	43 (95,6)	
Deferasiroks tedavisi	Var	23 (88,5)	11 (57,9)	34 (75,6)	0,023*
	Yok	3 (11,5)	8 (42,1)	11 (24,4)	
Deferipron tedavisi	Var	4 (15,4)	7 (36,8)	11 (24,4)	0,097
	Yok	22 (84,6)	12 (63,2)	34 (75,6)	

* $p<0,05$ ** Pearson’s Chi-squared testi

Hastaların lomber vertebra grafisi bulguları ile ferritin ($p=0,558$), desferrioksamin tedavi ($p=0,173$) ve deferipron tedavi ($p=0,097$) alanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Deferasiroks tedavisi alanların varlığı 34 hastada rastlanıldı. Bu oran lomber vertebra grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,023$, $p<0,05$).

4.4. Hastaların Tanılarına Göre Bulguların İncelenmesi

Hastaların el, ayak, kalça ve diz grafileri ile toplam periferik eklem bulgularının hastaların tanılarına göre incelenmesi Tablo 15’de özetlendi.

Tablo 15. Hastaların tanılarına göre bulgularının incelenmesi**

Ölçümler		Hastalara Konulan Tanı		Toplam (n: 45)	p*
		T. İntermedia (n: 6)	T. Major (n: 39)		
		n(%)	n(%)	n(%)	
El grafisi bulguları	Var	3 (50,0)	26 (66,7)	29 (64,4)	0,358
	Yok	3 (50,0)	13 (33,3)	16 (35,6)	
Ayak grafisi bulguları	Var	3 (50,0)	25 (64,1)	28 (62,2)	0,407
	Yok	3 (50,0)	14 (35,9)	17 (37,8)	
Kalça grafisi bulguları	Var	3 (50,0)	24 (61,5)	27 (60,0)	0,456
	Yok	3 (50,0)	15 (38,5)	18 (40,0)	
Diz grafisi bulguları	Var	3 (50,0)	24 (61,5)	27 (60,0)	0,456
	Yok	3 (50,0)	15 (38,5)	18 (40,0)	
Toplam periferik eklem bulguları	Var	3 (50,0)	23 (59,0)	26 (57,8)	0,504
	Yok	3 (50,0)	16 (41,0)	19 (42,2)	

* p<0,05 ** Pearson’s Chi-squared testi

Hastaların tanıları ile el grafisi (p=0,358), ayak grafisi (p=0,407), kalça grafisi (p=0,456), diz grafisi (p=0,456) ve toplam periferik eklem (p=0,504) bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Talasemi hastalarında artmış demir yükü, şelasyon tedavisi ve inflamatuvar nedenlere bağlı olarak artropati görülebilir. Beta-talasemi ile bazı romatolojik ve romatolojik olmayan otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki literatürde açıklanmıştır. β -globin lokusunun anahtar otoimmünite genlerine bitişik olduğu ve talasemi hastalarında anti-inflamatuvar etkileri olan endojen opioid peptidler olan hemorfinlerin minimal ekspresyonunun azalması sistemik otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüştür.

Pliakou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile hemoglobinopatili bir hasta grubunda RA sıklığını araştırmışlardır. Toplam 90 hasta üzerinden yapılan retrospektif çalışmanın 58'ini (% 64,4) talasemi major 11'ininde (% 12,3) talasemi intermedia oluşturmaktaymış. Romatoid faktör 21 hastada (% 23,3), 2 hastada (% 2,2) anti-CCP antikorları, 43 hastada (% 47,8) düşük titrelerde pozitif ANA bulundu ve sadece bir hastada anti-dsDNA antikorları saptanmış. El ve diz grafisinde ve kemik dansitometrisi ile 44 hastada (% 48,9) osteoporoz ve eklem deformiteleri gösterilmiş. Demir şelasyonu olarak deferipron alan 24 hastada (% 26,7) her iki elin parmaklarında ve dizlerde simetrik artralji gelişmiş. Talasemi majörlü dört hasta (3 kadın ve 1 erkek), ACR kriterlerine göre RA olarak değerlendirilmiş. Bu dört hasta inceleğinde hepsinde RF ile ANA pozitif saptanmış. İkisinde artmış demir yükü gösterilmiş. Bir hastada Anti-CCP pozitif saptanmış. Hastaların eklem grafilerinde ise kemik erozyonları gösterilmiş. Hastalar immünsüresif ajanlar (metotreksat) ile tedavi edilmiş. Bu çalışmada RA'nın klinik özellikleri ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış ($p > 0,05$). Pozitif RF ile ($p = 0,04$), pozitif ANA'nın artrit ile ilişkili olduğu saptanmış ($p = 0,08$). Hemoglobinopatili hastalarında düşük eklem dışı belirtileri ile karakterize RA'ın, bu çalışmada genel popülasyona göre daha yüksek bir sıklığa sahip olduğu bulunmuş (% 4,4 karşı % 0,3)¹³⁹.

Bizim çalışmamızda ise bir hastamız ACR kriterlerine göre RA tanısı almaktaydı. Hastamız talasemi intermedia tanısına sahipti. Hastanın özellikle el parmak proksimal interfalangeal ekleminde şişlik mevcuttu. Hastanın yakınmaları 3 aydan fazladır devam etmekteydi. Ekleminde inflamatuvar ağrı tarif etmekteydi. Ağrılarına yarım saatten fazla süren sabah tutukluğu eşlik etmekteydi. Labaratuvar testlerinde ESR ve CRP yüksek,

ANA, RF negatif ve demir yükü yüksek değildi. Retrospektif bakıldığında anti-CCP'si negatifti. Demir şelasyon tedavisi olarak deferasiroks almaktaydı. Çekilen el grafisinde erozyon, eklem aralığında daralma, artrit ve demineralizasyon bulguları saptandı. Çalışmamızdaki RA görülme sıklığı $1/45 = \% 2,2$ olarak saptandı.

Montecucco ve arkadaşları talasemi özelliği taşıyan hastalarda romatizmal hastalıkların prevalansının arttığını, özellikle de RA'ya benzeyen poliartriti bulunduğunu; ancak Bağ doku hastalığı veya Seronegatif Spondiloartrit ile bir ilişki bulamadığını bildirmişlerdir¹³². Bizim çalışmamızda hastalar RA ve diğer bağ doku hastalıkları açısından araştırılmıştır. Hastalar bağ doku semptomlarının varlığı açısından değerlendirilmiştir. İnflamatuvar hastalık açısından aile öyküsü sorgulanmıştır. Hastalar bu veriler ile değerlendirildiklerinde bağ doku hastalığı ile ilişki bulunamamıştır. Seronegatif spondiloartrit açısından hastalar değerlendirildi. Hastalarımızdan 4 tanesi inflamatuvar bel ağrısı tarif etmekteydi. Bu hastaların radyolojik değerlendirmesinde sadece bir hastada tek taraflı grade 2 ile uyumlu sakroileit bulgusu ve lomber vertebralarında demineralizasyon ve çökme fraktürüne rastlandı. Hastanın labaratur testlerinde ANA, RF negatif, akut faz reaktanları normal değerlerde idi. Sabah tutukuluğu yarım saatin üstünde ve şikayeti 3 aydan daha uzun devam etmekteydi. Modifiye New York kriterlerine göre hasta spondilartrit olarak kabul edilmedi. Çalışmamızda da talasemi ile Bağ doku hastalığı veya Seronegatif Spondiloartrit arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda kesitsel olarak değerlendirilen hastaların toplamda 2 (% 4,4) hastada RF pozitifliği, 1 (% 2,2) hastada ise ANA pozitifliği saptanmıştır. RF pozitif olan hastaların değerlendirilmesinde hastalarda bağ doku semptomları yoktu, hassas eklemi ve şiş eklemi yok, radyolojik görüntülemelerinde demineralizasyon dışında bulgu mevcut değildi. RF pozitifliğinin nedeni olarak her iki hastada bulunan HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü. ANA pozitifliği klinik bulgular olmaması nedeniyle anlamlı kabul edilmedi.

Atteno ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da psoriatik artrit (PsA) hastalarında Talasemi sıklığını göstermek, PsA ve Talasemi hastalarında anti - tümör nekroz faktör tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Toplam 321 PsA hastasında yapılan çalışmada 27 (% 8)'sinde talasemi saptanmış. Bu çalışmada PsA ile talasemi arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Çalışmada artrit ile aşırı demir yükü (ferritin) veya

demir şelasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış¹⁴⁰. Bizim çalışmamızda ise talasemi hastalarında psöriyatik artrit saptanmamıştır. Benzer olarak bizim çalışmamızda hastaların eklem bulguları ile demir yükü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durumun nedeni olarak etnik grupların farklı olması ve hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Berkovitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bugüne kadar, hemoglobinopatili hastalarda karşılaşılan artrit nedeni olarak sinovyal dokularda demir birikimi ve demir değişimi sırasında oluşan serbest radikallerin sinovyal hasarına bağlı ve kullanılan demir şelatörlerine bağlı geliştiği ifade edilmiştir¹³⁴. Bizim çalışmamızda ise eklem bulguları ile demir yükü arasında anlamlı sonuç bulunamadı.

Çalışmalarımızda hastalara ait el, diz, ayak, kalça ve lomber vertebra grafi bulguları ile ferritin düzeyleri ayrı ayrı istatistiksel olarak değerlendirildi. Ferritin düzeyinin yüksek (>3000) olduğu 5 hasta vardı. Yüksek ferritin düzeylerine sahip hastaların her bir eklem grafisinde toplamda 3 hastada bulgu saptanmıştır. Grafi bulguları olarak demineralizasyon gözlenmiştir.

Cohen AR ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptığı çok merkezli bir çalışmada oral demir şelatörü olan deferipronunun güvenlik profili incelenmiştir. Toplamda 187 talasemi majorlülü hasta çalışmaya dahil edilmiş. Çalışmaya dahil edilme kriterleri >10 yaş, transfüzyon bağımlı olma, ferritin seviyesi >2000 µg/dl ve karaciğer demir yükünün artmış olmasıydı. Çalışma 1 yıllık dönemi kapsamaktaydı. Yirmi hastada eklem ağrısı, ikisinde eklem şişmesi, iki hastada da her iki semptom bildirmişlerdir. Bu hastaların 14'ünde, şikayetler muhtemelen çalışma ile ilişkili olarak değerlendirildi. Eklem semptomlarının başlangıcı, çalışma başlangıcından 7 ila 361 gün sonra değişmiştir. Eklem semptomları beş hastada ≥ 3 hafta devam etmiş. Dört hastada deferipron tedavisi geçici olarak kesilmiş ve semptomlar 13 gün içinde düzelmiş. Dört hasta da ise deferipron ile tedaviye tekrar başlanmış; bir hastada hafif artralji nüks etmiş, ancak tedavide hiçbir değişiklik gerektirmemiş. Bu 24 hastanın hiçbirinde başlangıçta, 6 ayda veya 12 ayda romatolojik değerlendirme konusunda anormal eklem bulguları yokmuş. Bazal ferritin düzeyi 2500 µg/l'den düşük olan hastaların % 9'unda, bazal ferritin düzeyi 2500–5000 µg/l'den arasında olan hastaların % 15'inde ve bazal ferritin düzeyi 5000 µg/l'den yüksek olan hastaların % 26'sında artropati bildirilmiştir. Bu çalışmada, artropati sıklığı (% 13) daha önce bildirilenden daha azdı. Dört hasta

eklem ağrısı nedeniyle tedaviyi geçici olarak durdurmuş, ancak hiçbir hasta bu nedenle tedaviyi bırakmamış. Önceki bir raporda, deferipron ile ilişkili artropatinin, demir ile daha fazla yüklenen hastalarda daha sık olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada ise deferipron ilişkili artrit daha yüksek ferritin seviyelerine sahip olanlarda eklem anormallikleri sıklığının arttığını göstermiştir¹⁴¹.

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı Talasemi tanılı ve deferipron ilişkili artropatili çocuklarda distal ulnar değişiklikler adlı çalışmada talasemili 40 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar öncelikle el grafileri ile değerlendirilmiş 13 hastada değişiklikler saptanması üzerine hastalara diz grafileri çekilmiş. Hastaların yaş aralığı 10-16 arasındaymış. Hastaların 9'unda ciddi eklem semptomları gelişmiş 7 hastanın tedavisi kesilmiş, iki hastada tedaviye devam edilmiş. Hastaların 4'ünde hafif eklem semptomları varmış ve tedaviye devam edilmiş. Şikayetlerin deferipron tedavisinin 3 ay ila 1 yıl arasında geliştiği gözlenmiş. En sık tutulan eklemler çoğunlukla diz eklemi, ardından ayak bileği, dirsek ve el bileği imiş. Ağrı, şişlik ve hareket kısıtlaması şeklinde değişken derecede eklem tutulumu varmış. Radyolojik değerlendirmede, el bilek ulnar metafizinde incelmeye ve berraklık, ulnar kemikte kısalmaya neden olan büyüme kıkırdağında bozulma, diz grafilerinde bilateral diz eklem kenarlarında düzensizleşme ve femoral ve tibial kondillerde subkondral düzleşme gözlenmiş. Çalışmada gözlenen Talasemi hastalarındaki iskelet değişiklikleri kemik iliği genişlemesi, osteopeni, desferrioksaminin neden olduğu iskelet displazisi veya demir toksisitesine bağlı olduğu düşünülmüş. Sonuç olarak bu çalışmada deferiprone bağlı artropati gelişiminin artışı gösterilmiştir¹⁴².

Çalışmamızdaki hastalar tranfüzyon bağımlı olan talasemi major ve talasemi intermedia tanılarına sahiptir. Hastalarımız inflamatuvar olan ve inflamatuvar olmayan eklem tutulumları açısından değerlendirilmiştir. Radyolojik olarak hastalar diz, el, ayak ve kalça grafileri ile birlikte lomber vertebra grafilerini içermektedir. Hastaların periferik eklem grafilerinde 4 parametre varlığı değerlendirildi. Bu parametreler; demineralizasyon, eklem aralığında daralma, artrit ve erozyon varlığını içermektedir. Her bir eklem grafi bulgularının kullanılan şelatör ajanlarına göre istatistiksel incelemesi yapıldı.

El grafi bulgularını inceleyecek olursak: hastaların 16 (% 35,6)'sında demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde eklem aralığında daralma, 2 (% 4,4)'sinde erozyon, 2

(% 4,4)'sinde de artrit bulguları gözlenirken, hastaların 16 (%35,6)'sında eklem bulgusuna rastlanırken, 29 (% 64,4) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Deferasiroks tedavisi alan 34 hasta mevcuttu. Eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 25 (%89,3)'i deferasiroks tedavisi almaktaydı. Bu oran el grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$, $p<0,05$). Literatürde deferasiroks ilişkili artropati gösterilememiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11'i deferipron tedavisi almaktaydı. Eklem grafi bulgusu olan hastaların 7 (%43,8)'si deferiprone almaktaydı. Elde edilen bu oran el grafisi bulgusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,032$, $p<0,05$) (Tablo 9). Deferiprone tedavisi alan bir hastanın eklem bulgularında 4 radyolojik parametre de mevcuttu. Bu hastada inflamatuvar karakterde eklem ağrısı mevcut değildi, labaratuvar verilerinde ANA ve RF negatif, akut fazları normal ferritin düzeyi <1000 nin altındaydı, hassas eklemi yok ve el PIF eklemlerde şişlik mevcuttu bu hastanın mevcut bulgularının talasemi veya şelasyon tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayak grafi bulgularını inceleyecek olursak: hastaların 17 (% 37,8)'sinde demineralizasyon, 2 (% 4,4)'sinde eklem aralığında daralma, 1 (% 2,2)'inde erozyon, 1 (% 2,2)'inde de artrit bulgularına rastlanırken, hastaların 17 (%37,8)'sinde eklem bulgusu saptanırken, 28 (% 62,2) hastada herhangi bir bulgu saptanmadı. Deferasiroks tedavisini alan 34 hastaya rastlanıldı. Eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 25 (% 89,3)'i deferasiroks kullanmaktaydı. Bu oran ayak grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,009$, $p<0,05$). Literatürde de deferasiroks ilişkili artropati gösterilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11'i deferipron tedavisi almaktaydı. Eklem grafi bulgusu olan hastaların 7 (% 41,2)'si deferiprone kullanmaktaydı. Elde edilen bu oran ayak grafisi bulgusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,048$, $p<0,05$) (Tablo 10). Sadece bir hastada radyolojik olarak 4 parametreye rastlandı. Hastanın inflamatuvar olmayan ayak bileği ağrısı mevcut idi. ANA ve RF negatif akut fazları normal idi. Ferritin düzeyi düşük aralıktaydı. Hastanın mevcut bulgusunun talasemiye veya tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü.

Diz grafisi bulgularını inceleyecek olursak: hastaların 17 (% 37,8)'sinde demineralizasyon, 4 (% 8,9)'ünde eklem aralığında daralma bulgularına rastlanırken, hastaların 18(% 40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada ise

herhangi bir bulgu saptanmadı. Deferasiroks tedavisi alanların varlığı 34 hastada rastlanıldı. Eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 24 (% 88,9)'ü deferasiroks tedavisi almaktaydı. Bu oran diz grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p<0,05$). Mevcut olan radyolojik bulguların talasemiye veya tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü.

Kalça grafisini inceleyecek olursak: hastaların 18 (% 40,0)'inde demineralizasyon, 3 (% 6,7)'ünde eklem aralığında daralma, 2 (% 4,4)'sinde erozyon, 1 (% 2,2)'inde de artrit bulguları gözlenirken, hastaların 18 (% 40,0)'inde eklem bulgusuna rastlanırken, 27 (% 60,0) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Deferasiroks tedavisi alan 34 hastaya rastlanıldı. Eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 24 (% 88,9)'ü deferasiroks tedavisi almaktaydı. Bu oran kalça grafisi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $p<0,05$). Literatürde de deferasiroksun ilişkili artropati gösterilememiştir. Deferiprone kullanan hastalarda istatistiksel olarak artmış tutulum gösterilememiştir. Kalça grafisinde bir hastada 4 parametre mevcut idi. Mevcut olan radyolojik bulguların talasemiye veya tedaviye bağlı olabileceği inflamatuvar olmadığı düşünüldü.

Toplam periferik eklem bulgularını inceleyecek olursak: hastaların 19 (% 42,2)'unda demineralizasyon, 6 (% 13,3)'sında eklem aralığında daralma, 4 (% 8,9)'ünde artrit, 5 (% 11,1)'inde erozyon bulguları gözlenirken, hastaların 19 (% 42,2)'unda eklem bulgusuna rastlanırken, 26 (% 57,8) hastada herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Deferasiroks tedavisi alan 34 hastaya rastlanıldı. Eklem grafi bulgusu olmayan hastaların 23 (% 88,5)'ü deferasiroks kullanmaktaydı. Bu oran toplam periferik eklem grafi bulgusu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,023$, $p<0,05$). Deferiprone kullanımı ve ferritin düzeyleri ile toplam periferik eklem bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi.

Singh ve arkadaşları talasemi intermediyası olan 40 yaşında bir erkekte, ellerinde ve ayaklarında nodüller ile giden kronik artrit öyküsü bildirmiştir. Laboratuvar testleri ve kan biyokimyasında belirgin hiperürisemi saptanmış¹⁴³. Hastaya eksizyonel bir biyopsi yapılmış ve topikal gut tanısı konulmuş. Bizim çalışmamızda hastaların ürik asit değerleri ile eklem bulgularını karşılaştırdık. Ürik asit düzeyi 6,8 mg/dl'in üzerinde olan 8 hastamız mevcut idi. Bu hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmesinde anlamlı

bulgu saptanmadı. Hiçbir hasta eklem yakınmalarının etyolojisi açısından gut olarak değerlendirilmedi.

Al-Rawi ve arkadaşlarının yaptığı talasemi hastalarında eklem şikayetlerinin prevalansını saptamak hastalık süresi ve kan transfüzyon sıklığı ile olan ilişkisini amaçlamıştır. Çalışmada toplam 70 talasemi major hastası bulunmakta ve yaş aralığı 2-18 arasındadır. Bütün hastalar eklem ağrısı, hassasiyet, eklem şişliğinin varlığı ve hareket kısıtlılığı açısından değerlendirilmiş. Eklem grafileri ve labaratuvar testleri istenmiş. Eklem bulguları 70 hastanın 38'inde (% 54,3) bulunmuş. En sık tutulan eklem 19 hastada (% 27,2) gözlenen diz tutulumuymuş. Çalışmanın sonucunda talasemi major hastalarına sıklıkla eklem bulgularının eşlik ettiği ve eklem tutulumunun sıklığı hastalık süresi ve kan transfüzyon sayısına bağlı olarak artar sonucuna varılmıştır¹⁴⁴.

Bizim çalışmamızdaki transfüzyon bağımlı talasemi hastalarındaki eklem bulgularını ifade edecek olursak toplam 45 olan hasta sayımızın 14 (% 31,1)'ünde eklem ağrısı şikayetleri vardı. Hastaların 19 (% 42,2)'unda bel ağrısı, 14 (% 31,1)'ünde eklem ağrısı ve 10 (% 22,2)'unda hem bel hemde eklem ağrısı mevcuttu. En sık şikayet olarak bel ağrısı görülmekteydi. Eklem şikayetleri ise en sık (% 35,7) el eklemlerinde, ikincil olarak (% 28,5) diz ekleminde görülmüştür. Deferiprone kullanan toplam 11 (% 24,4) hastanın 4 (% 36)'ünde eklem şikayetleri bulunmuştur. Literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Papanastasiou DA ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, omurganın sagittal profilinin Talasemi ve sağlıklı kişiler ile korelasyon analizi adlı çalışmalarında Beta talasemisi bulunan 84 hasta ile 84 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişi klinik ve radyolojik olarak incelenmiş. Radyolojik olarak torasik kifoz, lomber lordoz, vertebral ve sakral eğim değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda Beta-talaseminin torasik ve lomber omurganın sagittal profilini etkilemediğini, ancak omurganın ön düzleminde yüksek skolyoz prevalansı olarak ifade edilen yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiş. Bu çalışmaların bulgularına göre talasemi hastalarında skolyoz insidansı % 21,7 artmış oranda bulunmuştur¹⁴⁵. Bizim çalışmamızda toplam 5 (% 11,1) hastada skolyoz tespit edilmiştir. Bu farklılığın nedeni olarak yaş grubunun farklı olması, hasta sayısının az olmasına ve etnik grupların farklı olmasına bağlı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Transfüzyon Bağımlı Talasemi hastalarımızda artropati sık görülen yakınmaydı. Hastalarımız 14 (% 31,1)'ünde eklem şikayetleri vardı. En sık el eklemlerinde (% 35,7) ikincil olarak (% 28,5) diz eklemine görüldü. En sık görülen şikayet (% 42,2) ise bel ağrısıydı.
2. Periferik eklem ve vertebra grafi bulguları ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunamadı.
3. Deferasiroks şelasyonu kullanan hastalarda periferik ve lomber vertebra grafiplerinde bulgu olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Deferasiroks kullananlarda eklem grafi bulgusu daha az saptandı. Bu durum deferasiroks kullanımının koruyucu etkisine bağlı olabilir. Bunun ortaya konabilmesi için prospektif çalışmalar yapılması gereklidir
4. Deferiprone şelasyonu kullanan hastalarda el ve ayak grafi bulgularının olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu bulgu deferiprone kullanımının literatürde bildirilen iskelet sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemektedir.
5. Hastalarımızda artropati ile ürik asit yüksekliği arasında ilişki saptanmadı.
6. Lomber vertebra grafisi ile hastalarımızın 5 (% 11,1)'inde skolyoz saptandı. Benzer çalışmalara göre sıklığı daha az bulundu. Bu farklılığın nedeni etnik grup farklılığı, yaş grubunun farklı olması ve hasta sayısının az olması olabilir.
7. Talasemi major ve talasemi intermedia hastalarının eklem grafi bulgularının görülme sıklığı benzerdi.

7. KAYNAKLAR

1. **Kohne E.** Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. **2011**; 108(31-32):532.
2. **Weatherall DJ.** Hemoglobinopathies worldwide: present and future. *Current molecular medicine*. **2008**; 8(7):592-9.
3. **Gibbons R, Higgs D, Old J, Olivieri N, Swee Lay T, Wood W.** The thalassaemia syndromes. The beta thalassaemias 4th ed Oxford: Blackwell Science. **2001**:287-356.
4. **Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C.** Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Current opinion in rheumatology*. **1998**; 10(1):86-90.
5. **Altinoz MA, Gedikoglu G, Deniz G.** β -Thalassemia trait association with autoimmune diseases: β -globin locus proximity to the immunity genes or role of hemophins? *Immunopharmacology and immunotoxicology*. **2012**; 34(2):181-90.
6. **Yılmaz İ.** Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin rolü. **2010**.
7. **Weatherall D, Clegg J.** Thalassemia—a global public health problem. *Nature medicine*. **1996**; 2(8):847.
8. **Weatherall DJ.** ABC of clinical haematology: The hereditary anaemias. *BMJ*. **1997**; 314(7079):492.
9. **Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB.** 1 The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillière's clinical haematology*. **1998**; 11(1):1-51.
10. **Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ, Investigators MIT.** International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassemia major. *Haematologica*. **2013**; 98(9):1368-74.
11. **Cappellini M, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A.** Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]: *Thalassaemia International Federation TIF*; **2008**; 2014.
12. **Clarke GM, Higgins TN.** Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clinical chemistry*. **2000**; 46(8):1284-90.
13. **Erişim:** (www.hemoglobinopatiler.com) erişim tarihi:5.11.2019.
14. **Erişim:** (wikipedia.org.google search) Erişim tarihi:5.11.2019.

15. **Zheng G, Schaefer M, Karplus M.** Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. **2013**; 52(47):8539-55.
16. Blood Cells, Molecules, and Diseases, **2018**; 70:43-53.
17. **Huisman TH.** The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Bailliere's clinical haematology*. **1993**; 6(1):1-30.
18. **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Radwell VW.** Harper's Biochemistry. 21.th ed., Long Medical Book, London. **1988**:57-83.
19. **Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR, Ulukaya E, Cangül H.** Lippincott's illustrated review serisinden: biyokimya: Nobel Tıp Kitabevleri; **2007**.
20. **Weatherall D.** The thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *The American Journal of Human Genetics*. **2004**; 74(3):385-92.
21. **Birgens H, Ljung R.** The thalassaemia syndromes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. **2007**; 67(1):11-26.
22. **Hoffman R.** Thalassemia syndromes. In Hematology Basic Principles and Practice, 3rd edition (Eds R Hoffman, EJ Benz, SJ Shattil). Philadelphia, Churchill Livingstone, **2000**:485-509.
23. Pediatric Clinics of North America, **2013**; 60(6):1383-1391.
24. **Arcasoy A, Canatan DD.** Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı*. **2002**; 2:11-9.
25. **Vinay KM, Path FRC, Abul K.** Abbas MBBS and Jon C. Aster MD, PhD. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*,. **2015**; 629-67.
26. **Harteveld CL, Higgs DR.** α -thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases*. **2010**; 5(1):13.
27. **Cunningham M.** The Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (Nathan David G, IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H, Fisher David E.). Philadelphia: WB Saunders. **2009**:1015-1016.
28. **Roath S, Huisman THJ.** Current Views on Thalassaemia: With Special Reference to Its Mediterranean Presence: Harwood Academic Publishers; **1992**.
29. **Waye JS, Eng B.** Diagnostic testing for α -globin gene disorders in a heterogeneous North American population. *International journal of laboratory hematology*. **2013**; 35(3):306-13.

30. **Viprakasit V.** Alpha thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. *EHA Hematol Educ Program.* **2013**; 7:329-38.
31. **Hasnani-Samnani Z, Mahmoud MIM, Farid I, Al Naggar E, Ahmed B.** Non-immune hydrops: Qatar experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* **2013**; 26(5):449-53.
32. **Gurgey A, Altay C, Beksaç M, Bhattacharya R, Kutlar F, Huisman T.** Hydrops fetalis due to homozygosity for α -thalassemia-1,-(α)-20.5 kb: the first observation in a Turkish family. *Acta haematologica.* **1989**; 81(3):169-71.
33. **Cunningham MJ.** Update on thalassemia: clinical care and complications. *Hematology/oncology clinics of North America.* **2010**; 24(1):215-27.
34. **Tadmouri GO, Başak AN.** β -Thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin.* **2001**; 25(2):227-39.
35. **Weatherall DJ.** The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, et al., eds. Molecular basis of blood diseases, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, **1994**:157.
36. **May C, Sadelain M.** A promising genetic approach to the treatment of b-thalassemia. *Trends in cardiovascular medicine.* **2001**; 11(7):276-80.
37. **Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Wheatherall DJ.** Disorders of hemoglobin, 2nd edition, New York, Cambridge, **2009**:321-361.
38. **Lanzkowsky P.** Manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; **2005**.
39. **Weatherall DJ.** The Thalassemias. In: Williams WJ, Beuter E, Lichtman MA, Collier BS, Kips TJ, eds. William's Hematology (6th ed). New York: Mc Graw-Hill **2001**:547-80. .
40. **Gümrük F, Altay Ç.** Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* **1995**; 16(3):307-26.
41. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi Kitapçığı. 2th Ed. Tunç B, Timur H.İ, Tarama Programları ve Yöntemleri. Nisan, **2003**:33-42.
42. **Ünal S.** Alpha Thalassemia Syndromes. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology-Oncology Special Topics.* **2010**; 3(1):18.
43. **Choudhry VP.** Thalassemia Minor and Major: Current Management. *Indian J Pediatr.* **2017**; 84(8):607-11.
44. **Bunn HF.** Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. *Blood.* **1987**; 69(1):1-6.

45. **Choudhry VP.** Anemia. In: Choudhury N, Bharucha ZS, editors. A textbook on laboratory and clinical transfusion medicine. Good clinical transfusion practices, vol. 3. New York: Nova; **2016**:1-34.
46. **Melody JC, Vijay GS, David GN, Stuart HO.** The Thalassemias. Ed: Orkin S, NathanDavid G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, **200**: 1015-76.
47. **Brandão-Neto J, Stefan V, Mendonça BB, Bloise W, Castro AVB.** The essential role of zinc in growth. *Nutrition research*. **1995**; 15(3):335-58.
48. **Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A.** Iron overload. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet] 2nd Revised edition: *Thalassaemia International Federation*, **2008**.
49. **Weatherall D.** Molecular basis for phenotypic variability of common thalassemias. *Mol Med Today*. **1995**; 1:15-20.
50. **Taher A, Ismael H, Cappellini MD.** Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells Mole Dis*. **2006**; 37:12-20.
51. **Camaschella C, Cappellini MD.** Thalassemia Intermedia. *Haematologica*. **1995**; 80:58-68.
52. **Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al.** Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. **2010**; 115(10):1886-92.
53. **Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A.** Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. **2014**; 31(7):583-96.
54. **Choudhry VP, Aroa JS.** Talasemi. In: Gupta P, Menon PSN, Ramji S, Lodha R, editörler. Pediatri PG ders kitabı, vol. 2. Yeni Delhi: Jaypee Sağlık Bilimi; **2015**:1556-1564.
55. **Orkin SH, Nathan DG.** The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders **2003**:842-920.
56. Hematoloji Uzmanlık Derneği Hematoloji Atlasi, erişim adresi <http://www.hematolojiatlasi.com>. Erişim tarihi: 12.11.2019.
57. Guidelines Thalassaemia for the Clinical Management of Thalassemia. 2nd revised Edition. Blood Transfusion Therapy in β -Thalassaemia Major. Thalassemia International Federation. November **2008**.
58. **Porter J.** Blood transfusion: quality and safety issues in thalassemia, basic requirements and new trends. *Hemoglobin*. **2009**; 33(1):28-36.

59. **Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A.** Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *British journal of haematology*. **2006**; 133(6):667-74.
60. **Rebulla P, Modell B.** Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *The Lancet*. **1991**; 337(8736):277-80.
61. **Karakas Z.** Talasemide Transfüzyon Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. **2010**; 3(1):50-7.
62. **Finch CA, Deubelbeiss K, Cook JD, Eschbach JW, Harker LA, Funk DD, et al.** Ferro kinetics in man. *Medicine (Baltimore)*, **1970**; 49(1):17-53.
63. **Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD.** Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*, **2009**; 25(2):129-35.
64. **Cohen A, Masera G, Zoumbos N, et al.** Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasirox. *Blood*, **2005**; 106.
65. **Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA.** Nonspecific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *BJH*, **1978**; 40:255-63.
66. **Breuer W, Epstein S, Cabanetto ZI.** Dynamics of the cytosolic chelatable iron pool of K562 cells. *FEBS lett*. **1997**; 382:304-8.
67. **Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al.** Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *New England Journal of Medicine*. **2000**; 343(5):327-31.
68. **Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W.** Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **2005**; 1054(1):379-85.
69. **Tanner M, Galanello R, Dessi C, Westwood M, Smith G, Nair S, et al.** Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. **2006**; 8(3):543-7.
70. **Pennell DJ.** T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **2005**; 1054(1):373-8.
71. **Anderson L, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C, Bunce N, et al.** Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal*. **2001**; 22(23):2171-9.

72. **Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al.** Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. **2008**; 10(1):12.
73. **Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H.** Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. **2011**; 33(5):374-8.
74. **Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al.** Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. **2004**; 89(10):1187-93.
75. **Aydinok Y, Unal S, Oymak Y, Vergin C, Türker ZD, Yildiz D, et al.** Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. *European Journal Of Haematology*. **2012**; 88(5):431-8.
76. **Borgna-Pignatti C, Cohen A.** Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *The Journal of pediatrics*. **1997**; 130(1):86-8.
77. **Giardina PJ, Grady RW.** Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Seminars in Hematology*, **1995**.
78. **Aydinok Y.** Thalassemia. *Hematology* **2012**; 17:28-31.
79. **Aydinok Y, El-Beshlawy A, von Orelli-Leber C, Czarnecki-Tarabishi C, Manz CY.** A Randomized Controlled Trial Comparing the Combination Therapy of Deferiprone (DFP) and Desferrioxamine (DFO) Versus DFP or DFO Monotherapy in Patients with Thalassemia Major. *Am Soc Hematology*, **2006**.
80. **Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al.** Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. **2006**; 107(9):3738-44.
81. **Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al.** A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*. **2006**; 107(9):3455-62.
82. **Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al.** Deferiasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica*. **2012**; 97(6):842-8.
83. **Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al.** Efficacy of deferiasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in β -thalassemia. *Blood*. **2010**; 115(12):2364-71.

84. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. **2013**; 50(2):99-104.
85. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I, et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in β -thalassemia. *Annals of Hematology*. **2005**; 84(6):353-7.
86. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial infections following splenectomy for malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*. **2015**; 7(1).
87. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of malaria and thalassemia in malaria endemic areas of Thailand. *The Korean journal of parasitology*. **2015**; 53(3):265.
88. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanammattha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, et al. *Int J Hematol*. **2003**; 78(2):139-45.
89. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart*. **2006**; 92(10):1467-72.
90. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *New England Journal of Medicine*. **1990**; 322(7):417-21.
91. La Nasa G, Giardini C, Argioli F, Locatelli F, Arras M, De Stefano P, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood*. **2002**; 99(12):4350-6.
92. Karponi G, Papayanni PG, Zervou F, Bouinta A, Anagnostopoulos A, Yannaki E. The Functional Effect of Repeated Cryopreservation on Transduced CD34(+) Cells from Patients with Thalassemia. *Hum Gene Ther Methods*. **2018**; 29(5):220-7.
93. Başak AN. Beta-Talasemide Gen Düzenlenmesi ve Moleküler Tedaviler. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. **2010**; 3(1):112-8.
94. Suragani RN, Cawley SM, Li R, Wallner S, Alexander MJ, Mulivor AW, et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine beta-thalassemia. *Blood*. **2014**; 123(25):3864-72.
95. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, Voskaridou E, Melpignano A, Filosa A, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood*. **2019**; 133(12):1279-89.
96. Mojtahedzadeh F, Kousarian M, Mahdavi M-R, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. **2006**.

97. **Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton JG.** A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* **1993**; 33(10):794-7.
98. **Brand A.** Immunological aspects of blood transfusions. *Transplant immunology*. **2002**; 10(2-3):183-90.
99. **Sazama K.** Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*. **1990**; 30(7):583-90.
100. **Higgins M, Blackall D.** Transfusion-associated graft-versus-host disease: a serious residual risk of blood transfusion. *Current hematology reports*. **2005**; 4(6):470-6.
101. **Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M.** The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today—prediction, prevention and management. *European Journal of Haematology*. **2008**; 80(2):93-106.
102. **Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DG, Toutouzas PK.** Myocarditis in β -thalassaemia major: a cause of heart failure. *Circulation*. **1995**; 91(1):66-71.
103. **Olivieri NF, Brittenham GM.** Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **1997**; 89(3):739-61.
104. **Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.** Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International journal of hematology*. **2008**; 88(1):7-15.
105. **Canatan D, Aydınok Y.** Talasemi hakkında herşey. A Eleftheriou: About Thalassaemia Antalya. **2005**:22-35.
106. **Kremastinos D, Rentoukas E, Mavrogeni S, Kyriakides Z, Politis C, Toutouzas P.** Left ventricular filling pattern in β -thalassaemia major—a Doppler echocardiographic study. *European heart journal*. **1993**; 14(3):351-7.
107. **McGowan JH, Cleland JG.** Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *American heart journal*. **2003**; 146(3):388-97.
108. **Tam DH, Farber HW.** Pulmonary hypertension and β -thalassaemia major: Report of a case, its treatment, and a review of the literature. *American Journal Of Hematology*. **2006**; 81(6):443-7.
109. **Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohammadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al.** A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassaemia major. *Annals of Saudi Medicine*. **2008**; 28(5):361-6.
110. **Low LC.** Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *De Gruyter*; **1997**.

111. **Gulati R, Bhatia V, Agarwal S.** Early onset of endocrine abnormalities in β -thalassemia major in a developing country. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. **2000**; 13(6):651-6.
112. **Mohammadian S, Bazrafshan U, Sadeghi-Nejad A.** Endocrine Gland Abnormalities in Thalassemia Major: A Brief Review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. **2003**; 16(7):957-64.
113. **Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, et al.** Growth and sexual maturation in thalassemia major. *The Journal of pediatrics*. **1985**; 106(1):150-5.
114. **Atkin S, Burnett H, Green V, White M, Lombard M.** Expression of the transferrin receptor in human anterior pituitary adenomas is confined to gonadotrophinomas. *Clinical endocrinology*. **1996**; 44(4):467-71.
115. **Valenti S, Giusti M, McGuinness D, Guido R, Mori PG, Giordano G, et al.** Delayed puberty in males with β -thalassemia major: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induces changes in gonadotropin isoform profiles and an increase in sex steroids. *European journal of endocrinology*. **1995**; 133(1):48-56.
116. **Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al.** Pregnancy and β -thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica*. **2010**; 95(3):376-81.
117. **Jensen C, Tuck S, Agnew J, Koneru S, Morris R, Yardumian A, et al.** High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *British Journal of Haematology*. **1998**; 103(4):911-5.
118. **Tyler P, Madani G, Chaudhuri R, Wilson L, Dick E.** The radiological appearances of thalassaemia. *Clinical Radiology*. **2006**; 61(1):40-52.
119. **Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I.** Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. *Calcified tissue international*. **1999**; 64(6):481-4.
120. **Naselli A, Vignolo M, Di EB, Garzia P, Forni G, Traverso T, et al.** Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. **1998**; 11:817-25.
121. **Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, et al.** Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* **2002**; 13:644-9.
122. **De Satictis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L.** Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. *Acta haematologica*. **1992**; 88(2-3):105-8.
123. **Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T.** High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *European journal of gastroenterology & hepatology*. **1999**; 11(9):1033-6.

124. **Cunningham-Rundles S, Bockman R, Lin A, Giardina P, Hilgartner M, Caldwell-Brown D, et al.** Physiological and Pharmacological Effects of Zinc on Immune Response a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1990**;587(1):113-22.
125. **Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al.** Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. **2006**; 91(9):1187-92.
126. **Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, ve ark.** Talasemiler, *Bakırköy Tıp Dergisi* **2006**; 2:33-40.
127. **Erişim:** <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-viii-beta-talasemi-tani-ve-tedavi-kilavuzu>
erişim tarihi: 11.11.2019.
128. **Tokgöz H, Çalışkan Ü.** Talasemiler. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*. **2016**; 7(3):46-51.
129. **Shafei N, Hakhamaneshi MS, Houshmand M, Gerayeshnejad S, Fathi F, Sharifzadeh S.** Diagnostic Value of Non-Invasive Prenatal Screening of beta-thalassemia by Cell Free Fetal DNA and Fetal NRBC. *Curr Mol Med*. **2019**; 19(2):105-11.
130. **Atta D, Elsoaud AA, Hesham M, Beshir M, Elsaeed W, Mortada M, et al.** Frequency of musculoskeletal and otorhinolaryngologic manifestations in children with B-thalassemia. *Int J Adv Res*. **2015**; 3:959-69.
131. **Arman M, Butun B, Doseyen A, Bircan I, Guven A.** Frequency and features of rheumatic findings in thalassaemia minor: a blind controlled study. *Rheumatology*. **1992**; 31(3):197-9.
132. **Montecucco C, Caporali R, Rossi S, Epis O.** Rheumatoid arthritis in beta-thalassaemia trait. *Rheumatology*. **1999**; 38(10):1021-2.
133. **Górriz L, León CD, Herrero-Beaumont G, Vallado PFD.** Arthritis in beta-thalassemia minor. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1983**; 26(10):1292-3.
134. **Berkovitch M, Laxer RM, Koren G, Inman R, Olivieri N, Pritzker K, et al.** Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone. *The Lancet*. **1994**; 343(8911):1471-2.
135. **Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C, Polymeropoylos E, Papalambros E, Aessopos A.** Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. **2005**; 7(10):667.
136. **Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, Bouranta P, Gouva M, Vassou A, et al.** Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferroxamine and deferiprone. *The Hematology Journal*. **2004**; 5(6):475-9.

137. Chand G, Chowdhury V, Manchanda A, Singh S. Deferiprone-induced arthropathy in thalassemia: MRI findings in a case. *The Indian journal of radiology & imaging*. **2009**; 19(2):155.
138. Kellenberger CJ, Schmugge M, Saurenmann T, Gennaro LD, Eber SW, Willi UV, et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with β -thalassemia. *American Journal of Roentgenology*. **2004**; 183(4):989-94.
139. Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D, Bourantas KL, Briasoulis EC, Voulgari PV. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies. *Rheumatology international*. **2012**; 32(9):2889-92.
140. Atteno M, Costa L, Vitiello M, Caso F, Sarnelli G, Del Puente A, et al. Thalassemic trait prevalence in patients affected by psoriatic arthritis in anti-TNF treatment. *Drug development research*. **2014**; 75:20-2.
141. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*. **2000**; 108(2):305-12.
142. Sharma R, Anand R, Chandra J, Seth A, Pemde H, Singh V. Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy. *Pediatric blood & cancer*. **2013**; 60(12):1957-62.
143. Singh AP, Jatav O, Sikarwar S, Patel M. Tophaceous gout in a patient with thalassaemia presenting as multiple soft-tissue masses. *J Indian Acad Clin Med*. **2010**; 11:307.
144. Al-Rawi ZS, Hafed AAA, Gorial FI. Prevalence of articular manifestations of thalassemia major: a cross sectional single center study from Iraq. *J Dental Med Sci*. **2015**; 14:95-8.
145. Papanastasiou DA, Baikousis A, Sdougos G, Ziambaras T, Korovessis P. Correlative analysis of the sagittal profile of the spine in patients with β -thalassemia and in healthy persons. *Clinical Spine Surgery*. **2000**; 13(2):113-7.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ömer Demiroğlu
Doğum Tarih ve Yeri : 01.07.1988 Seyhan
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yeni Baraj Mah 68057 Sok. No:6 Blue Adonis Apt.
Kat:3 Daire:7 Seyhan/Adana
Telefon : 0553 085 89 91
E.posta : dr.omerdemiroglu@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce

9. EKLER

9.1. EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu

TARİH:

(Hasta Grubu)

(Hekimin Açıklaması) TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ARTROPATİ

Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuz ÇÜTF HEMATOLOJİ Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen TALASEMİ MAJOR tanılı hastalardan oluşacaktır. Bu çalışmada hastalığınız gereği yapılan rutin poliklinik muayenesinde bireylerin yaş, cinsiyet, aldığı tedavi, varsa yakınmaları, fizik muayeneleri, laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntülemeleri ve aktivite skorlamaları bir veri formu aracılığı ile kaydedilecektir. Hastaların rutin poliklinik kontrolleri devam edecek, tetkik ve tedavileri aksatılmayacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır. Ek bilgi için 05530858991 nolu telefonda Dr.Ömer Demiroğlu ile iletişime geçebilirsiniz.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza

**9.2. Ek 2. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu**

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı		Tarih
88		3 Mayıs 2019

KARAR NO 6- Romatoloji Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı'nda, Doç. Dr. Didem Arslan, Araş. Gör. Dr. Ömer Demiroğlu, Prof. Dr. Emel Gürkan, Öğret. Gör. Dr. Sevgül Köse, Araş. Gör. Dr. Emreh Koç tarafından yürütülmesi öngörülen, "Tranfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Artropati" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9.3. Ek 3. Veri Toplama Formu Örneği

ADI:.....
SOYADI:.....
DOĞUM TARİHİ:.....
DOSYA NO:.....
CİNSİYET: ☒ E ☐ K ☐ E
TEL:.....
TANI TARİHİ:/...../.....
ÖZGEÇMİŞ:
Ek hastalık: ☒ Yok ☐ Var.....
Malignite: ☒ Yok ☐ Var.....
Sigara: ☒ Yok ☐ Var.....
Alkol: ☒ Yok ☐ Var.....
K.İLAÇLAR:.....
TRANSFÜZYON İHTİYACI:.....
AİLE ÖYKÜSÜ:.....
İNFLAMATUAR AĞRI:
Başlangıç yılı: SABAH TUTUKLUĞU: ☒ Yok ☐ Var.....(dk).....

Cilt Döküntüsü: Fotosentivite: Saç Dökülmesi: Aft:
Ağız Kuruluğu: Göz Kuruluğu: Raynaud Fenomeni:
İshal: Karın Ağrısı: İdrar Yakınması:
Yutma Güçlüğü: Tırnak Hastalığı: Nörolojik Belirti:
HES: ŞES:

LABORATUVAR:

Wbc:	Plt:	TS:	Crp:
Hgb:	Ferritin:	B12:	Sed:
Hct:	DEMİR:	FOLAT:	ANA:
Mcv:	TIBC:	Ürik asit:	RF:

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELER:

-EL-AYAK GRAFİ:

-PELVİS GRAFİ:

-LOMBER VERTEBRA GRAFİ:

-DİZ GRAFİ:

DAS-28 CRP: DAS-28 ESR: BASDAİ: HAQ SKORU: