



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**TALESEMİ MAJORLÜ ÇOCUK HASTALARIMIZDA KEMİK İLİĞİ NAKİL
HAZIRLIĞI VE SONUÇLARI**

Dr. Şahin Kalkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**TALESEMİ MAJORLÜ ÇOCUK HASTALARIMIZDA KEMİK İLİĞİ NAKİL
HAZIRLIĞI VE SONUÇLARI**

Dr. Şahin Kalkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Ayçiçek

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları biriminde çalışan saygıdeğer eğitim görevlileri ve uzman doktorlarına,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Ayçiçek'e,

4 yıl boyunca gece gündüz beraber çalışıp anılar biriktirdiğimiz, yoğun tempoyu üstesinden gelinir hale getiren asistan arkadaşlarıma,

Her türlü fedakarlık ve emek ile bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili annem, babam ve ailem teşekkür ederim.

Bu zorlu süreci bana olan sevgisi ve desteği sayesinde aşmamı sağlayan yol arkadaşım Ayça Doğançan'a özel olarak teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şahin Kalkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Talasemi Tanım ve Tarihi	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Hemoglobin ve Globin.....	4
2.4. Talasemi Sınıflandırması	7
2.4.1. Alfa talasemiler	7
2.4.2. Beta Talasemiler	8
2.5. Beta Talasemi Major.....	12
2.5.1. Beta Talasemi Patofizyolojisi	13
2.5.2. Beta Talasemi Major Tanı.....	15
2.5.3. Beta Talasemi Tedavi.....	17
2.5.3.1. Transfüzyon	18
2.5.3.2. Şelasyon Tedavisi	18
2.5.3.3. Splenektomi	23
2.5.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	24
2.5.3.5. Diğer tedaviler	25
2.5.3.6. Yeni Tedavi Yaklaşımları	26
2.5.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları	27
2.5.4.1. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar	27
2.5.4.2. Demir Birikimi.....	27
2.5.4.3. Kardiyak Komplikasyonlar	29
2.5.4.4. Hepatik Komplikasyonlar	30
2.5.4.5. Endokrin Komplikasyonlar	30
2.5.4.6. İskelet Sistemi.....	31
2.5.4.7. Enfeksiyonlar	32
2.5.4.8. Renal Komplikasyonlar	32

2.5.5.	KİT Akut Komplikasyon	33
2.5.5.1.	Graft versus host disease (GVHD).....	33
2.5.5.2.	Engraftman sendromu.....	34
2.5.5.3.	Nörolojik komplikasyonlar	34
2.5.5.4.	Pulmoner komplikasyonlar	34
2.5.5.5.	Kardiyolojik komplikasyonlar	35
2.5.5.6.	Renal komplikasyonlar	35
2.5.6.	Kronik Komplikasyonlar.....	35
2.5.6.1.	Kronik GVHD.....	35
2.5.6.2.	Enfeksiyonlar	36
2.5.6.3.	Göz komplikasyonları.....	36
2.5.6.4.	Renal komplikasyonlar	37
2.5.6.5.	Pulmoner komplikasyonlar	37
2.5.6.6.	Endokrinolojik komplikasyonlar	37
2.5.6.7.	Ortopedik komplikasyonlar	38
2.5.6.8.	Sekonder malign hastalıklar.....	38
2.5.7.	Beta Talasemi Major Takip.....	39
2.5.8.	Önleme Ve Prenatal Tanı	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.	BULGULAR.....	41
5.	TARTIŞMA	50
6.	SONUÇLAR.....	54
	Kaynakça.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

α : Alfa

α -globin: Alfa-globin

β : Beta

β -globin: Beta globin

BMT: Bone marrow transplantation

AIDS: Acquired İmmune Deficiency Syndrome

DFO: Desferoksamin

DFP: Deferipron

DFX: Deferasiroks

DNA: Deoksiribonükleik asit

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GVHD: Graft versus host disease

Hb: Hemoglobin

HbA: Hemoglobin A

HBB: Hemoglobin alt birim betayı kodlayan gen

HbA₂: Hemoglobin A₂

HbF: Hemoglobin F

HbH: Hemoglobin H

HBV: Hepatit B virüsü

HBC: Hepatit C virusu

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA: Human leukocyte antigen

HLPC: High performance liquid chromatography

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IEF: Isoelectric focusing

IL-10: Interleukin ten

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

MCV: Mean corpuscular volüm

MCH: Mean corpuscular hemoglobin

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAG: N-asetil-beta-D-glukozaminidaz

NTBI: Non-transferrin-bound serum iron

O₂⁻: Superoksit radikali

OH[•]: Hidroksi radikali

RBC: Red blood cell

RDW: Red cell distrubution width

RES: Retiküloendotelyal sistem

SQUID: Super-conducting quantum interference device

TM: Talasemi major

TBI: Total Body Irridation

TI: Talasemi intermedia

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

TABLÖLAR

Tablo 1. Ülkemizde yapılmış olan beta talasemi sıklık çalışmaları	4
Tablo 2. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri (16).....	7
Tablo 3. Türkiye’de en sık görülen β -talasemi mutasyonları (24).....	9
Tablo 4. Talasemi İntermedia ve Talasemi Major karşılaştırılması (26)	12
Tablo 5. Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri (31) (32)	16
Tablo 6. Beta Talasemide Hemoglobin Paternleri (Yaş>12 Ay) (31) (33).....	17
Tablo 7. Beta Talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması (44).....	23
Tablo 8. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar (7).....	27
Tablo 9. Demir yüklemesinin organlar üzerine etkisi (55)	28
Tablo 10. Talasemide endokrin komplikasyonlar (63)	31
Tablo 11. KİT yapılan ve yapılmayan hastaların hemoglobin ve ferritin sonuçları.....	41
Tablo 12. Dosyasında KİT ile ilgili not konan TM’lü hastaların demografik verileri, komplikasyon ve sağ kalım durumları	42
Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen olguların KİT bilgilerinin incelenmesi	44
Tablo 14. KİT yapılan TM’lü hastaların akut ve kronik komplikasyon dağılımı	48

ŞEKİLLER

Şekil 1. Dünyada alfa ve beta taleseminin dağılımı (9)	3
Şekil 2. Hemoglobinin yapısı (12)	5
Şekil 3. Hem yapısı (12)	5
Şekil 4. α -globin ve β -globin gen ailesi (14).....	6
Şekil 5. Talesemi majorun patofizyolojisi (28).....	14
Şekil 6. Beta talasemili hastalarda renal hastalık mekanizmaları (69).....	33
Şekil 7. Yıllara göre KİT sayıları.....	43
Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların şelatör tedavi dağılımı.....	45
Şekil 9. KİT yapılanlar arasında tam uyumlu kardeş ve diğer vericilerde akut komplikasyon	46
Şekil 10. Kit yapılanlar arasında tam uyumlu kardeş ve diğer vericilerde kronik komplikasyon.....	47
Şekil 11. KİT yapılan ve yapılmayanlarda kümülatif komplikasyon grafiği.....	49

ÖZET

Amaç: Bu çalışma talasemi majorlü çocuk hastalarımızın dosyalarına kemik iliği transplantasyonu (K T) ile ilgili not konup konmadığı, verici taraması ve K T yapılıp yapılmadığı ve hastaların tümünde komplikasyonları ortaya koymak.

Material ve Metod: Sağlık Bilimleri  nivesitesi İstanbul Kanuni Sağlık ve Uygulama Merkezi Çocuk Hematoloji Onkoloji Poliklinik arşivinde talasemi major tanılı 190 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Düzenli takip ve tedaviye gelmeyen 88 hasta dosyası çalışmadan çıkarıldı, geriye kalan 102 hastadan K T yapılanlar ile yapılmayanların demografik, laboratuvar ve K T bilgileri ve komplikasyonlar SPSS programına girilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın 60'ı (%59) erkek, 42'si (%41) kız, ortalanca yaş ve değer aralığı 9 (1 – 25), ortalanca takip süresi 42.9 ay (1 – 285) idi, 28 hastanın dosyasında K T ile ilgili nota rastlanmadı, 36 hastada uygun vericinin bulunmadığı, 38 hastada ise K T yapıldığı saptandı. K T yapılan ve yapılmayanlarda sırasıyla ortalama hemoglobin değeri ve standart sapması 8.3 ± 0.68 gr/L, 8.3 ± 0.67 gr/L ($p = 0.768$), ortalanca ferritin değeri 1751 ng/mL (350 – 4000), 1300 ng/mL (396 – 4000) ($p = 0.149$) olarak saptandı. Tam uyumlu kardeş vericiden 24, tam uyumlu akraba vericiden 8, tam uyumlu akraba dışı vericiden 5 hastaya K T yapılmıştı, nakillerin yıllara göre dağılım incelendiğinde, yaklaşık %50 si 2015 den sonra bunların büyük ekseriyeti 2017 yılında yapılmıştı. Nakile gidenlerde komplikasyon gitmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.002$), ayrıca kardeş dışı nakillerde komplikasyon odds oranı 6.7 (%95 güven aralığı 1.4 – 32) kat artmaktaydı. Ortanca K T yapılma yaşı 6.5 (0.2 – 16.5), akut komplikasyon %43, kronik komplikasyon %35; 1 (%3) hastamız akut böbrek yetmezliğinden kaybedilmişti. Akut komplikasyon tam uyumlu kardeşten yapılan K T hastalarında %28, akraba dışı tam uyumlu vericiden yapılanlarda %50 oranında gözlenmiştir. Kronik komplikasyonlar incelendiğinde ise tam uyumlu kardeş vericiden yapılanlarda %17, tam uyumlu akraba dışından nakillerde %75 oranında kronik komplikasyon gözlenmişti.

Sonuç: Merkezimizde tedavi ve takip edilen hasta sahiplerinin yaklaşık üçte ikisine zamanında K T ile ilgili bilginin verildiği ve dosyalarına bu konuda not konduğu,

verici taramasının yapıldığı, bunların yaklaşık yarısında uygun vericinin bulunup KİT'e yönlendirildiği, özellikle tam uyumlu kardeş dışı nakillerde komplikasyon ihtimalinin önemli düzeyde artığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Beta talasemi major, kemik iliği transplantasyonu, komplikasyon, kronik komplikasyon.



PREPARATION AND RESULTS OF BONE MARROW TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH THALASSEMIA MAJOR

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study is to determine whether it was noted on thalassemia major patient files about bone marrow transplantation (BMT), made a donor screen and, underwent transplatation and the complications all of the patients.

Material and Methods: The records of 190 patients diagnosed with thalassemia major were retrospectively reviewed in the archives Pediatric Hematology Oncology Policlinic of the Istanbul Kanuni Center of Health and Practice of the Health Sciences University. Eighty-eight patients who did not attend regular follow-up and treatment were excluded from the study, and demographic, laboratory and BMT data and complications of the remaining 102 patients were screened, data was uploaded and compared with the SPSS statistics program.

Results: Sixty (59%) of our patients were male, 42 (41%) were female, median age and value range was 9 (1-25), and median follow-up period was 42.9 months (1-285), there was no note about BMT in 28 patients' files, 36 patients had no suitable donors and 38 patients had BMT. Mean hemoglobin value and standard deviation were 8.3 ± 0.68 gr/L in patients with BMT, 8.3 ± 0.67 gr/L in patients without BMT were found ($p = 0.768$). The median ferritin levels were found 1751 ng/mL (350 - 4000) in those with BMT and 1300 ng/mL (396 - 4000) in those without, there was no significantly differences ($p=0.149$). Hematopoietic stem cell transplantation was performed to 24 patients from matched sibling donors, 8 patients from matched related donor, and 5 patients from matched unrelated donor, examined distribution by years, approximately 50% of them are after 2015, made mainly in 2017. Complications of patients with transplantation were significantly higher ($p = 0.002$), and the complication odds increased 6.7 (95% confidence interval 1.4 - 32) times in non-sibling transplantations. The median age of BMT was 6.5 (0.2 - 16.5), acute complication was %43, chronic complication was %35, and 1 (3%) of patients died from acute renal failure. Acute complication was seen in 28% of BMT patients from

matched sibling donors and 50% from matched unrelated donors. When the chronic complications were examined, it was observed that 17% of them were matched sibling donors and 75% of them were unrelated donors.

Conclusion: Approximately two-thirds of the patients treated and followed-up in our center are informed about timely BMT and notes on their files, donor screening is performed, suitable donors are found for about half of these, and directed to the BMT, and the probability of complications in matched non-sibling transplantations significantly increases.

Keywords: Beta thalassemia major, bone marrow transplantation, adverse effects, long term adverse effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

"Talasemi" terimi normal yetişkin insan hemoglobin molekülü olan hemoglobin A (HbA, $\alpha_2\beta_2$)'yı oluşturan iki polipeptit zincirinden (alfa veya beta) birinin sentezinin azalmasıyla karakterize, eritrositlerin hemoglobin içeriğinin azalması ve anemi ile sonuçlanan bir grup kan hastalıkları anlamına gelir. Defektin hangi genden olduğuna ve globin zincirlerinin üretimi üzerindeki karşılık gelen etkiye bağlı olarak, α -talasemi veya β -talasemi ile sonuçlanır (1). Beta talasemi major (TM), Cooley ve Lee tarafından 1925'te İtalyan çocuklarında ilk kez tanımlanmış olup, esas olarak anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sarılık ve kemik değişikliklerinin görüldüğü ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulan ciddi bir hastalıktır (2).

Talasemi hastalığı Akdeniz coğrafyasında yaygın görülmekte olup Türkiye sık görüldüğü ülkelerden biridir. Ortalama taşıyıcılık %2-2.5 olmakla birlikte bazı bölgelerde %10'ları geçmektedir (3).

Beta talasemi major, eşlenmemiş alfa globin (α -globin) zincirinin birikmesine yol açan bozulmuş beta globin (β -globin) biyosentezi ile karakterizedir (4). Eritrositlerde α -globin zincir fazlalığına bağlı olarak, membran hasarı, hemoliz, kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görülmektedir. Anemiye bağlı olarak eritropoetin üretiminin artması sonucunda ekstramedüller hematopoez gelişmektedir. Ekstramedüller hematopoez nedeniyle hastalarda burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişiklikleri ve hepatosplenomegali görülmektedir. TM'li hastalar erken yaşlarda düzenli kan transfüzyonu gerektiren ciddi anemi ile başvururlar. Tekrarlanan kan transfüzyonları kaçınılmaz olarak demir yüklemesi ile ilişkilidir; bu da kalp, karaciğer ve endokrin bezler gibi birden fazla organ fonksiyon bozukluğuna neden olur (5).

Düzenli kan transfüzyonları ile hastaların normal büyüme, gelişme ve aktiviteleri sağlanmış olur. Kan transfüzyonlarına bağlı demir birikiminin önlenmesi için uygun düzenli demir şelasyon tedavisi alan hastalarda demir birikimine bağlı organ komplikasyonları önemli oranda önlenmiş olur (6).

Ancak, sözü edilen modern tedavi uygulamaları ülkemizin de içinde olduğu

gelişmekte olan ülkelerde tüm hastalara etkin bir şekilde ulaştırılamamaktadır. Ayrıca, hastaların tedaviye uyumu da gelişmiş ülkelerde bile halen önemli bir sorundur.

Günümüzde kütatif tedavi yöntemlerinden biri kemik iliği transplantasyonudur. Bu nedenle talasemi majör tanısı konur konmaz HLA doku grubu uyumlu kişiler araştırılmalı ve komplikasyon gelişmeden nakil yapılmalıdır. Bu amaçla sağlıklı kardeş varsa HLA doku tiplmesi yapılmalıdır. En sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonudur.

Biz de bu çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sağlık ve Uygulama Merkezi Çocuk Hematoloji Onkoloji Poliklinik arşivinde talasemi major tanılı 190 hastanın dosyası geriye dönük olarak taramak suretiyle takip ve tedaviye düzenli bir şekilde uyan 102 hasta kemik iliği nakil hazırlıkları ve sonuçlarını inceledik. Böylece talasemi major tanılı hastalarımızda nakile yönlendirme ve komplikasyon gelişip gelişmediğini incelemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Talasemi Tanım ve Tarihi

Talasemi, hemoglobin (Hb) yapısındaki globini oluşturan polipeptid zincirlerinden bir ya da daha fazlasının sentezinde görülen bozukluk sonucu meydana gelen otozomal resesif geçişli kalıtsal hematolojik bir hastalıktır (7).

Talasemi, klinik bir hastalık olarak ilk kez 1925’de Amerika’da bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Cooley, çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği ve kemik deformitelerinin görüldüğü klinik tabloyu tanımlamış ve hastalık uzun yıllar Cooley Anemisi adıyla anılmıştır. 1932 yılında Whipple ve Bradford, vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiklerini gözlemlmeleri üzerine hastalığa eski yunancada “deniz” anlamına gelen “*thalass*”dan türetilen talasemi adını vermişlerdir (8).

2.2.Epidemiyoloji

Akdeniz bölgesinde endemik olan talasemi sendromları, Orta Doğu, Hint alt kıtası, Uzak Doğu ve tropikal Afrika, insanlarda en sık görülen kalıtsal

bozukluklardır ve milyonlarca insan hastalıklardan etkilenir. (9). Dünyada alfa ve beta talasemilerin dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %7’ si anormal bir hemoglobin geni taşımaktadır. Yılda 300.000-500.000 çocuk klinik olarak önemli hemoglobin bozuklukları ile doğmaktadır. Bu doğumların yaklaşık %70’i orak hücre hastalığı olup kalanları talasemi sendromları oluşturmaktadır (10).



Şekil 1. Dünyada alfa ve beta taleseminin dağılımı (9)

Beta talasemi prevalansı Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Asya, Güneydoğu Çin, Uzak Doğu ülkeleri yanı sıra Kuzey Afrika kıyıları ve Güney Amerika’da yüksektir. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, her yıl yaklaşık 60.000 semptomatik talasemili doğum olmaktadır (7).

Türkiye’de beta talasemi sıklığına ilişkin yapılmış olan çalışmalar Tablo 1’de gösterilmiştir. Ülkemizde beta talasemi özellikle Akdeniz bölgesinde görülmekte olup en yüksek prevelans Antalya’dadır. 2003 yılında evlilik öncesi tarama testleri ile çiftlerin % 30’u taranır iken, 6 yıl boyunca sürekli artmış ve 2010 yılında % 87’ye ulaşmıştır. Talasemi ve hemoglobinopati yeni doğan sayısı 2002’ de 272 iken 2010’ da 25’e düşmüştür.

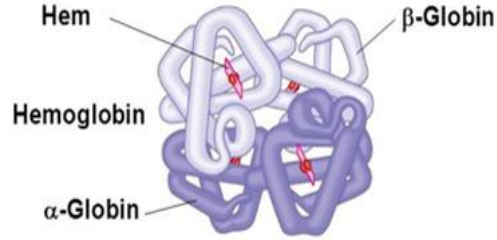
Tablo 1. Ülkemizde yapılmış olan beta talasemi sıklık çalışmaları

İl	Sıklık (%)	Yazarlar
Adana	3-13	Güvenç, Yüreğir
Adıyaman	1.06	Genç
Antakya	0.8-1.4	Aksoy, Altay, Özsoylu
Antalya	2-13.7	Aksoy, Bircan, Canatan
Bursa	2.6	Akar
Denizli	2,6-3.7	Keskin, Sözmen, Turan
Erzurum	0.68	Acemoğlu
Gaziantep	1,8	Gürbak
Isparta	2.5	Tunç
İzmir	2.1-4.9	Aydınok, İrken, Uysal
Kahramanmaraş	0.68-2.8	Canatan, Güler, Yüreğir
Kayseri	2.1	Karakükçü
Konya	2-3	Güler, Turan
Mersin	1.7-2.4	Aksoy, Altay, Tosun
Muğla	3.8	Arcasoy
Van	2.6	Aksoy
Batı Trakya	10.7	Aksoy
Doğu Anadolu	0.6	Kürkçüoğlu
Türkiye	2.1	Arcasoy

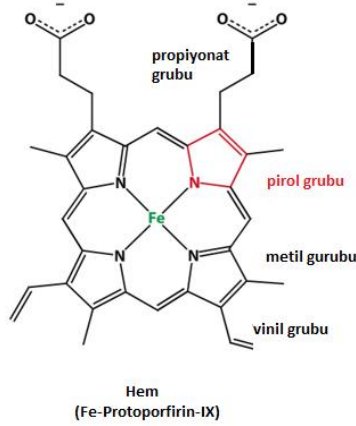
2.3.Hemoglobin ve Globin

Hemoglobin eritrositlerin içindeki temel protein olup, başlıca görevi, akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır (11). Hemoglobininin bu görevi organ ve dokuların fonksiyonlarını yapabilmeleri için hayati öneme sahiptir. Yaklaşık 6.4 nm çapında ve sferik yapıda olan hemoglobin, 64,500 Dalton molekül ağırlığına sahip konjuge bir proteindir. Hemoglobin molekülü, hücre kuru ağırlığının %60'ını, kan proteinlerinin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr kadar hemoglobin bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr kadardır. Hemoglobin molekülü, hem ve globin proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşan bir tetramerdir (Şekil 2). Tüm hemoglobinlerde hem grubu aynı yapıdadır. Bu grup,

ortasında Fe^{+2} bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleriyle bağlanmış dört pirol halkasından (protoporfirin IX komplikasyonleks) oluşmaktadır (Şekil 3).

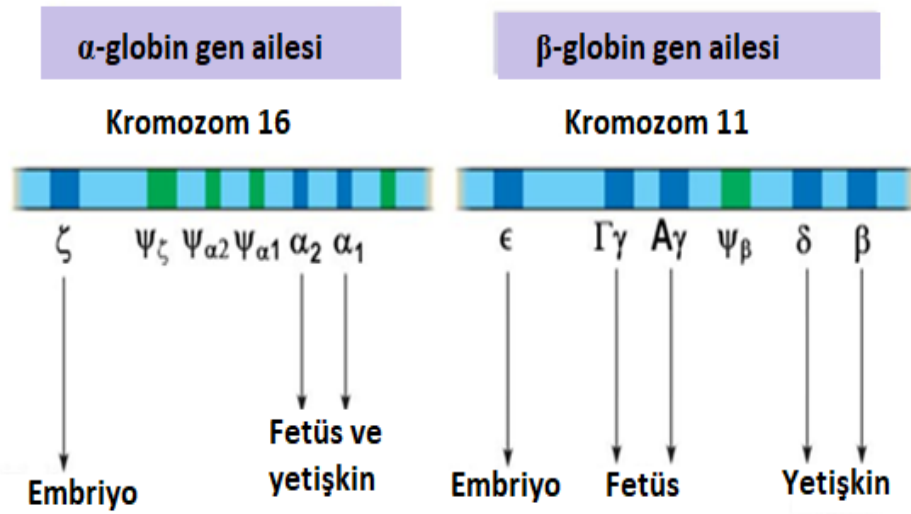


Şekil 2. Hemoglobinin yapısı (12)



Şekil 3. Hem yapısı (12)

Hemoglobin molekülündeki farklılıklar globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişimi sonucunda oluşmaktadır. Bu değişim ise hemoglobin molekülünün sentezinden sorumlu genler tarafından kodlanmakta olup 11 ve 16 nolu kromozomlar içinde yerleşmiştir (13) (Şekil4).



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

Şekil 4. α -globin ve β -globin gen ailesi (14)

Farklı zincir tipleri, farklı hemoglobin tiplerinin oluşmasına neden olur. Sağlıklı erişkinde hemoglobin elektroforezinde $>95\%$ HbA ($\alpha_2\beta_2$), $2-3.5\%$ HemoglobinA2 (HbA2, $\alpha_2\delta_2$) ve $<2\%$ HemoglobinF (HbF) bulunur. Yaşa göre hemoglobin yüzdeleri Tablo 2’de verilmiştir. Embriyonik hemoglobinler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta, eritrositlerin içerisinde ilk üretilen hemoglobin tipidir. Embriyonik hemoglobinler, $\zeta_2\epsilon_2$ (Gower I), $\alpha_2\epsilon_2$ (Gower II), $\zeta_2\gamma_2$ (Portland) gibi yukarıda adı geçen farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Epsilon zincirleri gebeliğin ikinci trimesterinden sonra görülmez. Kord kanında Hb Portland az da olsa tespit edilebilir. Fötal Hb (Hb F) ($\alpha_2\gamma_2$), fetus ve yenidoğanın major hemoglobindir. Sıklıkla postnatal yaklaşık 3. ayda HbF dominant Hb olma özelliğini HbA’ya bırakır. Bu durum γ ve β globin genleri arasında “switch” olması sonucu oluşur. Hemoglobin F sıklıkla yaşamın ikinci yılında 2% ’nin altına iner (15). Erişkindeki başlıca hemoglobin olan HbA ($\alpha_2\beta_2$) doğumdan kısa bir süre sonra HbF’in yerini alır.

Tablo 2. Yaşı göre hemoglobin yüzdeleri (16)

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
> 3yaş	<3.5	0-2	94-99

2.4.Talasemi Sınıflandırması

Talasemi sınıflandırması yetersiz globin zincir ya da zincirlerine göre yapıldığında, alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği alfa-talasemi, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği beta-talasemi olarak adlandırılır (17).

α -Talasemi: Azalmış α -globin sentezi (α^+ -talasemi) ya da α -globin sentezinin olmaması (α^0 -talasemi)

β -Talasemi: Azalmış β -globin sentezi (β^+ -talasemi) ya da β -globin sentezinin olmaması (β^0 -talasemi)

2.4.1. Alfa talasemiler

Sıklıkla Güney ve Güney Doğu Asya'da, daha az sıklıkla Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Türkiye'de Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3.3'tür (18).

Alfa geni duplike bir gen olması nedeniyle bir bireyde dört alfa geni bulunması gerekir, bu genlerdeki farklı sayıdaki defektler dört farklı klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır.

1. Sessiz α taşıyıcısı ($-\alpha/\alpha\alpha$):

Alfa geninin birinde mutasyon vardır. Yenidoğan döneminde kord kanında %2-5 oranında Hb Bart's (γ_4) tespit edilir. Bu hastalar klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. Tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve

ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normal aralıklardadır. Yenidoğan dönemi dışında bu bireyler ancak in- vitro hemoglobin zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile tespit edilebilirler (19).

2. α talasemi taşıyıcısı ($--/\alpha\alpha$) ya da ($-\alpha/-\alpha$):

İki alfa geninde mutasyon vardır. Hipokrom mikrositer eritrositler mevcuttur. Yenidoğan döneminde Hb Bart's %3-8 oranında bulunur ve 6 aydan sonra kaybolur. Tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşüktür. Periferik kan yaymasında, hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülebilir. Demir eksikliği ve beta talasemi taşıyıcılığı dışlanan hastada genetik çalışmalar ile tanısı konulabilir (20).

3. Hemoglobin H hastalığı (HbH)($--/-\alpha$):

Üç alfa geninde delesyon mevcuttur. Hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında hemoglobin Bart's tespit edilir. Sonrasında hemoglobin Bart's yerini %5-30 oranında HbH'ye (β_4) bırakır. Hemoglobin değerleri genellikle 7-11 g/dl civarındadır. Hastaların adolesan ve gebelik döneminde transfüzyon ihtiyaçları olabilir. Talasemi intermedia (TI)'ya benzeyen veya ondan daha hafif seyreden bir klinik tabloya yol açar. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (21).

4. Alfa talasemi major ($--/--$):

Dört alfa geninde kısmi/tam delesyon veya fonksiyon kaybı sonucu oluşur. Doğumda major hemoglobin Hb Bart's olup az miktarda HbH ve Hb Portland olabilir. Hidrops fetalis nedeniyle bu bebekler sıklıkla intrauterin hayatta kaybedilirler (19).

2.4.2. Beta Talasemiler

Beta talasemiler, beta globin genindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir. Bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen en sık görülen 20 mutasyon tüm mutasyon spektrumunun yaklaşık %80'inden fazlasını oluşturur. Alfa talasemilerdeki delesyonel mutasyonların aksine, beta talasemide genellikle 11. kromozomdaki beta globin geninde nokta mutasyonlar görülür. Coğrafi bölgeye özgü bazı mutasyonlar da vardır (19).

Türk toplumunda otuzu aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Türkiye’de en sık görülen mutasyonlar: IVS-I-110 (%29-40), bunu IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (22, 23) (Tablo3).

Tablo 3. Türkiye’de en sık görülen β -talasemi mutasyonları (24)

Mutasyon	Tip	Türkiye'deki Genel Dağılımı %
IVS-I-110(G-A)	b^+	39.3
IVS-I-6(T-C)	b^+	10.1
FSC-8(-AA)	b^0	5
IVS-I-1(G-A)	b^0	5
IVS-II-745(C-G)	b^+	4.7
IVS-II-1(G-A)	b^0	3.8
Cd 39(C-T)	b^0	3.1
30 (T-A)	b^+	2.2
FSC-5(-CT)	b^0	1.3
FSC-8/9(+G)	b^0	1.3

Hastalarda β^0 ya da β^+ mutasyonlar olmak üzere kliniği değiştiren iki farklı mutasyon grubu vardır (33).

1. β^0 Talasemi: β globin zincir sentezinin hiç olmadığı gruptur. α_4 tetramerleri stabil olmayıp kemik iliğinde eritrositlerin hemolizine neden olur. Homozigotlarda talasemi major (TM) kliniği görülür.
2. β^+ Talasemi: Az miktarda β globin zinciri sentezi vardır. Homozigot ya da bileşik heterozigot hastalarda HbA yapımı normalin altında olup TI fenotipine neden olur.

Klinik farklılıklar α talasemilerde fonksiyonel genlerin sayısı nedeniyle oluşurken, beta talasemide mutasyonların çeşitliliği nedeniyle oluşur. Birçok mutasyonda β -globin geni hiç eksprese edilemez iken bazı mutasyonlarda β -globin geninde azalmış ekspresyon mevcuttur. Ayrıca hastaların klinik şiddetini belirleyen tek etken β -globin miktarı olmayıp, α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik de bunda etkilidir. Homozigot veya heterozigot beta talasemi

hastalarında ek olarak α -globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder (19).

1. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı:

Sağlıklı fenotipe sahiptirler. HbA2 seviyesi normal sınırlardadır. Sıklıkla hafif bir mikrositozları olabilir. Bir kısmında periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisine ait tipik talasemik özellikler görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir. Altta yatan moleküler bozukluk, bu hastalarda β -globin sentezinde hafif bir azalma ile sonuçlanabilir. Bu şekilde sessiz taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotor ve +1 cap site Inr bölge mutasyonları gösterilebilir (19).

2. Talasemi Minor (Beta Talasemi taşıyıcılığı):

Tek bir defektif β -globin genine sahip taşıyıcılardır. Semptomsuz bir yaşam sürerler, fizik muayeneleri doğaldır. Beta talasemi taşıyıcı hastalarının tam kan sayımında hafif bir anemi vardır, ortalama eritrosit hacmi (MCV) <80fl, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) <27pg, eritrosit dağılım genişliği (RDW) normaldir. Periferik kan yaymalarında hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma, “target” hücreleri görülebilir (1).

Beta talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birbirinden ayırt edilmelidir. Beta talasemi taşıyıcılarında mikrositoz daha derindir. Ayrıca beta talasemi taşıyıcılarında hafif eritrositoz varken, demir eksikliği anemisinde yapım eksikliği nedeniyle eritrosit sayısı düşüktür. RDW sıklıkla talasemi taşıyıcılarında normal, demir eksikliğinde artmıştır. Ancak RDW talasemi taşıyıcılarında da artabileceğinden güvenilir bir ayırıcı değildir (1).

Hemoglobin elektroforezi vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF' de %2–6 arasında hafif artış görülür.

3. Beta Talasemi İntermedia:

Talasemi intermediada hafif ila şiddetli hemolitik anemi arasında değişen geniş klinik spektrumlar TI'nın genetik heterojenitesi ile ilişkilidir. Hastalar klinigine

göre iki gruba ayrılabilir. Bazı hastalar yetişkinliğe kadar hafif klinik problemlere neden olacak şekilde etkilenmiştir. Bu hastaların hemoglobin düzeyleri 7 ila 11 gr/dl arasındadır ve hastalar genellikle transfüzyon bağımlı değillerdir veya nadiren kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Diğer grupta ise daha ağır bir anemi vardır ve genellikle 2-6 yaş arasında ortaya çıkar. İlk gruptaki hastalar gibi düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duymamalarına rağmen, ara sıra yapılan transfüzyonların ve uygun yönetimin olmadığı durumlarda sıklıkla iskelet deformiteleri ve büyüme geriliği gibi klinik semptomlar geliştirirler (25).

Hastaların tam kan sayımında genellikle mikrositer-hipokromik anemi (düşük MCV ve düşük MCH) ve periferik yaymalarında hafif-şiddetli mikrositoz ve hipokromi, anizopoikilositoz, polikromazi, hedef hücre, bazofilik noktanma ve çekirdekli RBC görülür. Hb elektroferezinde HbA %80' e kadar yüksek görülebilir, HbA2 normal veya %7'ye kadar yükselmiştir, HbF %10'un üzerindedir. Serum demir, serum ferritin ve transferrin saturasyonu artabilir.

Talasemi intermedialı hastaların tedavisinde ilk adım genellikle transfüzyon olmadığı için TI ve TM arasındaki ayırıcı tanı önemlidir (Tablo4); bununla birlikte, TM yönetiminin ilk tercihi kan transfüzyonudur.

4. Beta talasemi major: Bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Tablo 4. Talasemi İntermedia ve Talasemi Major karşılaştırılması (26)

	Talasemi İntermedia	Talasemi Major
Klinik Bulgular		
Görülme Yaşı	>2	<2
Splenomegali	Orta-Şiddetli	Hafif (Uygun yönetim durumunda)
Transfüzyon	Bağımlı değil/Nadiren	Bağımlı
Solgunluk ve Sarılık	Genellikle Var	Yok ya da hafif (Uygun yönetim durumunda)
İskelet Deformiteleri	Genellikle Var	Yok ya da hafif (Uygun yönetim durumunda)
Hemetolojik Veriler		
Hb Düzeyleri(g/dL)	>6-7	<6-7
HbF(%)	10-50 (%100'e kadar yüksek olabilir)	>50 (%50'den daha az olabilir)
HbA2(%)	>3.5	<3.5
Ortalama Eritrosit Hacmi(MCV)	Düşük	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Çekirdekli Eritrosit(NRBC)	Yüksek	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Lökosit(WBC)	Yüksek	Normal (Uygun yönetim durumunda)
Komplikasyonlar		
Tromboz	Yaygın	Daha az yaygın
Pulmoner hipertansiyon	Yaygın	Nadir
Sağ kalp yetmezliği	Yaygın	Nadir
Sol kalp yetmezliği	Nadir	Yaygın
Bacak ülseri	Yaygın	Nadir
Ekstramedüller hematopoez	Yaygın	Nadir
Endokrin komplikasyonlar	Yaygın değil	Yaygın
Viral hepatitler	Nadir	Yaygın
Genetik ve molekül özellikler		
Ebeveynler	Biri ya da ikisi atipik beta talasemi taşıyıcısı	İkisi tipik beta talasemi taşıyıcısı
Mutasyon tipi	Sessiz-hafif	Ağır

2.5.Beta Talasemi Major

Her iki genin de defektif olduğu beta talasemi sendromudur. Hastalar ya homozigot ya da bileşik heterozigot olarak talasemi mutasyonunu taşırlar (9). Nadiren otozomal dominant kalıtılan TM'li hastalar da olabilir.

Şiddetli beta talasemili çocuklar sıklıkla 6 ay-2 yaş arasında tanı alır. Bazen HbA yokluğunda uzamış HbF sentezinin kompanse etmesi nedeni ile, hastalık 3-5 yaşlarına kadar fark edilmez. Etkilenmiş bebeklerde genellikle solukluk, büyüme geriliği, hepatosplenomegali nedeni ile karında şişlik gibi bulgularla kendini gösterir. Solunum güçlüğü ve tekrarlayan enfeksiyon periyotları eşlik edebilir (27). Hastalar HbF düzeyinin giderek azaldığı ve fizyolojik olarak HbF-HbA değişiminin görülmesi gerektiği infant döneminde (genellikle ilk 6 ay içinde); ağır anemi, solukluk, karında şişlik, sarılık, büyümede duraklama ile bulgu verirler. Transfüzyon başlanmazsa bu hastalığın doğal seyrinde; ağır anemi, ağır gelişme geriliği, ağır hepatosplenomegali, kemik deformiteleri (frontal bölgede belirginleşme, maxillada genişlemeyle birlikte tipik talasemik yüz gelişimi), kortikal kemiklerde incelme ve patolojik kırıklar görülmektedir. Düzenli transfüzyon almayan hastalar, ağır anemiye bağlı kalp yetmezliği ve araya giren enfeksiyonlara bağlı ilk dekada kaybedilmektedirler (7, 9, 19).

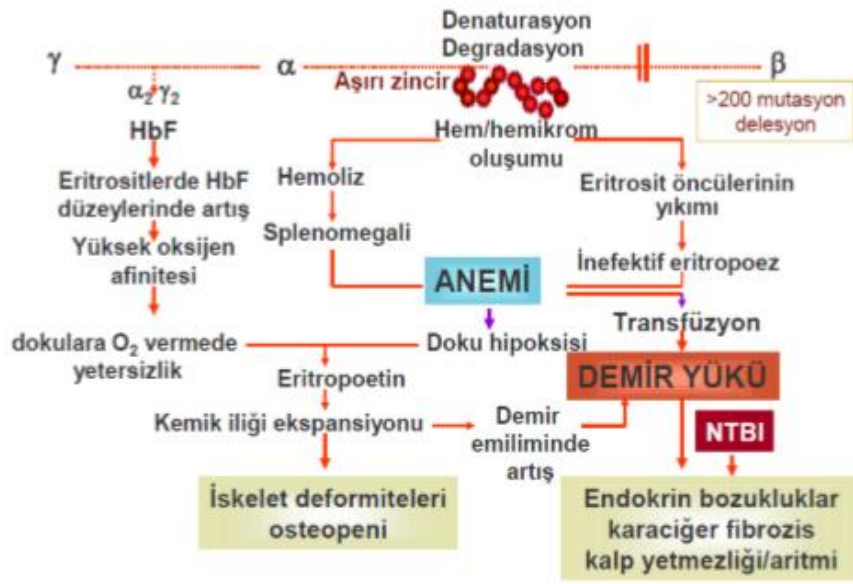
Talasemi majorlu hastalarda, artmış RBC (eritrosit) sayısı ve düşük MCV ve MCH ile ilişkili ciddi mikrositik ve hipokromik anemi bulunur.

Periferik kan yaymalarında, mikrositoz ve hipokromiye ek olarak, anizositoz, poikilositoz (gözyaşı damlası ve uzatılmış hücreler) ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri (diğer bir deyişle eritroblastlar) görülür. Eritroblastların sayısı anemi derecesine bağlıdır ve splenektomiden sonra belirgin şekilde artar.

2.5.1. Beta Talasemi Patofizyolojisi

Beta globin sentezinin azalması ya da olmaması sonucu, eritrosit öncüllerinde göreceli olarak beta globin ile eşleşemeyen alfa globülin tetramerleri birikmeye ve çökmeye başlar. Hücre çekirdeğinde biriken tetramerler, eritrosit öncüllerinde bölünmeyi engeller. Tetramerlerin sitoplazmada birikimi ise hem mekanik hem de oksidatif stres sonucu hücre zarında ve hücre içi iskeletinde hasara neden olmaktadır. Mitokondrial fonksiyonların bozulmasıyla hücre içine kalsiyum girişi artarak hücre ölümü ile sonuçlanır. Ayrıca bu tetramerler eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğini de bozdukları için bu eritrositler hem kemik iliği hem de dalakta sinüzoidlerde takılıp parçalanmaktadır. Anormal eritrosit hücreleri dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığından, zamanla splenomegali ve hipersplenizm

gelişir. Ayrıca anemik hastalarda ekstramedüller hematopoez uyarıldığından, bu da hepatosplenomegali gelişmesine katkıda bulunur. Hastalarda gelişen anemiye komplikasyonanese etmek için artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerdeki kayıp sonucu hemoglobin sentezi ileri derecede azalmıştır. Buna ‘inefektif eritropoez’ denir. Artmış medüller eritropoez kemiklerde şekil bozuklukları ve kortikal kemikte incelmelere sebep olur. Ağır inefektif eritropoez sonucunda ekstrameduller alanlarda (karaciğer, dalak, lenf nodu vb.) sekonder eritropoez odakları oluşur ve buna bağlı olarak bu dokularda genişleme gözlenir (9, 19).



Şekil 5. Talesemi majorun patofizyolojisi (28)

Talasemi major patogeneğinde en önemli belirleyiciler biriken alfa globin zincir fazlalığına bağlı olarak gelişen anemi ve inefektif eritropoez, buna bağlı ortaya çıkan kemik iliği genişlemesi, artan gastrointestinal demir emilimi ve iskelet deformiteleridir. α/β globin zincirlerindeki dengesizliğin derecesi mutasyon tipine göre değişiklik göstermektedir. TM’de günümüze kadar 200’den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğu gen içi nokta mutasyonlarıdır. Hastaların klinik seyrinde morbidite ve mortaliteyi etkileyen bir diğer önemli faktör ise anemi nedeniyle yoğun transfüzyon tedavilerinin sebep olduğu demir birikimi ve bunun sonucunda gelişen organ hasarı ve yetmezlikleridir (29).

Demir toksisitesi başlıca demirin redoks reaksiyonlarını katalize edebilme özelliğinden kaynaklanır. Normal hücresel reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen radikalleri olan superoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), organizmanın uzaklaştırma kapasitesinin üzerine çıktığında oksidatif stress görülür. Oksijen radikalleri demire bağımlı Fenton reaksiyonu ile hücresel hasara sebep olan serbest oksijen radikallerine dönüşebilmektedir (30). Hidroksi radikalleri ($OH^\cdot$) deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein gibi makromoleküllere zarar verir. Ayrıca hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonunu da artırır. Lizozomlar ve hücre içi diğer yapılar lipid peroksidasyonuna oldukça hassastırlar. Sonuç olarak lizozom membranının hasar görmesi sonucunda hücre ölümü meydana gelir. Demirin tüm bu zararlı etkileri serbest halde bulunmasına bağlıdır. Demir serbest halde olmayıp proteinlere bağlı olarak bulunduğu takdirde oksijen radikallerinin oluşması engellenmektedir (30). TM’de hem artmış intestinal demir emilimi hem de yapılan transfüzyonlara bağlı olarak aşırı demir yükü oluşmaktadır. Bu durumda kanda demiri taşıyan protein olan transferin, tamamen doygunluğa ulaşır. Transferine bağlanmayan demir (non transferin bound iron-NTBI) zayıf olarak albumin, sitrat, aminoasit veya diğer küçük moleküllere bağlanır ve transferine bağlı olan demirden farklı davranışlar gösterir. Karaciğer, endokrin organlar, böbrek, kalp, akciğer gibi hematopoetik olmayan dokuların NTBI’ya afinitesi mevcuttur. Yapılan çalışmalar sonucunda NTBI aracılığıyla demirin ilk olarak karaciğer ve pankreasta birikmeye başladığı saptanmıştır. NTBI hücreler için yüksek düzeyde toksiktir. Plazmada NTBI varlığı Fenton reaksiyonu ile serbest hidroksi radikallerinin oluşması ile sonuçlanır. Özellikle kalp hücreleri NTBI’nın yaratacağı zedelenmeye karşı son derece hassastır. Bu sebeple TM’lü hastalarda demir birikimini engellemek amacıyla NTBI’nın şelasyon tedavisiyle uzaklaştırılması oldukça önemlidir (30).

2.5.2. Beta Talasemi Major Tanı

Beta talasemi tanısı, mikrositik hipokromik anemi ortaya koyan eritrosit indeksleri, periferik kan yaymasında çekirdekli kırmızı kan hücreleri, 12 aylıktan sonra azalmış HbA miktarlarını ve artan HbF miktarını gösteren hemoglobin analizi ve aneminin klinik şiddetine dayanır.

Hemoglobin subunit betayı kodlayan gen (HBB)’ de bialelik patojenik varyantlar, pozitif veya şüpheli bir tarama sonucu olan, ailesinde beta talasemi öyküsü ve/veya açıklanamayan mikrositik hipokromik anemi ile periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler bulunan, 12 aylıktan küçük bireylerde tanı için yararlı olabilir.

Bebekte veya iki yaşından küçük bir çocukta şiddetli mikrositer anemi, hafif sarılık, hepatosplenomegali gibi klinik bulgular, pozitif veya şüpheli yenidoğan tarama bulguları izoelektrik odaklama (IEF), yüksek frekanslı sıvı kromatografisi (HLPC)) olduğunda TM’ den şüphelenilir.

Beta talasemi tanısı, 12 aylıktan büyük çocuklarda mikrositik hipokromik aneminin hematolojik bulguları, periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositlerin görülmesi, azalmış HbA miktarını ve artmış hemoglobin F (HbF) miktarını ortaya koyan hemoglobin analizine dayanır (31). Beta talasemide eritrosit indeksleri ve hemoglobin paternleri Tablo 5 ve 6’da verilmiştir.

Tablo 5. Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri (31,32)

Eritrosit indeksleri	Normal		Hasta	Taşıyıcı
	Erkek	Kadın	β-Talasemi Major	β-Talasemi Minor
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV fl)	89.1±5.01	87.6±5.5	50-70	<79
Ortalama Eritrosit hemoglobini (MCH pg)	30.9±1.9	30.2±2.1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb g/dL)	15.9±1.0	14.0±0.9	<7	Erkekler: 11.5-15.3 Kadınlar: 9.1-14

Tablo 6. Beta Talasemide Hemoglobin Paternleri (Yaş>12 Ay) (31, 33)

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

Beta talasemi tanısı, 12 aydan küçüklerde, çekirdekli eritrositlerin ve mikrositer hipokromik aneminin bulunduğu periferik kan yaymasına, pozitif veya şüpheli yenidoğan tarama sonucuna dayanır. β^0 -talasemi tanısı, HbA eksikliğinin tespit edilmesiyle doğumda yapılabilir. Bu tekniklerle β^+ -talaseminin kesin teşhisi, yenidoğan döneminde mümkün değildir, çünkü azalan miktar HbA düzeyi bebeklerin normal aralığıyla örtüşür.

Moleküler test yaklaşımları, hedefe yönelik (popülasyondaki en yaygın mutasyonlara uygun) mutasyon analizi veya tek gen analizidir. Soya dayalı patojenik varyasyonlar için hedefe yönelik mutasyon analizi önce düşünülebilir. Risk altındaki her popülasyonda yaygın patojenik varyasyonlar sınırlıdır. Etkilenen kişi yüksek riskli bir soydan değilse ya da hedefe yönelik analizde yalnızca bir patojenik varyant ortaya çıkar veya hiç patojenik varyant ortaya çıkmazsa HBB' nin dizi analizi öncelikle düşünülebilir. Gen dizi analizi yapıldıktan sonra, yalnızca bir patojenik varyant bulunur veya hiç patojenik varyant bulunmazsa, HBB'nin gen hedefli silme / çoğaltılma analizi düşünülebilir (31).

2.5.3. Beta Talasemi Tedavi

Beta talasemi major hastalarında tedavi genel olarak: eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır (1, 19)

2.5.3.1.Transfüzyon

Beta talasemi hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile hemoglobin düzeyi yükselterek kanın oksijen taşıma kapasitesi artar ve doku hipoksisi azalır. Doku oksijenasyonu düzelir ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Eritropoetin düzeyi düşerek masif eritroid hiperplazi baskılanır. Eritropoezin baskılanması ile kemik iliği hiperplazisi baskılanır, intestinal demir emilimi azalır (7).

İdeal bir kan transfüzyonu hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, yedi günden fazla beklememiş, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Human İmmundeficiency Virus (HIV) gibi viral belirteçleri çalışılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır (34).

Talasemi majorlu hastalarda pretransfüzyon hedeflenen hemoglobin değerine göre farklı transfüzyon uygulamaları bulunmaktadır. Sıklıkla önerilen pretransfüzyon hemoglobin değerinin 9 g/dl'nin üzerinde olması ve ortalama 12 g/dl'ye yükseltilecek şekilde transfüzyon yapılmasıdır. Bu şekilde transfüzyon alan hastalarda hepatosplenomegali, kemik deformiteleri daha az görülür ve intestinal demir emilimi azalır, ek olarak anemiye bağlı kardiyak yüklenme önlenmiş olur. Bir diğer yaklaşım ise pretransfüzyon hemoglobin değerinin 12 g/dl' nin üzerinde olduğu, ortalama hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin üzerinde tutulduğu bir supertransfüzyon programıdır. Bu şekilde yapılacak transfüzyonlarla demir yükü ve buna bağlı komplikasyonlar daha fazla görüleceğinden bu rejim artık önerilmemektedir. Hayatın ilk 10 yılında büyümenin normal olarak devam etmesi transfüzyon rejiminin yeterli olduğuna işaret eder (19).

2.5.3.2.Şelasyon Tedavisi

Aşırı demir yüklenmesi, kan transfüzyonları veya gastrointestinal sistem aracılığıyla demir emiliminin artması nedeniyle bir süre boyunca demir alımının devamlı artmasıyla gerçekleşir. Bunların her ikisi de talasemide görülür, kan transfüzyon tedavisi TM'de aşırı demir yükünün ana nedenidir ve artan gastrointestinal demir emilimi TI'da daha önemlidir. İnsan vücudunda fazla miktarda demirin atılması için fizyolojik herhangi bir mekanizma bulunmadığından şelasyon

tedavisi önemlidir (1). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içerir. Talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Hastalarda özellikle karaciğer, kardiyak ve endokrin organlar başta olmak üzere demir yüklenmesi gelişir, bu dokularda biriken demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak doku hasarlanması ve organ yetmezliklerine yol açar (19).

Demir şelasyonu tedavisi, düzenli transfüzyon birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12 -15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine çıktığında başlatılmalıdır (35). Demir birikiminin neden olduğu komplikasyonlardan kaçınmak için ferritin düzeylerinin 500- 1000 ng/ml düzeyleri arasında tutulması hedeflenmelidir (1, 19).

İdeal demir şelatörü, Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, aşırı demiri uzaklaştırırken, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır, yan etkileri kabul edilebilir, tolerabilitesi iyi, kullanımı kolay olmalıdır (1).

➤ Desferoksamin (Desferal®, DFO):

Yetmişli yılların ortalarında talasemi tedavisinde demir şelasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Subcutan yapılması dolayısıyla uyum sorunu olmasına rağmen 40 yılı aşkındır kullanılmıştır (36). Streptomyces Pilosus kültüründen elde edilen heksadentat, Fe+3'e yüksek afinitesi olan bir şelatördür. Barsaktan emilimi iyi olmadığı, plazma klirensi çok hızlı ve yarılanma ömrü 8-10 dk olduğundan parenteral yoldan, genellikle subkutan yada uzun süreli infüzyon yoluyla 8-12 saat boyunca, haftada 5-6 kez kullanılması gerekir. İnfüzyon süresi uzadıkça şelasyon işleminin verimliliği artar. İlacın yalnızca küçük bir kısmı demire bağlanır ve idrar ve dışkı ile atılır. Standart tavsiye edilen doz 20-40 mg/kg, tercihen pompa ile 12 saatlik subkutan infüzyon ile haftada 5-6 gün uygulanmasıdır (37).

Desferoksamin iki yolla etkili olur: birinci yol demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak, ikinci yol serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır. Eritrositlerin yıkımı ile oluşan demir

DFO'ya bağlanıp idrar ile atılırken, hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile atılır. İlacın etkinliği dozuna, verilış yoluna, demir moleküllerinin boyutuna, vücuttaki C vitamini düzeyine ve hastanın şelatör tedavisine uyumuna göre değışir (1, 19).

Desferoksaminin en sık görülen yan etkileri, ateş, titreme ve halsizliğin eşlik ettiğı ağrı, şişme, endurasyon, eritem, yanma, kaşıntı, kabarıklık ve döküntü gibi infüzyon alanındaki yerel reaksiyonlardır.

Diğer komplikasyonlar, özellikle yüksek doz DFO ve düşük ferritin değerleri ile ilişkilidir. Bunlar, özellikle yüksek frekanslarda sensorinöral hipoakuzi, gece körlüğü, bulanık görme, azalmış görme keskinliğı, renk görme bozukluğu, katarakt ve göz rahatsızlıkları, orantısız olarak kısa gövde ve uzun kemiklerin displazisi ile büyümenin ve iskelet değışikliklerinin gecikmesi, Yersinia Enterocolitica ve diğer patojenler (Klebsiella Pneumoniae) nedeniyle meydana gelen enfeksiyonlardır.

Bu nedenle DFO alan hastaları odyometrik ve oftalmolojik testlerle düzenli olarak değerlendirmek ve büyüme ve kemik değışikliklerini düzenli olarak değerlendirmek önemlidir (7).

➤ Deferipron (Feriprox®, DFP):

İlk kullanıma giren oral demir şelatörü olan Deferipron 1990 sonlarında ruhsat almıştır. Standart tedavinin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediğı durumlarda demir yükünün tedavisinde kullanılabilir. Deferipronun 75 mg/kg/gün 3 dozda başlanması bu dozların yetersiz bulunması halinde dozun 100 mg/kg/gün' e yükseltilmesi önerilir. Desferoksamin-demir komplikasyonleksi lipofilik olduğundan membrandan kolaylıkla geçer ve dokulardaki toksik demirin atılmasını sağlar. Kalpteki demiri uzaklaştırmada desferoksamine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (38).

Deferipronun kullanımında yan etki olarak eklemelerde, özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi

yan etkisi agranulositozdur. DFP alan olguların %0.5-1' inde idosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (39).

Kombinasyon tedavisi: Transferrinden DFP ile alınan demir, DFO'ya götürülerek normalde DFO'nun etki etmediği yerlerden, sinerjistik etkiyle demirin atılması sağlanmaktadır (40). Uluslararası oral şelatörler komitesi tarafından haftada 7 gün DFP (80-120 mg/kg/gün, 3 dozda) ve 3 gece DFO (40-60 mg/kg/gün) ile yapılan kombinasyon tedavilerinin; kalp ve diğer organlardan demirin atılmasında hızlı, etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Özellikle DFO'ya uyumsuz, DFP'nin tek başına etkin olmadığı, demir yükünün hızla azaltılması gereken hastalarda (kök hücre transplantasyonu öncesi ya da ağır kardiyak yükü olanlar) önerilmektedir (1).

➤ Deferasiroks (Exjade®, DFX):

Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi (transfüzyonel hemosiderozis) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA (Avrupa İlaç Ajansı) onayını almıştır (1). Deferasiroks tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül deferasiroks gerekmektedir. Oral alımından sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar. Deferasiroks oral efervesan tabletlerle sabah saatlerinde alınmaktadır. Genellikle önerilen 30 mg/kg/gün dozunda günde bir kez şeklinde uygulanmasıdır. Doz cevap alınmadığında 40 mg/kg'a kadar çıkarılabilir (1, 41).

Deferasiroks genellikle iyi tolere edilmekle birlikte klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan serum kreatinin değerlerinde artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (35). Bu tedavi sırasında karşılaşılan olumsuzluklar abdominal ağrı, grip, yüksek ALT değerleridir (36) Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi orta-hafif derecede mide-barsak yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir (42). Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve daha sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarıık lamba ile lensin katarakt gelişimi açısından değerlendirilmesi ve hastaların odimetrik

muayenelerinin yapılması önerilir (39). Özellikle çocuk ve adolesan TM'li olgulardan serum ferritin düzeyi <1500 ng/ml olanlarda renal Fankoni sendromu bildirilmiştir (43). Ayrıca spot idrarda protein/kreatinin oranının > 0.6'ya çıktığı aralıklı proteinuriler de deferasirox alan hastalarda bildirilmiştir (%18.6). Deferasirox alan hastaların ayda bir kez proteinuri açısından değerlendirilip, oran >0.6 olduğunda tekrar düşene kadar geçici olarak ilaca ara verilmesi önerilmektedir (35).

Deferasirox'un diğer bir yan etkisi hipertransaminazemidir. Tekrarlayan kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaması ve on katı gibi bir artış olması durumunda deferasirox dozunun 10 mg/kg azatılması önerilir. Ayrıca deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler görülebilmektedir. Hafif olgular tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın kendiliğinden geriler. Daha ağır olgularda ise ilaç kesilip döküntü geçtikten sonra daha düşük dozlarda başlanıp, yavaş yavaş doz arttırılması önerilir (1, 41).

Deferasirox tedavisi sırasında agranulositoz, nötropeni, anemide ağırlaşma ya da trombositopeni bildirilmiştir (35, 41). Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Genellikle bu yan etkiler hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (1).

Tablo 7. Beta Talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması (44)

	Desferoksamine(DF O)	Deferiprone(DFP)	Deferasiroks(DFX)
Şelator: demir baglama	01:01	03:01	02:01
Doz	25-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Yaş	2yaş>	2yaş> (6 yaş altında deneyim sınırlı)	2yaş>
Uygulama	Subkutan, intravenöz) 8-12 saat, 5-7 gün/hafta	Oral (tablet-süsp.) günde 3 doz	Oral (suda çözülen tablet) günde tek doz
Yarılanm ömrü	20-30 dk	3-4 saat	8-16 saat
Atılım	İdar-Dışkı	İdrar	Dışkı
Karaciğer Demirini Azaltma Etkisi	+++	.- 'den +++	+++
Kalpteki Demiri Azaltma Etkisi	>40 mg/kg ve i.v. Kullanım	75-100 mg/kg	30-40 mg/kg
Yan etki	Lokal reaksiyonla, ofalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/nötro peni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatin artışı, oftalmolojik, işitsel agranülositoz/ nötropeni, artralji
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzem	Yılda bir kez İşitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direk bilirubin ve hemogram tayini

2.5.3.3.Splenektomi

Talasemi majorlu birçok hastada splenektomi gerekebilir. Bununla birlikte, teşhisten itibaren iyi klinik yönetim, hipersplenizmi geciktirebilir hatta önleyebilir ve splenektomi ihtiyacını azaltabilir. Hipersplenizim daha çok yetersiz transfüzyon alan, sürekli orta derecede anemisi olan hastalarda ekstramedüler eritropoeze bağlı olarak dalağın büyümesiyle gelişir (1, 19). Şu durumlarda splenektomi düşünülmelidir:

- Yıllık kan gereksinimlerinde demir şelasyon tedavisi ile yeterince kontrol edilemeyecek düzeyde artış olması. Artan tüketimin olası diğer sebepleri (alloimmunizasyon, eşlik eden enfeksiyonlar ve transfüzyon ünitelerinin hematokritindeki değişiklikler) dışlanmalıdır. Transfüzyon öncesi Hb seviyesi yaklaşık 10 g/dl olan hastalar için transfüzyon gereksinimindeki bu artış, 200-220 ml/kg/yıl'dan fazla tüketim olmasıdır (transfüze edilen hücrelerin hematokriti %75' tir varsayılarak).
- Sol üst kadranda ağrısı veya erken tokluk gibi belirtilere yol açan semptomatik splenomegali, olası splenik rüptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegali durumunda.
- Hipersplenizmden kaynaklanan lökopeni veya trombositopeni gibi sitopeniler, ve bunlara bağlı gelişen klinik problemler (örneğin tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon veya kanama) saptandığı durumlarda.

Düşük hemoglobin kanıyla transfüzyon uygulandığı ve/veya transfüzyonun az uygulanığı dönemlerdeki splenomegali tersine çevrilebilir. Bu durumda splenektomi düşünmeden önce, hastaya birkaç ay boyunca yeterli ve düzenli transfüzyon uygulanmalı ve daha sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bu yaşın altında ağır sepsis riski yüksek olduğundan, hastalar beş yaşına gelene kadar splenektominin ertelenmesi tavsiye edilir (1, 45).

2.5.3.4.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli TM'li hastalar için günümüzdeki küratif tedavi seçeneklerinden biridir. Kök hücre naklinde temel amaç inefektif eritropoeze yol açan hücreler yerine normal eritropoez potansiyeline sahip hücreleri yerleştirerek hemolitik anemiyi ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları engellemektir.

Akraba olmayan vericilerden yapılan nakillerde komplikasyon oranı yüksek olduğu için, Human Leucocyte Antigene (HLA) uyumlu kardeşlerden nakil önerilmektedir. Ancak akraba dışı HLA uyumlu ya da haploidentik vericiden yapılan başarılı nakiller de bildirilmektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kord kanı kullanılabilir (46). HLA tam uygun kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapılırsa sonuçlar yüz güldürücüdür. Başarı oranı % 58-91 arasında bildirilmektedir (47). Çocuk hastalarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle kemik iliği nakli; erken bir yaşta uyumlu kardeşten, demir yüküne bağlı komplikasyonlar oluşmadan yapılmalıdır. Hastaların %5-8' inde kronik greft versus host hastalığı görülmektedir. Nakil yapılan hastaların bir kısmında kimerizm görülmekte, bu hastaların %30'unda iki yıl içinde doku reddi gerçekleşmektedir (48).

2.5.3.5.Diğer tedaviler

Vitamin E: Transfüzyon programında olan TM'li hastalarda vitamin E eksikliği hemolize katkıda bulunabilir. Alfa-tokoferol bir antioksidandır, membran lipidlerini aşırı demir varlığı nedeniyle oluşan serbest radikallere karşı korur. Talasemi hastalarına vitamin E desteği verilmesi, hücreleri demir toksisitesinden korumada etkili olabilir. Klinik kullanımı mevcut olsa da etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur (30).

Folik asit: Düzenli ve yeterli transfüzyon uygulanmayan hastalarda inefektif eritropoeze bağlı olarak folik asit kullanımı artmıştır. Folik asit eksikliğine bağlı olarak anemi daha ağırlaşabilir. Folik asit eksikliğinin nedeni diyetle yetersiz alım, azalmış intestinal absorpsiyon ya da kemik iliği hiperaktivitesine bağlı artmış gereksinim olabilir. Bu hastalar 1 mg/gün folik asit desteğinden yarar görebilir. Etkili transfüzyon uygulanan hastalarda nadiren folik asit eksikliği gelişir (30).

Vitamin C: Demir metabolizması ve şelasyon tedavisinde vitamin-C'nin rolü karışık ve ters etkilidir. C vitamini uygulanması DFO'nun demir atıcı etkisini artırır, ferritinin hemosiderine dönüşüm hızını geciktirir ve demirin şelasyona daha uygun formda kalmasını sağlar. Ancak bağırsaklardan demir emilimini ve demirin neden olduğu lipid peroksidasyonunu artırır. Özellikle demir yükü fazla olan hastalarda

vitamin-C uygulanmasından sonra kardiyak fonksiyonların bozulduğu gözlenmiştir (49).

2.5.3.6.Yeni Tedavi Yaklaşımları

Mevcut şelatörlerin alternatif şekilde kullanımı yada kombinasyonunu içeren yeni şelasyon stratejileri halen araştırılmaktadır (50).

HbF sentezinin indüksiyonu, alfa ve alfa olmayan globin zincirleri arasındaki dengesizliği düzelterek beta talasemi şiddetini azaltabilir (50).

5-azasitidin, desitabin ve bütirat türevlerini içeren birçok farmakolojik bileşik klinik çalışmalarda hayal kırıklığı yaratan sonuçlar vermiştir. Bu ajanlar henüz iyi tanımlanmamış mekanizmalarla HbF'yi indükler, bu ajanların beta talasemi sendromlarının yönetimindeki potansiyelleri halen araştırılmaktadır (50).

BCL11 üzerine yapılan çalışmalar, bu genin down regülasyonuna dayalı olarak, HbF düzeyinde bir artışa neden olabileceği ve böylece hastalığın klinik ciddiyetini düzeltebileceğinden tedavi geliştirme yolunu açmaktadır. Dünyanın belli merkezlerinde bu tedaviden yüzgöldürücü sonuçlar alınmış ve uygulanmaya başlamıştır (51).

Talasemi hastalarında hidroksiüre tedavisinin etkinliği halen belirsizdir. Hidroksiüre, TI'lı kişilerde ekstremiteler kitleleri azaltmak, Hb düzeylerini arttırmak ve bazı durumlarda bacak ülserini iyileştirmek için kullanılır. Transfüzyona bağımlı bireylerde, beta globin kümesindeki (yani, 158 G-gammada C3T) belirli polimorfizmlerle ilişkili iyi bir yanıt elde edilmiştir. Bununla birlikte, hidroksiürenin talasemi sendromlarının tedavisindeki rolü için kontrollü ve randomize çalışmalara gerek vardır (52).

Gen tedavisi talasemide ümit vaat eden tam sağaltım sağlayabilecek bir tedavi yöntemidir. Hematopoietik kök hücrelerdeki moleküler defektin, homolog rekombinasyon yoluyla veya uygun bir vektör vasıtasıyla yapılan normal gen transferiyle düzeltilmesi olasılığı araştırılmaktadır (53).

2.5.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları

2.5.4.1. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar

Kan transfüzyonları talasemi hastaları için hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bir dizi komplikasyondan sorumludurlar ve hastaları çeşitli risklere maruz bırakırlar. Aşırı demir yükü, transfüzyon tedavisi ile ilişkili en önemli komplikasyondur. Kan transfüzyonu ile ilişkili diğer komplikasyonlar Tablo 8’ de özetlenmiştir (7).

Tablo 8. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar (7)

Demir Yükü	
Enfeksiyonlar	Sık Görülen Viral (HIV, HCV, HBV, HTLV, Batı Nil Virüsü) Bakteriyel Parazitik Nadir Creutzfeld-Jacob Hastalığı Yeni Patojenler
Hemolitik Reaksiyonlar	Akut Hemolitik Reaksiyonlar Geç Hemolitik Reaksiyonlar Otoimmün Hemolitik Anemi
Hemolitik Olmayan Reaksiyonlar	Alerjik ve Anafilaktik Reaksiyonlar Febril Hemolitik Olmayan Reaksiyonlar Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) Transfüzyonla İlişkili Graft-versus Host Hastalığı Volüm Yüklenmesi Post-Transfüzyon Purpura

2.5.4.2. Demir Birikimi

Tekrarlayan kan transfüzyonları, infektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması sonucunda vücutta demir birikimi gelişir, demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelial sistem (RES) hücrelerinde

meydana gelir. RES hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşılnca, demir makrofajlardan plazmaya salınmaya başlanır (28). Vücutta aşırı demir yüklenmesi durumunda, plazmadaki transferinin demir taşıma kapasitesi da dolar ve NTBI oluşur. Transferine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir ancak serbest demirin hücre içine girişi devam eder ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak oksiradikal oluşumunu katalize eder. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi tüm hücrel komplikasyononentleri hasarlandırarak hücre nekrozu ve fibrozise neden olur (1, 19).

Düzenli bir transfüzyon rejimi uygulanan hastalarda progresif bir şekilde demir aşırı yüklenmesine bağlı doku hasarının klinik belirtileri gelişir: hipogonadizm (hastaların% 35-55'i), hipotiroidizm (% 9-11), hipoparatiroidizm (% 4), diyabet (% 6-10), karaciğer fibrozu ve kalp yetmezliği (% 33) (54). Tablo 9'da demir birikiminin organlar üzerine etkileri listelenmiştir.

Tablo 9. Demir yüklemesinin organlar üzerine etkisi (55)

Karaaciğer	Kalp	Endokrin organlar (pankreas, hipofiz, gonadlar, tiroid, paratitroid)
		Diyabet
		Osteoporozis
	Aritmi	Hipogonadotropik
	Kardiyomegati	Hipogonadizm
	Kalp yetmezliği	Büyüme-gelişme geriliği
Fibrozis	Perikardit	Cinsel olgunlaşmada
Doku hasarı	Pulmoner Hipertansiyon	bozukluklar
Siroz	Restriktif akciğer hastalığı	Primer gonadal yetmezlik

Vücuttaki demir birikimi serum ferritin düzeyi ile değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü, kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir yükü birikiminin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (78). Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz proteini olduğundan enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini etkilemektedir (1). Askorbik asit ve artmış eritropoez de serum ferritin düzeyini etkilemektedir. Serum ferritin değerinin 2500 ng/ml'nin altında olduğu durumda kardiyak komplikasyonların daha az

görüldüğü saptanmıştır. Ancak talasemi hastalarında hedef ferritin düzeyi 1000 ng/ml'nin altıdır (1, 19, 35).

2.5.4.3.Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi majorlu hastalarda kardiyak demir birikimine bağlı olarak gelişen ritim bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir (56).

Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar, perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümünün %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekomplikasyonansasyona bağlıdır. İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle perinükleer alanlarla sınırlıdır ve birkaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücresini etkiler (57).

Dirençli aritmilerin görülmesi ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması bir yıl içinde semptomatik kalp yetersizliği gelişeceğinin işareti olarak kabul edilir. Miyokardiyal demir birikimi ölçümü için biyopsi yapılması invazif bir işlem olduğundan, bu amaçla invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler MRG T2, miyokardiyal demir ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için TM'li hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (58).

Klinik bulgu verdikten sonra kalpte geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam süresi 3 aydan azdır ve üçte biri mortal seyrederek (59). Bu nedenle tanının subklinik evrede konulması oldukça değerlidir ve 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik elektrokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonüklid sineanjiografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değerlendirilmesi yapılması oldukça önemlidir (60).

2.5.4.4.Hepatik Komplikasyonlar

Karaciğer transfüzyona bağlı gelişen hemosideroziste hedef organlardan biridir. Hem aşırı demir birikimine hem de ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak karaciğerde büyüme görülebilir. Karaciğer demir dengesinin sağlanmasında önemli bir organdır ve vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Karaciğerdeki demirden yola çıkarak toplam vücut demir yükü tahmin edilebilir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve sirozla sonuçlanır. Yine transfüzyona bağlı olarak gelişen viral hepatitler de kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olur. Demir yükü fazla olan hastalarda antiviral tedavinin etkinliği azalmakta, enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatosellüler kanser görülme yaşı daha erken yaşlara kaymaktadır (19, 61).

2.5.4.5.Endokrin Komplikasyonlar

Endokrinopati, talaseminin sık görülen komplikasyonları arasındadır, uygun şelasyon tedavisinin erken uygulanmasına rağmen cinsel olgunlaşmada gecikme ve doğurganlığın azalması gibi sorunlar devam edebilir. Kronik anemi, hipoksi ve aşırı demir yükü bu durumun sorumlusu olarak değerlendirilir (1, 62). Talasemi hastalarında sık görülen endokrin komplikasyonlar boy kısalığı, gecikmiş puberte, hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz/osteopeni gibi kemik hastalıkları, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve diyabettir. Gecikmiş puberte ve hipogonadizm demir aşırı yüklenmesinin en belirgin klinik sonuçlarıdır (1).

Tablo 10. Talasemide endokrin komplikasyonlar (63)

		Hasta Sayısı	%
Boy Kısalığı	Erkekler	664	31
	Kızlar	513	31
Primer Hipotiroidi	Erkekler	60	2.8
	Kızlar	64	3.8
İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus	Erkekler	75	3.5
	Kızlar	46	2.7
Bozulmuş Glukoz Toleransı	Erkekler	109	5.1
	Kızlar	136	8
Hipoparatiroidizm	Erkekler	40	6.5
	Kızlar	125	7.4
Hipogonodizm	Erkekler	353	43
	Kızlar	243	38
Büyüme Hormonu Eksikliği	Erkekler	53	7.1
	Kızlar	148	8.8

29 ülkeden toplam 3.817 talasemi hastası örnekleme dayanmaktadır.

2.5.4.6.İskelet Sistemi

Talasemi major tanısıyla izlenmekte olan hastalardaki iskelet değişiklikleri kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incilmesi nedeniyle oluşmaktadır. Düzenli transfüzyon alan hastalarda hemoglobin değerlerinin normale yakın düzeylerde tutulabilmesi ile eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir (64). Ancak transfüzyon nedeniyle ile artmış serum demirinin sinoviyumda ve eklem kıkırdaklarında birikmesi sonucunda da iskelet değişiklikleri oluşabilmektedir (65). En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falankslarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü ile karakterizedir. Radyolojik olarak uzun kemiklerde kortekste incelleme ve medüller kavitede genişleme görülür. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde görülür, kafatasında diploe mesafelerinde genişleme ve trabekülalarda vertikal düzleşme görülebilir. Ayrıca tipik kaba yüz olarak tanımlanan “talasemik yüz görünümü” maksillada ileri derecede hipertrofi ve genişleme, üst kesici dişlerin daha belirgin olması, maloklüzyon, frontal ve zigomatik kemiklerin büyümesi, orbitaların ayrık olması ile karakterizedir (66). Talasemi hastalarında kemik korteksinde

incelme, hemakromatozis, hipogonadizm, gecikmiş puberte, şelatörlerin yan etkisi, parathormon - D vitamini aksının bozulması osteoporoz/osteopeniye neden olabilen faktörlerdir (1, 61).

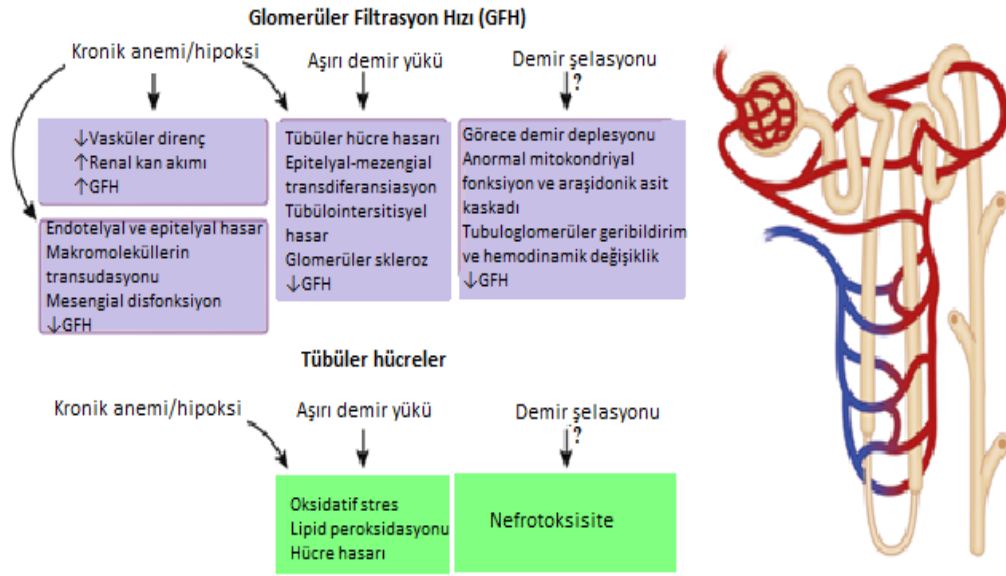
2.5.4.7.Enfeksiyonlar

Talasemili çocuklarda en ciddi enfeksiyonlar pnömoni, perikardit, streptokok enfeksiyon sekeli, menenjit, peritonit ve osteomyelittir. Splenektomi yapılan hastalarda streptokokus pnömoni, hemofilus influenza ve neisseria menenjit gibi patojenlere bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. Koruyucu penisilin ve aşılama pnömokok, meningokok ve Haemophilus influenzae görülme sıklığını azaltmıştır. Talasemik hastalarda Yersinia spp. ile oluşan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Kan transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS (Acquired İmmune Deficiency Syndrome) başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir. Sıtmaya karşı talaseminin koruyucu etkisi istatikseldir; talaseminin hiçbir şekli enfeksiyona karşı tam olarak korumaz. Endemik bölgelerdeki kan vericilerinde kronik sıtma sıklığının yüksek olması kaçınılmazdır. Endemik bölgede yaşayan talasemik hastalarda sıtma belirtileri olduğu zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması yararlıdır (67).

2.5.4.8.Renal Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında 1975'ten itibaren, artmış böbrek kan akımı, idrar konsantrasyon defekti ve renal tübüler asidoz gibi böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri bildirilmiştir. 613 hastanın dahil edildiği, transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında komplikasyon sıklığını araştıran bir çalışmada renal komplikasyonlar hastaların %1.8 inde saptanmıştır (68).

Çoğunlukla pediatrik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalar, TM hastalarında hafif tubüler disfonksiyon ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) anormalliklerinin nadir olmadığını göstermektedir. Bu anormalliklerde anemi ve aşırı demir yükü, patogeneizde önemli yer tutmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Beta talasemili hastalarda renal hastalık mekanizmaları (69)

Türkiye’de yapılan bir çalışmada TI ve TM’li hastalar arasında tübüler ve glomerüler fonksiyonel parametrelerin benzer bozulma gösterdiği ve hastalığın bu formlarındaki bozulmanın Talasemi minör ve sağlıklı bireylerden daha derin olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular beta talasemi hastalarında gelişen tübüler ve glomerül disfonksiyonun aneminin şiddetine, kan nakli sıklığına ve demir yüküne bağlı olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (70).

2.5.5. KİT Akut Komplikasyon

2.5.5.1.Graft versus host disease (GVHD)

Kök hücre transplantasyonundan sonra erken (akut) ve/veya geç (kronik) dönemde ortaya çıkabilir. Akut GVHD, HLA uyumlu 27 çoğunlukla birinci derece kardeşten yapılan transplantasyonların %50-60’ında, HLA uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan transplantasyonların %70-80’inde görülür. En hafif formu ciltte kızarıklık ve döküntüdür (71). Hastalık ilerledikçe ciltte şiddetli kızarıklık, soyulma veya bül oluşumu, şiddetli ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma ve belirgin sarılık (hiperbilirubinemi) ile giden karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. GVHD gelişen hastalarda ölüm oranı

yaklaşık % 20 civarında olmakla birlikte evre 3 ve 4 gibi ileri klinik evrelerde bu oran %80-90'ı bulur (72).

2.5.5.2.Engraftman sendromu

Transplantasyon sonrası birinci ayda başlıca bağışıklık kusuru deri ve mukozaların hasar görmesi ve fagositozun bozulmasıdır. Mukozal bariyerin düzelmesi genellikle nötropeninin düzelmesine paralel seyreder. Bu dönemde transplant hastalarının hemen hepsinde santral venöz kateter bulunması deriye kolonize olmuş organizmalar (koagülaz-negatif Staphylococci, Staphylococcus aureus, Candida türleri ve Entereococci) için giriş kapısı oluşturur (73).

2.5.5.3.Nörolojik komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası nörolojik komplikasyonlar genellikle altta yatan hastalık, hazırlama rejimi, immünosüpresif ajanlar ya da uzun süreli immünosüpresyon nedeniyle ortaya çıkabilir (74). Nöbetler ve ensefalopati tabloları santral sinir sistemi toksisitesini yansıtmaktadır (75)

2.5.5.4.Pulmoner komplikasyonlar

Kemik iliği transplantasyonu sonrası pulmoner komplikasyonlar sık olup önemli ölçüde morbite ve mortalite sebebidir (74). Akciğer komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan faktörler arasında akciğer hastalık öyküsü, tanı ve transplantasyon arasındaki süre, ileri yaş ve transplant öncesi kötü performans durumu, altta yatan malignite, hazırlama rejimi, GVHD gelişmesi, transplantasyon sonrası metotreksat kullanımı sayılabilir (76). Hematopoietik kök hücre transplantasyonunun enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları: akciğer ödemi, idiyopatik pnömoni sendromu, difüz alveoler hemoraji, mediastinal amfizem, solunum fonksiyon testlerinde bozulmalar, bronşiyolitis obliterans ve obstrüktif hava yolu hastalığı gelişebilir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonunun enfeksiyöz akciğer komplikasyonları, hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda uygulamanın evresine, sonuçta bağışıklık baskılanmasının türü ve yoğunluğuna göre değişebilmektedir (77).

2.5.5.5.Kardiyolojik komplikasyonlar

Kardiyak toksisiteler ilaçların kullanımını sınırlar ve kronik uygulamalarda kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği görülebilmektedir. Antrasiklinlerin kardiyak toksisitesi erişkin hematolojik malignitelerin tedavisinde oldukça etkili olarak kullanılmaktadır (77). Hazırlama rejiminde yüksek doz siklofosfamid kullanımının hemorajik kardiyomyopati oluşumunda etkisi olduğu düşünülmektedir (74). Siklofosfamide bağlı gelişebilen kardiyak toksisite doza bağımlı ve genellikle akut olarak ortaya çıkmaktadır. Siklofosfamide bağlı klinik bulgular konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, EKG voltaj kaybı ve kardiyomegalidir (78). Perikardiyal efüzyon nadir gözlenir.

2.5.5.6.Renal komplikasyonlar

Renal yetmezlik, transplantasyondan sonra komplikasyonları önleyici tedavilerden kaynaklanabilir. Renal yetmezlik, allojenik transplant hastalarında sık gelişir. Böbrekler metabolik atıkların ve vücut fonksiyonlarını etkileyen maddelerin atıldığı (kimyasal maddeler (sitotoksik ajanlar), ilaçlar, üre, kreatinin, ürik asit, bilirubin) organlardır. İlaçların metabolitleri de böbrekleri duyarlı hale getirebilmektedir (77). Nefrotoksik ajanlar (melfalan, karboplatin, metotreksat, siklosporin, asiklovir, aminoglikozid) renal sendrom ortaya çıkarabilir (76).

2.5.6. Kronik Komplikasyonlar

2.5.6.1.Kronik GVHD

Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası en sık görülen komplikasyondur (79). Kronik GVHD genellikle KİT'den 3 ay sonra oluşmakta ve KİT sonrası uzun dönem sorunları ile yaşam kalitesini belirleyen bir etken olarak ortaya çıkmaktadır (80). Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası kronik GVHD gelişme sıklığı %<50-60 oranında görülmektedir (74). Cilt ve gastrointestinal belirtiler akut GVHD'e benzer. Vücutta lokalize ya da yaygın belirtiler vermektedir (79). Hastalarda sıklıkla likenoid döküntü şeklinde pembe gümüş renginde, parlak, deriden kabarık cilt

lezyonları görülür. Göz ve ağız kuruluğu da sıktır (72, 74). Kronik GVHD'e tırnaklarda kırılma, alopesi, vajinal kuruluk ve atrofi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, ağır trombositopeni, tekrarlayıcı enfeksiyonlar ve sinüzit eşlik etmektedir (79).

2.5.6.2.Enfeksiyonlar

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası geç dönemde gelişen enfeksiyonlar bakteri, virüs, mantar ve diğer organizmalardan kaynaklı enfeksiyonlardır. Özellikle immün baskılanmanın devam ettiği, kronik GVHD bulunan, HLA doku uyumsuzluğu olan veya kordon kanı transplantasyonu, T ve B hücre depresyonu, CD34+ seleksiyonu yapılan hastalarda bu mikroorganizmalar geç dönem enfeksiyonlarının risk faktörleridir (81).

Bu dönemde enfeksiyon riski otolog transplant alıcılarında allojenik transplant alıcılarına göre daha düşüktür (82). Akraba olmayan ve verici uyumsuzluğu olan allojenik transplantasyonlarda enfeksiyon riski, kardeşten uyumlu transplantasyon yapılan allojenik transplantasyonlara göre daha yüksektir (74). Kronik GVHD gelişmiş hastalarda hücrel ve humoral bağışıklık kusuru ve retiküloendotelyal sistem kusuru belirgindir (83). Viral enfeksiyonlar; Herpes simpleks virüs tip 6, non-herpes virüs, CMV, Varicella zoster virüs (VZV), Epstein-Bar virüs (EBV)'ye bağlı transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık, toplumda edinilmiş solunum yolu virüsleri ve kapsüllü bakterilerdir (H.influenza ve S.pneumonia) (84). VZV GVHD'den bağımsız olarak hastaların %40-50'sinde görülebilmektedir (74). Bakteriyel enfeksiyonların en önemli risk faktörleri nötropeni, mukozit ve cilt hasarı, GVHD'ye bağlı gelişen problemler ve santral venöz kateterlerdir. Fungal enfeksiyonların prevalansı sık, mortalite riski %50'ye yakındır (73). CMV için serolojik durum, ileri yaş (>20 yaş), GVHD gelişmiş olması, KİT sonrası lenfoid sistemin yeniden yapılanamaması CMV riskini artırır.

2.5.6.3.Göz komplikasyonları

Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen geç dönem göz komplikasyonları keratokonjunktivitis sika (kuruluk) sendromu, katarakt ve iskemik mikrovasküler retinopatidir. Kuru göz durumu radyasyon sonucu azalan gözyaşı oluşumu veya kronik GVHD'e bağlı gelişebilecek "Sikka Sendromu" nedeniyle de olabilir. Sikka Sendromu sonucunda kurulukla birlikte lakrimal kanal zarar görmektedir (85). Oküler GVHD %40-60 oranında izlenmektedir (81). Katarakt uzun süreli kortikosteroid tedavisi, kraniyal radyasyon ve yüksek doz kemoterapi gibi faktörlere bağlıdır, genellikle bir iki yıl içerisinde ortaya çıkar (80).

2.5.6.4.Renal komplikasyonlar

Böbrekler birçok kemoterapi ilacının atıldığı organlardır. İlaçların metabolitleri de böbrekleri duyarlı hale getirebilmektedir. Glomerül, tubül ve vasküler yapılar sonucu semptomatik olmayan kreatinin yüksekliğinden, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir (75). Kemik iliği transplantasyonu öncesi, hazırlama rejimi ve transplantasyon sonrası nefrotoksik ilaç kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenidir. Bu etkilenmeler transplantasyon sonrası kronik böbrek yetmezliğine neden olur (81).

2.5.6.5.Pulmoner komplikasyonlar

Kemik iliği transplantasyonu sonrası hastalarda pulmoner komplikasyonların gelişiminde rol oynayan faktörler arasında transplant öncesi geçirilen akciğer hastalığının varlığı, hazırlık rejimi, torakal ışınlama, GVHD ve akciğer enfeksiyonları yer almaktadır. Pulmoner komplikasyonlarda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ayrımı yapmak güçtür (81). İdiyopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sino-pulmoner enfeksiyonlar bilinen geç dönem pulmoner komplikasyonlardır (86).

2.5.6.6.Endokrinolojik komplikasyonlar

Kemik iliği transplantasyonu sonrası uzun dönem transplantasyon hastalarında gonadal, tiroid ve adrenal fonksiyon bozukluğu gelişme riski

artmaktadır (81). Endokrinolojik komplikasyonlar öncelikle radyasyon, kemoterapötik ajanlar (busulfan), kronik GVHD ve steroid kullanımı ile ilişkilendirilebilir (87). Erişkin erkeklerde en belirgin olarak spermatogenez etkilenmektedir. Kadınlarda siklofosfamid ve sitarabin içeren rejimlerle daha yaygın folliküler hasarlanma izlenmektedir. Alkilleyici ilaçlarla (melfalan, siklofosfamid...) amenore ortaya çıkmaktadır. Mekloreタミン, siklofosfamid ve Hodgkin tedavisinde kombinasyonda kullanılan ilaçlar değişik düzeylerde infertiliteye neden olmaktadır (75).

2.5.6.7.Ortopedik komplikasyonlar

Kemik ve eklemlerin geç komplikasyonları arasında yer alan avasküler kemik nekrozu (AVN), non-travmatik iskemik kemik nekrozudur (74). Avasküler kemik nekrozu için en kuvvetli risk faktörü steroid kullanımı (total doz ve süre) olup ikinci sırada TBI gelmektedir.

Kemik ve eklemlerin geç komplikasyonları arasında yer alan osteoporoz KİT'nin geç yan etkilerindendir (74, 78). KİT, TBI, kemoterapi ve hipogonadizm toksik etkileri ile birlikte kemik kaybı ve osteoporozu tetikler. Transplantasyon sonrası steroid kullanım gün sayısı ve kümülatif doz, siklosporin kullanılan gün sayısı ile kemik dansite kaybı arasında belirgin ilişki belirlenmiştir (78).

2.5.6.8.Sekonder malign hastalıklar

Sekonder malign hastalıklar hematopoietik kök hücre transplantasyonunun en ağır komplikasyonudur (81). Allojenik KİT alıcılarında ikincil solid tümör gelişme riski normal popülasyona göre 2-3 kat fazla olduğu saptanmıştır (86). Allojenik KİT sonrası 4 tip malign komplikasyon gelişebilmektedir: primer hastalığın geç nüksü, sekonder lösemi, lenfoma, posttransplant lenfoproliferatif bozukluk ve sekonder solid tümörler (78). Otolog KİT sonrasında ise miyelodisplastik sendrom/Akut Myeloid Lösemi, lenfoproliferatif hastalıklar ve solid tümörler daha fazla ortaya çıkar. Radyoterapi, immünsüpresyonun süresi/yoğunluğu, TBI ve kronik GVHD sekonder malignite riskini artırır (88).

2.5.7. Beta Talasemi Major Takip

Talasemi major'lu kişilerde, transfüzyon terapisinin ve şelasyon tedavisinin etkinliğinin ve yan etkilerinin izlemi aşağıdakileri içerir:

- ✓ Etkilenen bireye ve hastalığa aşına bir doktor tarafından her ay fizik muayene;
- ✓ Her 2 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi (alanin transaminazın serum konsantrasyonu);
- ✓ Her 3 ayda bir serum ferritin konsantrasyonunun belirlenmesi;
- ✓ Her 6 ayda bir büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi (pediyatrik hastalar için);
- ✓ Yıllık değerlendirmeler
 - Oftalmolojik ve odyolojik muayene;
 - Tiroid, endokrin pankreas, paratiroid, adrenal ve hipofiz fonksiyonlarının tam kardiyak değerlendirmesi ve değerlendirilmesi (genellikle 10 yıl sonra);
 - Karaciğer ultrason değerlendirmesi, hepatokarsinomanın erken tespiti için hepatit C ve demir yüklemesi bulunan erişkinlerde serum alfa-fetoprotein konsantrasyonunun belirlenmesi;
 - Yetişkinlerde osteoporozu değerlendirmek için kemik yoğunluğu ölçümü.
 - Karaciğer ve kalp demirin MR ile değerlendirilmesi genel olarak 10 yaşından sonra önerilmeli ve aşırı demir yüklemesi, transfüzyon ve şelasyon rejimlerinin şiddetine göre tekrarlanmalıdır.

2.5.8. Önleme Ve Prenatal Tanı

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan TM'nin eradikasyonunda dünyaca önerilen en yaygın yöntem taşıyıcıların evlenmesinin önüne geçilmesi ve prenatal tanıdır. Hemoglobino patili çocuk doğumları, her iki eşin de taşıyıcı olduğu ailelerin saptanması ve annelerin gebeliğin erken evrelerinde prenatal tanı için belirli merkezler başvurmaları ile sağlanabilir. Bu nedenle hemoglobino pati insidansının yüksek olduğu bölgelerde evlenecek çiftlerden en az biri talasemi ve orak hücreli anemi için taranmalıdır. Çiftlerden biri taşıyıcı ise diğeri de taranmalıdır (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji polikliniklerine 1991-2019 tarihleri arasında TM tanısı alan veya başka merkezlerde tanı alıp tedavi ve takibi hastanemizde yapılan 190 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Son 1 yıl içinde gelmeyen 88 hasta takipden çıkmış olarak kaydedildi ve çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 102 hasta dosyalarından hastanın kimlik bilgileri, takip süreleri, mutasyon tipi, KİT ile ilgili bilgi notunun varlığı, KİT yapıldığı tarih, hastanın ilk görüldüğü tarihten KİT yapılan tarihe kadar geçen süre, verici ile akrabalık ilişkileri, şelatörler ve şelatör tedavisine uyumları, anne baba akrabalık ilişkileri, tanı anında ferritin düzeyler, tanı anında hb değerleri, kit önerisi yapıldığında ferritin değerleri, KİT sonrası komplikasyon varlığı, akut ve kronik komplikasyonlar, sağ kalımları kayıt altına alındı.

KİT ile ilgili bilgi verilip, HLA doku çalışması yapılan ve KİT' e yönlendirilip KİT yapılan 38 vaka hasta grubunu, KİT yapılmayan 36 vaka kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunun, akut ve kronik komplikasyonları ve sağ kalımı karşılaştırıldı. Akut komplikasyon olarak hemorajik sistit, engraftman sendromu, böbrek yetmezliği, venookluziv hastalık, akut GVHD; kronik komplikasyon olarak kronik GVHD, infeksiyon varlığı araştırıldı. Akut ve kronik komplikasyonlar sağ kalım analizinde olay olarak tanımlandı. KİT yapılan hastalarda vericilerin akrabalık derecesine göre akut ve kronik komplikasyonlar ayrıca karşılaştırıldı.

Bu çalışma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar sayısı:2018/11/50)

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY istatistik paket programı kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. Komplikasyon riski Odds oranı ile belirlendi. Numeric değişkenlerin dağılımları Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi, dağılımları normal olanların ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Student *t* testi ile dağılımı normal olmayanların ortanca (değer aralığı) Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin hesaplanmasında Pearson bağıntı analizi, sağ kalım analizleri Kaplan-Meier ile, aralarındaki fark Log-rank analizi ile mukayese edildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Dosyası taranan 102 hastanın 74 tanesinde KİT ile ilgili not saptandı. Dosyasına not konan hastaların ortanca yaşı ve değer aralığı 9 (1 – 25) yıl, ortanca takip süresi 42.9 ay (1 - 285) idi.

Tablo 11. KİT yapılan ve yapılmayan hastaların hemogloblin ve ferritin sonuçları

	KİT yapılma durumu		
	Evet	Hayır	p
Hb (ortalama $\pm$ SD)	8.3 $\pm$ 0.67	8.3 $\pm$ 0.68	0.768
Ferritin *(değer aralığı) ng/mL	1751 (350-4000)	1300 (396-4000)	0.149

*ortanca

Olguların mutasyon tipi incelendiğinde 48 hastada (%25) heterozigot, 79 hastada (%41) homozigot mutasyon saptanmış olup, 63 hastada ise (%34) mutasyon bilgisine

ulaşılamadı. KİT yapılan ve yapılmayan hastaların ortalama hb değeri 8.3 ± 0.67 gr/L ve 8.3 ± 0.68 gr/L idi. KİT planlaması öncesi bakılan ortalama ferritin düzeyi 1751 ng/mL (350 – 4000), yapılmayanların ortalama ferritin değeri ise 1300 ng/mL (396 - 4000) olarak saptandı, tanı esnasında ferritin değeri ortalama 1337 ng/mL (değer aralığı 66 - 4081 ng/mL) (Tablo 13).

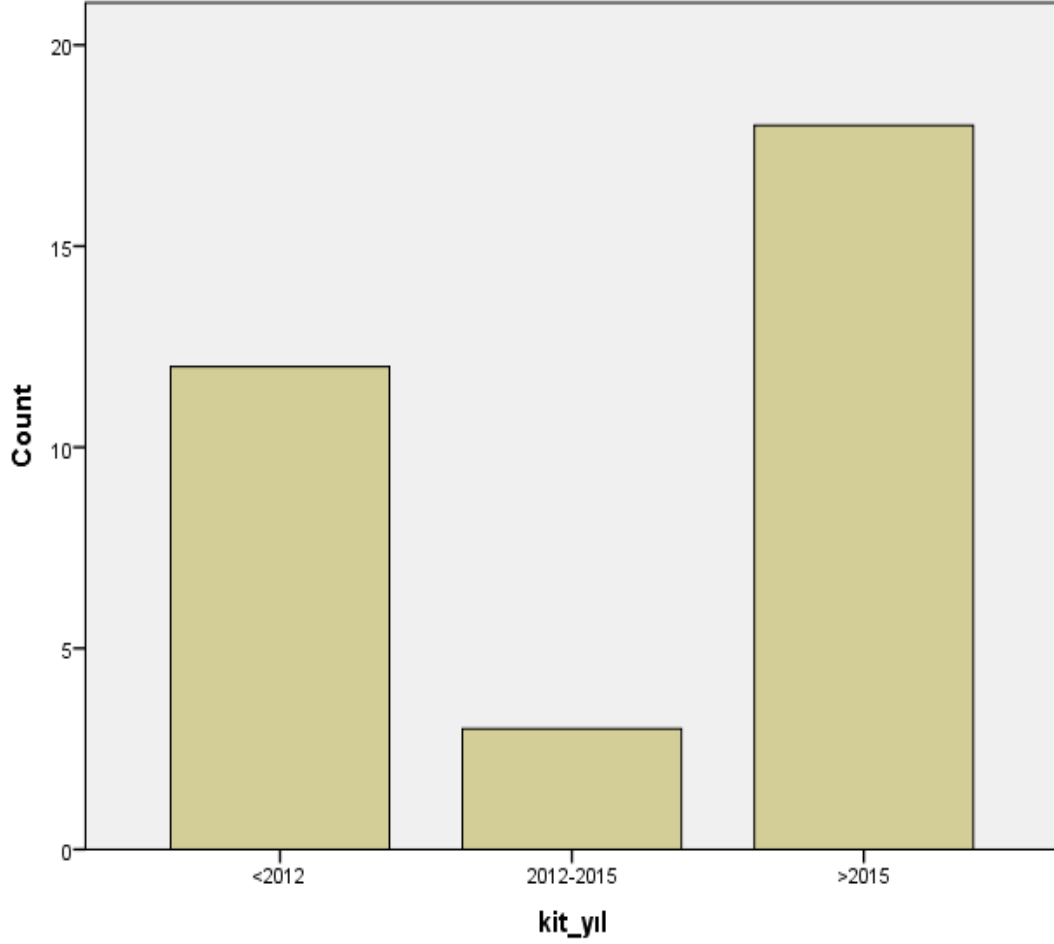
Tablo 12. Dosyasında KİT ile ilgili not konan TM’lü hastaların demografik verileri, komplikasyon ve sağ kalım durumları

		KİT		p
		Evet n(%)	Hayır n(%)	
Cinsiyet	Kız	19 (50)	18 (50)	1.000
	Erkek	19 (50)	18 (50)	
Yaş (yıl)*		6.5 (0.2 – 16.5)	14 (0.4 - 30)	0.067
Takip süresi (ay)*		108 (9 - 196)	126 (38 - 285)	
Mutasyon tipi	Heterozigot	10	12	
	Homozigot	13	15	
Komplikasyon	Akut	9 (43)		
	Kronik	7 (35)	2	
	Ölüm	1	0	
Takip	Takipli	9	20	
	Takip yok	28	16	

*ortalama (değer aralığı).

Dosyasında KİT ile ilgili bilgi notu olan hastalardan, KİT yapılanlar 19 (%50), 19 (%50) erkek; yapılmayanlarda 18 (%50) kız, 18 (%50) erkek şeklindeydi. KİT yapılma ortalama yaşı 6.5 (0.2 – 16.5), yapılmayanlarda 14 (0.4 – 30) olarak bulundu. Dosyalarında bilgi notu olanlar incelendiğinde KİT yapılanlarda mutasyon tipi 10 heterozigot, 13 homozigot; yapılmayanlarda 12 heterozigot, 15 homozigot olduğu,

KİT sonrası 9 hastada akut komplikasyon gelişirken 7 hastada kronik komplikasyon geliştiği görüldü (Tablo 11). KİT'e giden hastaların polikliniğimize ilk müracatından KİT yapılana kadar geçen süre ortalama 73 (2 - 198) aydı.



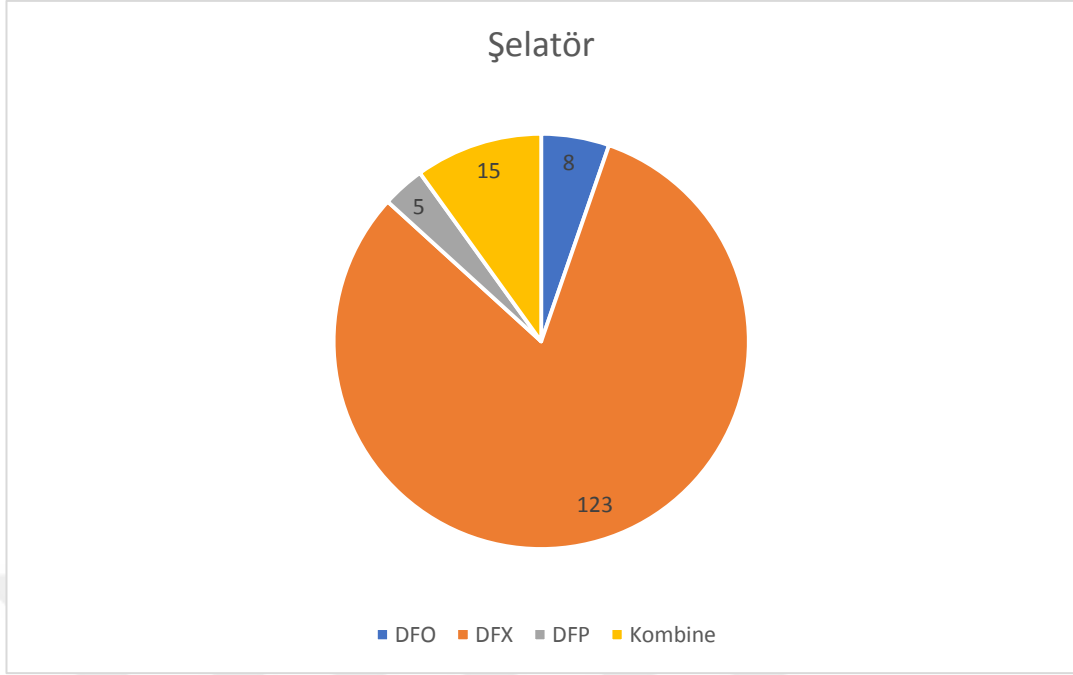
Şekil 7. Yıllara göre KİT sayıları

Yıllara göre KİT yapılma oranlarında baktığımızda 2015 sonrası ciddi oranda artmış olduğu görüldü (Şekil 7), bunların dağılımı incelendiğinde yaklaşık %50 si 2015'den sonra, büyük ekseriyeti 2017 yılında yapıldığı saptandı.

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen olguların KİT bilgilerinin incelenmesi

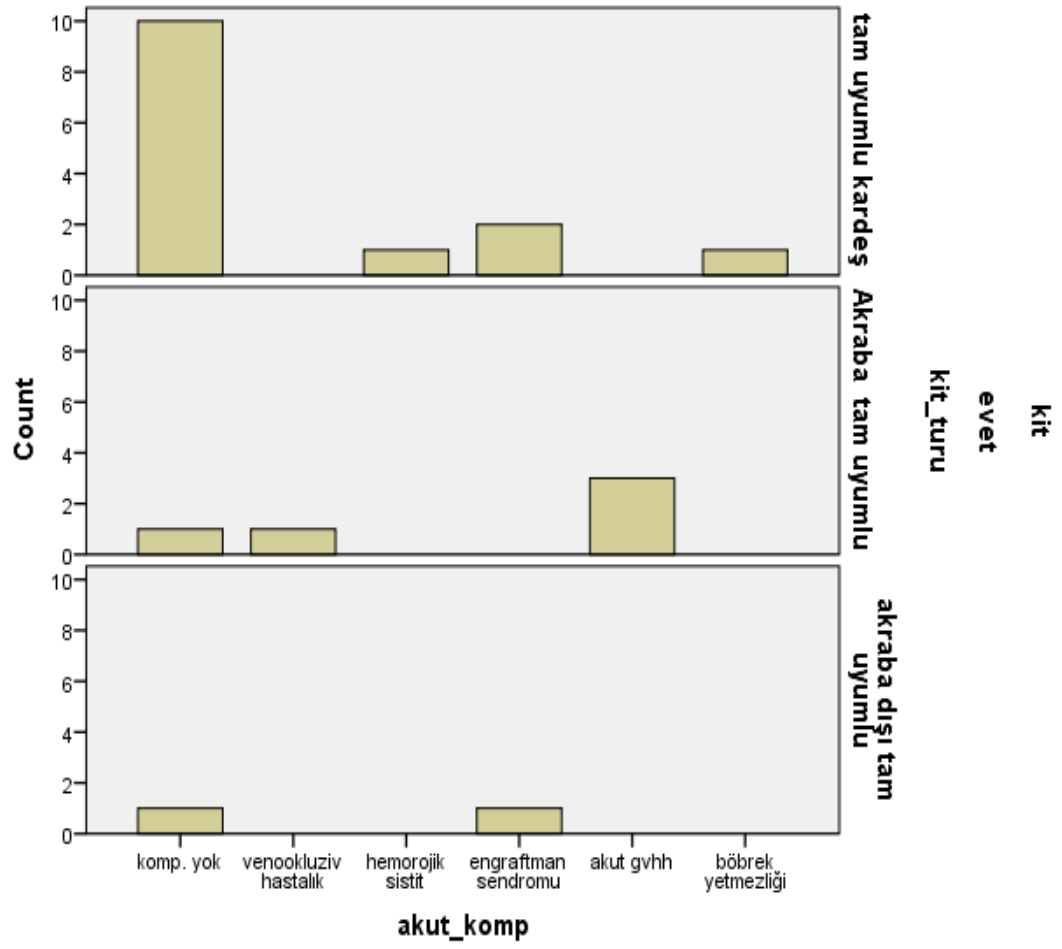
	Hastaların KİT bilgileri	<i>n</i> (%)
KİT yapılan olgular	Tam uyumlu kardeş	24 (%63)
	Tam uyumlu akraba	8 (%21)
	Tam uyumlu akraba dışı	5 (%13)
	Verici bilgisi olmayan	1 (%3)
	Toplam	38 (%100)
KİT yapılmayan		36
KİT bilgisine ulaşamayan	Düzenli takip ve tx e gelen	28
	Düzenli takibe gelmeyen	88
Toplam		190

Düzenli şekilde poliklinik takibine gelen 102 hasta, bunlardan 28 tanesi düzenli es transfüzyonu yapılmakta, 88 hasta ise düzenli takibe gelmemektedir (Tablo 12). Bu 102 (%54) hastaya KİT ile ilgili bilgi verilmiş olup, bunlardan 38'ine (%37) KİT uygulanmış, bunların da 24'üne (%63) tam uyumlu kardeş, 8'ine (%21) tam uyumlu akraba, 5'ine (%13) tam uyumlu akraba dışı vericiden KİT yapıldığı saptandı, 1 (%3) hastanın ise verici bilgisine ulaşamadı; 36 hastamıza da uygun verici bulunamadı.

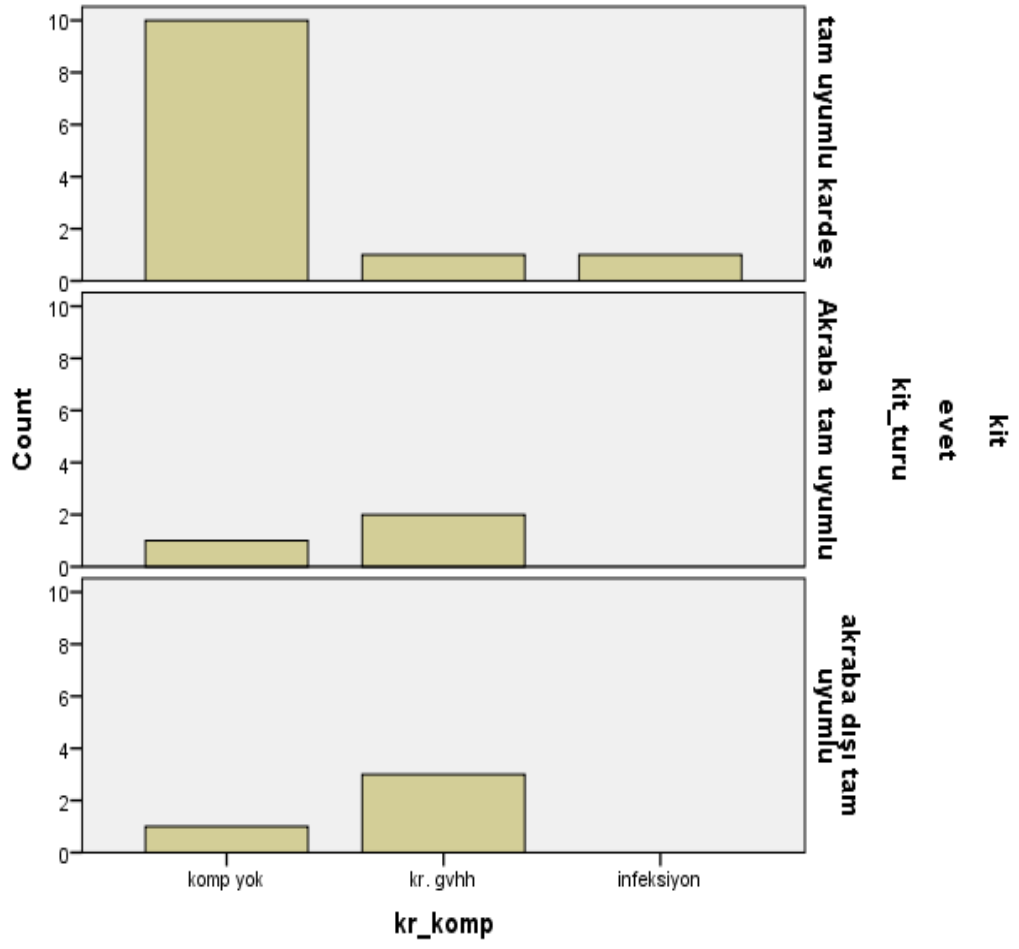


Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların şelatör tedavi dağılımı

Hastalarımızdan 8'i (%5) DFO, 123'ü (%82) DFX, 5'i DFP (%3), 15'i (%10) tanesi de kombine kullanmaktaydı (Tablo 14).



Şekil 9. KİT yapılanlar arasında tam uyumlu kardeş ve diğer vericilerde akut komplikasyon



Şekil 10. Kit yapılanlar arasında tam uyumlu kardeş ve diğer vericilerde kronik komplikasyon

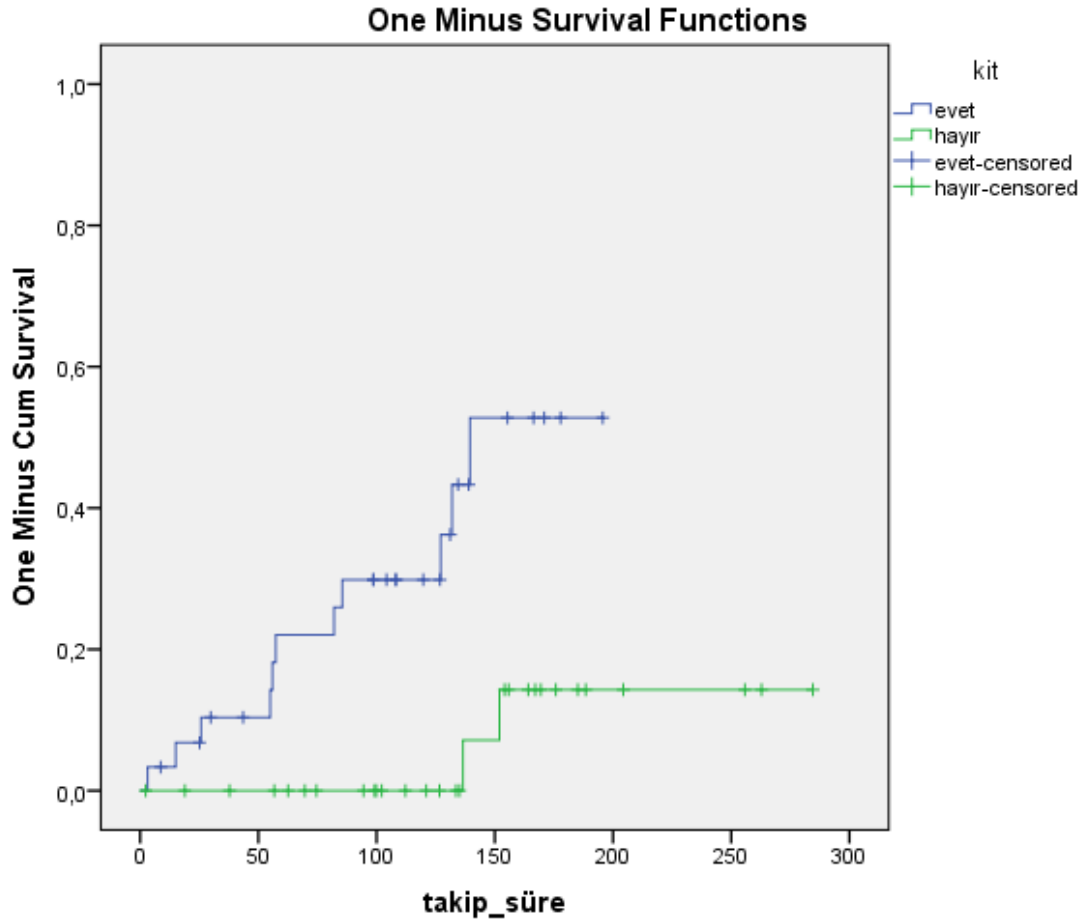
Tablo 14. KİT yapılan TM'lı hastaların akut ve kronik komplikasyon dağılımı

KİT türü	Komplikasyon	Sayı (%)
Akut komplikasyon		
Tam uyumlu kardeş	Komplikasyon yok	10 (%72)
	Hemorojik sistit	1 (%7)
	Engraftman send	2 (%14)
	Böbrek yetmezliği	1 (%7)
Akraba tam uyumlu	Komplikasyon yok	1 (%20)
	Venookluziv hastalık	1 (%20)
	Akut GVHD	3 (%60)
Akraba dışı tam uyumlu	Komplikasyon yok	1 (%50)
	Engraftman sendromu	1 (%50)
Kronik komplikasyon		
Tam uyumlu kardeş	Komplikasyon yok	10 (%84)
	Kronik GVHD	1 (%8)
	İnfeksiyon	1 (%8)
Akraba tam uyumlu	Komplikasyon yok	1 (%33)
	Kronik GVHD	2 (%67)
Akraba dışı tam uyumlu	Komplikasyon yok	1 (%25)
	Kronik GVHD	3 (%75)

Kemik iliği transplantasyon sonrası akut komplikasyonlar incelendiğinde, tam uyumlu kardeşten yapılanlardan 10'unda (%72) komplikasyon görülmedi, 1'inde (%7) hemorojik sistit, 2'sinde (%14) engraftman sendromu, 1'inde (%7) böbrek yetmezliği görüldü; akraba tam uyumlu vericiden yapılanlardan 1'inde (%20)

komplkasyon görölmedi, 1'inde (%20) venookluziv hastalık, 3'ünde (%60) akut GVHD göröldü; akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılanlardan ise 1'inde (%50) komplkasyon görölmedi, 1'inde (%50) ise engraftman sendromu göröldü. Kronik komplkasyonlara baktığımızda tam uyumlu kardeşten yapılanlardan 10'unda (%84) komplkasyon görölmedi, 1'inde (%8) kronik GVHD, 1'inde (%8) infeksiyon göröldü; akraba tam uyumlu vericilerden yapılanlardan 1'inde (%33) komplkasyon görölmedi, 2'sinde (%67) kronik GVHD göröldü; akraba dışı tam uyumlu yapılanlardan 1'inde (%25) komplkasyon görölmedi, 3'ünde (%75) kronik GVHD göröldü (Tablo 15).

Tam uyumlu kardeşten KİT yapılan 1 hastamızda akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve kaybedilmiştir.



şekil 11. KİT yapılan ve yapılmayanlarda kümölatif komplkasyon grafiği

Çalışmaya katılan KİT yapılan hastalarımız 24 ayın sonunda %53, KİT yapılmayan hastalarımız ise 18 ayın sonunda %15 oranında komplikasyon görüldüğü ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı ($p = 0.002$) (Şekil 10). Nakile gidenlerde komplikasyon gitmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.002$), ayrıca kardeş dışı nakillerde komplikasyon odds'u 6.7 (%95 güven aralığı 1.4 – 32) kat artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Talasemi majorlül hastalara 3-6. aydan itibaren düzenli eritrosit transfüzyonu yapıp ve 2 yaşından itibaren demir şelasyonu tedavisi verilmesi halihazırda standart tedavi şeklidir (19). Düzenli transfüzyonlar ile anemi semptomları gerilemekte, hayat kalitesi önemli düzeyde artmaktadır. Ancak verilen her ünite eritrosit ile yaklaşık 200 mg demir başta karaciğer ve kalp olmak üzere dokularda birikmekte, zaman ilerledikçe geri dönüşümsüz doku hasarına yol açmaktadır (19). Desferoksaminin 1970 li yıllarda hastaların hizmetine sunulması ile başlayıp 2006 da ağız yoluyla kullanılabilen deferasiroks ile vücutta biriken demir transfüzyonlara rağmen kontrol altında tutulabilmiş ve TM de hayat beklentisi 60 lı yıllara kadar yükselmiştir (1, 90). Bizim çalışmamız da bu bilgileri teyit etmektedir. Demir şelasyonu tedavisi ile plazma ve dokulardaki demir yükünün başarı ile azaltıldığı ve hastaların yaşam kalitelerinin arttığı bildirilmiştir (91, 92). Buna karşın demir şelasyonunda kullanılan ilaçların uzun süreli kullanımında ortaya çıkan özellikle ilacı uygun dozda kullanımı ile ilgili çeşitli zorluklar ortaya çıkarmaktadır (93). Bu durum özellikle adölesan çağında daha belirgin hale gelmektedir. Ancak hastaların bir kısmının immünize olması nedeniyle aşırı miktarda eritrosit almak zorunda kalması, yeterli dozda ve düzeyde şelasyon tedavisine rağmen demirin vücutta birikmesinin önüne geçilemediği durumlarda hayat beklentisinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (94). Bütün bu bahsedilen zorlukları aşmada KİT ve gen tedavisi günümüzde TM'lü hastalarda küratif tedaviler olarak kabul edilmektedir. Gen tedavisi dünyanın belli merkezlerinde çok sınırlı sayıda hastada uygulanabilmektedir. Bunun yanında KİT pek çok ülkede ve pek çok merkezde başarı ile uygulanabilmektedir (47).

Düzenli takip, tedaviye gelen 102 talasemi majorlü hastamızdan, KİT ve komplikasyonlarını incelediğimiz 38 hastayı, KİT yapılmayan 36 hasta ile karşılaştırdık. Çalışmaya dahil edilen olguların %59'u erkek, %41'i ise kız olup, literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer özellik göstermekteydi. Li ve ark.'ı çalışmalarında KİT sonraları takip sürelerini 44.7 ay olarak bulmuştur (95). Bizim çalışmamızda KİT sonrası takip süresi 30 ay olarak ve istatistik olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p = 0.001$). Bu farkın nedeni hastalarımızın KİT sonrası düzenli takiplerini KİT yapıldıkları merkezde sürdürmeleri nedeniyle olduğu düşünüldü.

Kemik iliği transplantasyonunda en başarılı sonuçlar tam uyumlu kardeşten 9 yaşından önce yapıldığında alınmaktadır. Yaş ilerledikçe kök hücre reddi dışında akut ve kronik komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortaliteler artmakta ve KİT başarısı düşmektedir (96). Yeşilipek ve ark.'ı Türkiye'de 2012 yılında tam uyumlu akraba vericilerden KİT yapılan TM hastalarının incelendiği çalışmasında 245 hasta taranmış ve ortalama KİT yapılma yaşını 6.6 (1 – 22) olarak bulmuştur (97). Li ve ark.'ı 2012 yılında akraba dışı tam uyumlu KİT yapılan 52 hasta ile kardeş tam uyumlu vericiden KİT yapılan 30 hastayı karşılaştırmış ortanca yaşı 6 (0.6-15) olarak bulmuştur (98). Bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.778$). Sun ve ark.'ı 2019 yılında kendi merkezlerinde akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılan KİT çalışmasında ortanca yaş 4 (2 – 11) olarak bulmuş ve bizim çalışmamızla istatistiki olarak anlamlı derecede fark bulundu (99) ($p=0.032$). Merkezimizde dünya ile aynı yaşlarda hastaların KİT'e yönlendirildiği, Sun ve ark.'ın yaptığı çalışmaya göre farklılık olmasının nedeni onların 2014 yılından sonraki vakaları kapsamasından dolayıdır.

Sun ve ark.'ı yaptıkları çalışmada mutasyon tipi olarak homozigot/heterozigot oranı %33 / %63 olarak bulmuştur (99). Bizim çalışmamızda homozigot %38, heterozigot ise %30 olarak bulundu.

Li ve ark.'ı 2012 yılında akraba dışı tam uyumlu KİT yapılan 52 hasta ile kardeş tam uyumlu vericiden KİT yapılan 30 hastayı karşılaştırdığı çalışmasında ortanca ferritin değeri 3252 ng/mL (233 - 8250) olarak bulmuştur (98). Merkezimizde daha düşük ferritin düzeyleri ile hastalar KİT'e yönlendirildiği anlaşılmaktadır. Sun ve ark.'ı

yaptıkları çalışmada ortalanca ferritin değeri 1829 ng/mL (409 - 4960) olarak bulunmuştur (99). Çalışmamızda ortalanca ferritin değeri, KİT yapılan hastalarda 1796 ng/mL (350 - 4000), KİT yapılmayanlarda ise 1300 ng/mL (396 - 4000) olarak saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Sun ve ark.'ın yaptığı çalışmaya göre merkezimizde benzer ferritin düzeylerinde hastalar KİT'e yönlendirilmekte olduğu görüldü ($p = 0.731$).

Kürekçi ve ark tarafından yapılan % 80'nin TM olduğu çok sayıda KİT merkezinden implantasyon öncesi genetik tanı ile doğan kardeşlerden yapılan KİT çalışmasında 52 hastanın 49 unda engraftman sendromu gelişmiş ancak kür sağlanmıştır (100). Yine Park ve ark.'ın yürüttüğü konjenital hemoglobinopatilerde allojenik KİT çalışmasında, 15 hastaya KİT yapılmış ve tüm hastalarda engraftman sendromu gelişmiştir (101). Bizim çalışmamızda KİT uygulanan 38 hastanın 2'sinde engraftman sendromu geliştiği görüldü. Engraftman sendromu oranlarındaki bu farklılığın, retrospektif taranan dosyalarda, hastaların takiplerinin KİT yapılan merkezlerde yapılmasından kaynaklandığı ve hastaların transplantasyon sonrası akıbetleri konusundaki kayıtlarına yeterli düzeyde ulaşamamızdan kaynaklandığı düşünüldü.

La Nasa G ve ark.'ı 1992-2001 yılları arasında İtalya'da toplanan akraba dışı tam uyumlu KİT yapılan 32 hasta incelemiş ve %41 oranında akut GVHD gelişmiştir (102). Locatelli ve ark.'ı 2016 yılında TM'de alternatif verici çalışmalarında buna atıfta bulunmuştur (103). Yine Li ve ark.'ı yaptıkları çalışmada akraba dışı tam uyumlu yapılan KİT vakalarında akut GVHD %9.6, kardeş tam uyumlu vericilerden yapılanlarda %3.6 oranında akut GVHD geliştiğini saptamıştır (98). John ve ark.'ın 2018 yılında Hindistan'da tek merkezli yaptıkları ve tam uyumuna bakılmaksızın kardeş verici ve akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılan KİT çalışmalarında 57 hasta incelenmiş ve tam uyumuna bakılmaksızın kardeş vericilerden KİT yapılan hastalarda %14 oranında akut GVHD, akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılanlarda ise %64 oranında akut GVHD saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda dosyalarında akut komplikasyon ile ilgili bilgiye ulaşabildiğimiz tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan 14 KİT hastasından hiç birinde akut GVHD saptandı. Akraba tam uyumlu vericilerden yapılan KİT hastalarında ise %60 oranında akut GVHD

saptanmış, akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılan 2 hastada da akut GVHD ile ilgili bilgi yoktu. Bu eksiklik retroseptif taranan dosyalarda, hastaların takiplerinin KİT yapılan merkezlerde yapılmasından kaynaklandığı ve hastaların transplantasyon sonrası akıbetleri konusundaki kayıtlarına yeterli düzeyde ulaşamamızdan kaynaklandığı düşünüldü.

Carreras ve ark.'ı KİT sonrası ABY görülme sıklığını %15-66 oranında, Mima ve ark.'ı ise 2019 yılında tek merkezli olarak KİT sonrası böbrek hasarlarını inceledikleri çalışmasında bu oranı %16 olarak bulmuştur (105, 106). Çalışmamızda KİT sonrası gelişen hemorojik sistit oranı %7 olarak saptanmış olup, literatürdeki verilerle uyumlu bulundu (101, 104, 105). Çalışmaya alınan KİT yapılan olguların 1'inde (%7) ABY geliştiği görüldü.

John ve ark.'ın tek merkezli olarak yaptıkları kardeş ve akraba dışı KİT çalışmasında veno-okluziv hastalık oranını kardeş verici olanlarda %14, akraba dışı %21 olarak saptamıştır ancak bu çalışmada kardeş olanlarda tam uyum durumu gözetilmemiştir (101, 104). Yine Li ve ark.'ı 2012 yılında yaptıkları çalışmada veno-okluziv hastalık akraba dışı tam uyumlu vericilerden yapılan KİT olgularında %4, kardeş tam uyum veya uyumsuz vericilerden yapılan KİT olgularında ise %11 olarak saptamıştır (98). Çalışmamızda 1 hastada (%3) venooklüziv hastalık gelişmiş olup, literatürdeki çalışmalara göre düşük bulunmuş bu da hasta dosyalarındaki noksan bilgiye ve takiplerini KİT merkezlerinde yapmalarına bağlandı.

Park ve ark.'ın konjenital hemoglobinopatilerde tam uyumlu kardeş ve akraba dışı ve kısmi uyumlu akraba vericiden allojenik KİT yaptıkları 22 hastanın 1'inde lenfoproliferatif hastalık, 5'inde CMV, 4'ünde EBV saptanmıştır (101). Çalışmamıza alınan hastalarımızda lenfoproliferatif hastalık ile EBV ve CMV gelişen hastaya rastlanmadı. Bu durum hastaların bize geç ve eksik bilgi ile tarafımıza gelmeleri aradaki farkı izah edebilir.

La Nasa G ve ark.'ı İtalya merkezli akraba dışı tam uyumlu vericilerilerden yapılan KİT çalışmasında %25 oranında kronik GVHD bulmuştur (102). John ve ark.'ın 57 hasta ile yaptığı çalışmada ise kronik GVHD tam uyumlu kardeşten yapılan KİT hastalarında %15 akraba dışı tam uyumlu hastalarda %53 olarak saptanmıştır (104). KİT yapılan olgularımızda kronik GVHD tam uyumlu kardeşten yapılan KİT hastalarında %8, akraba tam uyumlu olanlarda %67, akraba dışı tam uyumlu hastalarımızda ise %75 çıkmıştır. Enfeksiyon ise tam uyumlu kardeşten yapılan KİT hastalarında %8 oranında saptandı.

John ve ark.'ın yaptığı çalışmada 3 hasta sepsis nedeniyle, 2 hasta ise alveolar hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir (104). Çalışmamızda 1 hastada böbrek yetmezliği gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Çalışmamızda kaybedilen hasta oranının literatürden düşük olmasının, hastalarımızın dosya kayıtlarındaki noksanlık ve hastaların takibinin KİT yapılan merkezde yapılmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarımızda, yapılmayanlarla kıyaslandığında karşılaşılan komplikasyonlar anlamlı derecede arttığı görüldü ($p=0.002$).

Bu çalışmanın noksan yönleri geriye dönük dosya taraması şeklinde bir çalışma olması, dosyadaki notların eksik olması, KİT yapılanların epikrizlerindeki eksiklikler ve akut komplikasyonlarının detaylı verilmemiş olması, KİT'e giden hastaların tekrar takibe gelememesi şeklinde sıralanabilir. Bütün bu noksanlıklarına rağmen merkezimizde bu yönde yapılan ilk çalışma olma özelliğiyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Merkezimizde tedavi ve takip edilen hasta sahiplerinin yaklaşık üçte ikisine zamanında KİT ile ilgili bilginin verildiği ve dosyalarına bu konuda not konduğu, verici taramasının yapıldığı, bunların yaklaşık yarısında uygun vericinin bulunup

KİT'e yönlendirildiği, özellikle tam uyumlu kardeş dışı nakillerde komplikasyon ihtimalinin önemli düzeyde arttığı sonucuna varıldı.

Kaynakça

1. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation; 2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308075>
2. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331:574–8.
3. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet*. 2006;9:124–6.
4. Mastrangelo F, Lopez T, Rizzelli S, Manisco G, Corliano C, Alfonso L. Function of the kidney in adult patients with Cooley's disease. A preliminary report. *Nephron*.14:229–36.
5. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331:567–73.
6. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009;1015-1075.
7. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;1;5:11.
8. COOLEY TB LP. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc*. 1925;37:29–30.
9. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67:11-25.
10. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a011692.
11. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: Atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52:8539–55.
12. Berg JM (Jeremy M, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* [Internet]. New York N.Y: W.H. Freeman; 2012. 196 p. Available from: <http://www.worldcat.org/title/biochemistry/oclc/731385766>
13. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. Vol. 2, *Nature Reviews Genetics*. 2001. p. 245–55.
14. Campbell N, Reece J. *Genoms and Their Evolution*. In: *Biology*. 8th ed. San Francisco: Benjamin-Cummings; 2008.

15. Salomon-Andonie J, Miasnikova G, Sergueeva A, Polyakova LA, Niu X, Nekhai S, et al. Effect of congenital upregulation of hypoxia inducible factors on percentage of fetal hemoglobin in the blood. *Blood*. 2013;122:3088–9.
16. Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, editors. *Hematology : Basic Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 485–509.
17. Arcasoy A. CD. Dunyada ve Türkiye’de Talasemi ve hemoglobinopatiler. Arcasoy A, Canatan D, Kose M UM, editor. *Hemoglobinopati ve Talasemi.Onlem-Tanı-Tedavi*. Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık; 2002. s. 13-17
18. ÇÜRÜK MA, GENÇ A, HUSEYNOVA P, ZEREN F, AKSOY K. Çukurova’da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. *Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg*. 2007;3:17–23.
19. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG OS. Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan and Oski’s *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 1015–106.
20. Higgs DR. Alpha thalassemia: an overview, in: *Current Views on Thalassemia*. Publishers HA, editor. Switzerland; 1992. p. 31-40
21. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;26–34.
22. Altay C, Gürgey A. Beta-thalassemia intermedia in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;612:81–9.
23. Ayçiçek A, Koç A, Özdemir ZC, Bilinç H, Koçyiğit A, Dilmeç F. Beta-globin gene mutations in children with beta-thalassemia major from Şanlıurfa province, Turkey, 2011;28:264-8.
24. Moleküler T, Başak G. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi TEMEL MOLEKÜLER HEMATOLOJİ KURSU. [cited 2018 Jan 14]; Available from: <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>
25. Taher A, Isma’eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells, Mol Dis*. 2006;37:12–20
26. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for Diagnosis and Management of Beta-Thalassemia Intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Oct 23;31:583–96.
27. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet (London, England)*. 1973;1:882.
28. Olivieri NF. The β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341:99–109.
29. Orkin SH, Kazazian HH. The Mutation and Polymorphism of the Human beta-Globin Gene and its Surrounding DNA. *Annu Rev Genet*. 1984;18:131–71.
30. Andrews NC, Ullrich CK FM. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: SH Orkin, DG Nathan D, Ginsburg, AT Look, DE Fisher SL, editors. *Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1054–74.
31. Origa R. Beta-Thalassemia [Internet]. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Jan 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301599>

32. Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, Addis M, Scalas MT, Maccioni L, et al. Beta 0 thalassemia trait in Sardinia. *Hemoglobin*. 1979;3:33–46
33. Telen M, Kaufman R. The mature erythrocyte. In: Lee G, Paraskevas F, Foerster J, Lukens J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: William Wilkins; 1999. p. 207.
34. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *TTB Sürekli Tıp Eğitimi Derg.* 2004;13:58–9.
35. Aydınok Y, Üniversitesi E, Fakültesi T, Pediatrik İ, Bd H, Federasyonu T, et al. TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER TALASEMİDE DEMİR YÜKÜ VE ŞELASYON. [cited 2018 Jan 20]; Available from: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-17.pdf>
36. Aycicek A, Koç A, Abuhandan M Efficacy of deferasirox in children with β -thalassemia: Single-center 3 year experience 2014;56:530-33
37. Porter JB. Practical management of iron overload. Vol. 115, *British Journal of Haematology*. 2001. p. 239–52.
38. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88:489–96.
39. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: A systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells, Mol Dis*. 2011;47:166–75.
40. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360:516–20.
41. Sheth S. Iron chelation: An update. Vol. 21, *Current Opinion in Hematology*. 2014. p. 179–85.
42. Baum M. Renal Fanconi syndrome secondary to deferasirox: Where there is smoke there is fire. Vol. 32, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2010. p. 525–6.
43. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: Impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116:537–43.
44. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Talasemi-_26_04_2011%5B1%5D%5B1%5D.pdf
45. Cohen A, Markenson AL, Schwartz E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassemia major. *J Pediatr*. 1980;97:100–2.
46. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. [cited 2018 Jan 21]; Available from: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_PrimePagine.pdf
47. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. A new approach for bone marrow transplantation in class 3 thalassemic patients aged less than 17 years. *Blood*. 2004;104:1201–3.

48. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. p. 196–205.
49. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and Altered Iron Stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med*. 1981;304:158–60
50. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12:61–76.
51. Srivastava A, Shaji RV Cure for thalassemia major – from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy 2017;02:214-223.
52. Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, De Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe β -thalassemia. *Blood*. 2003;102:1529–30.
53. Sadelain M, Boulad F, Galanello R, Giardina P, Locatelli F, Maggio A, et al. Therapeutic Options for Patients with Severe β -Thalassemia: The Need for Globin Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2007;18:1–9.
54. Cunningham MJ, Macklin E a, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104:34–9.
55. Lambing A, Kachalsky E, Mueller ML. The dangers of iron overload: Bring in the Iron Police. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24:175–83.
56. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:227–31.
57. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Melevendi C, Piga A, et al. SURVIVAL AND CAUSES OF DEATH IN THALASSAEMIA MAJOR. *Lancet*. 1989;334:27–30.
58. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–9.
59. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: A large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013;163:520–7.
60. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: Demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med*. 1996;36:16–20.
61. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Vol. 118, *Blood*. 2011. p. 3479–88.
62. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:357–61.
63. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: A multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). In: *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2004. p. 249–55.
64. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int*. 1992;50:397–9.

65. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. Vol. 61, Clinical Radiology. 2006. p. 40–52.
66. JN L. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: (Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP GR, editor. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: William Wilkins; 1999. p. 1405–48.
67. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF WW. The thalassaemias. In: Weatherall DJ and Clegg JB (eds), editor. The Thalassaemia Syndromes. 4th ed. oxford: Blackwell Scientific; 2001. p. 287–356.
68. Yaghoobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. Complications of Transfusion-Dependent β -Thalassemia Patients in Sistan and Baluchistan, South-East of Iran. Int J Hematol stem cell Res. 2017;11:268–72.
69. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of Renal Disease in -Thalassemia. J Am Soc Nephrol. 2012 Aug 1;23:1299–302.
70. A. Eleftheriou. About thalassemia. In: Y CDA, editor. Talasemi Hakkında Herşey. Antalya: Retma Matbaa; 2005. p. 22–35.
71. Yeral M. Donör Aferez Ürünüdeki CD34+ Hücre Sayısı ve Lenfosit Alt Gruplarının Allojenik Periferik Kök Hücre Nakli Sonuçları Üzerindeki Etkisi. Başkent Üniversitesi. Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.
72. Erbey F. Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Malign ve Nonmalign Hastalığa Sahip Çocuklarda Transplant İlişkili Trombatik Mikroanjyopati. TC Çukurova Üniversitesi 129 Tıp Fakültesi. . Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Çocuk Onkoloji Bilim Dalı. Yandal Uzmanlık Tezi, Adana, 2008.
73. Özyürek E. Trombositopeni ve Enfeksiyon: Olgu Sunumu. 4. Pediatrik Hematoloji Sempozyumu. Eskişehir, 2014.
74. Karacan Y. Aksu S. Hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili komplikasyonlar ve yönetimi. Ed: Can G. Onkoloji Hemşireliği Kitabı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2014. s. 229-236.
75. Özkocaman V. Ekstramedüller Toksikite: Değerlendirme, derecelendirme, prognostik faktörler. Türk Hematoloji Derneği. Hematolojide Destek Tedavileri ve Enfeksiyonlar Kursu Kitabı. Erzurum, 2007. s. 22-32.
76. Sarıl İ, Altuntaş F. Kök hücre naklinde GVHH dışı erken dönem komplikasyonlar. Türk Hematoloji Derneği Dergisi. 2011. s. 95-115.
77. Özdemir KÖ. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Görülen Akciğer Komplikasyonları. Türk Hematoloji Derneği. Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu Kitabı. Ankara, Ziraat Gurup Matbaacılık, 2011. s. 167.
78. Arat M. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler. Türk Hematoloji Derneği Dergisi. 2011. s. 199-217.
79. Kapucu SS, Karaca Y. Kök hücre naklinde hasta değerlendirilmesi ve bakım. C.Ü. Hemşirelik Dergisi. 2008;12:52-7.
80. Akpek G. Kronik Graft Versus Host Hastalığı: Yeni tanımlama ve sınıflama kriterleri. Türk Hematoloji Derneği. 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Antalya, 2006. s. 54-58.

81. Karakükçü M. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya, 2014.
82. Beşışık BS. Kök Hücre Nakli ve Sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı. İstanbul Tıp Fakültesi Hasta Okulu Yayınları: XIX. İstanbul, 2005.
83. Özet A. Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Son Gelişmeler. GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı. Ankara, 2002.
84. Akan H. Kök hücre nakli sırasında önerilen infeksiyon profilaksileri. Türk Hematoloji Derneği Dergisi. 2011. s. 65-75.
85. Uz B, Göker H. Ablatif olmayan allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu: endikasyonları ve karşılaşılan sorunlar. Türk Hematoloji Derneği Dergisi. 2011. s. 154- 167.
86. Yeğin ZA. Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında uzun dönem komplikasyonların yönetiminde bütüncül yaklaşım ve destek tedavileri. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya, 2014.
87. Sung DA, Cahao NJ. Acute Graft Versus Host Disease: are we close to bringing the bench to the bedside?. Best Practice&Research Clinical Haematology. 2013;26:285- 92.
88. Karacan Y. Periferik Kök Hücre Nakli Olan Hastaların Anksiyete ve Depresyon Düzeyi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İç Hastalıkları Hemşireliği Programı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2006.
89. Özgür ÖZYÜNCÜ U, BEKSAÇ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ms. TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER TALASEMİ ve HEMOGLOBİNOPATİLERDE PRENATAL TANI. [cited 2018 Jan 22]; Available from: <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-9pdf.pdf>
90. Zamani R, Khazaei S, Rezaeian S. Survival analysis and its associated factors of beta thalassemia major in Hamadan province. Iran J Med Sci. 2015;40:233–239.
91. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011;118:884–893.
92. Tubman, V.N., Fung, E.B., Vogiatzi, M., Thompson, A.A., Rogers, Z.R., Neufeld, E.J., Kwiatkowski, J.L. & Thalassemia Clinical Research Network. (2015) Guidelines for the standard monitoring of patients with thalassemia: report of the thalassemia longitudinal cohort. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 37, e162–e169.
93. 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;89:1187–93.
94. Bayanzay K, Alzoebe L. Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. J Blood Med. 2016;7:159-69.
95. Li Xin-Yu, Sun Xin, Jing Chen, Qin Mao-Quan, Luan Zuo, Zhu Yi-Ping, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with beta-thalassemia major: multicenter experience in China World Journal of Pediatrics 2018; 14:92-99.

96. Strocchio L, Locatelli F Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia 2018;32:317-328.
97. Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Oniz H, Kansoy S, Tanyeli A, Anak S, Kurekci E, Hazar V. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: The experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Pediatric transplantation 2012;16:846-51.
98. Li C, Wu X, Feng X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2012;120:3875–3881.
99. Sun L, Wang N, Chen Y, Tang L, Xing C, Lu N, et al. Unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for patients with TM based on a novel conditioning regimen 2019;25:1592-1596.
100. Kürekçi E, Küpesiz A, Anak S, Öztürk G, Gürsel O, Aksoylar S, et al. Biology of blood and marrow transplantation 2017;23:790-794.
101. Park BK, Kim HS, Kim S, Lee JW, Park YS, Jang PS, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies with myeloablative conditioning and rabbit anti-thymocyte globulin Blood Research 2018;53:145-151.
102. La Nasa G, Giardini C, Argioli F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. Blood 2002;99:4350–4356.
103. Locatelli F, Merli P, Strocchio L transplantation for thalassemia major:alternative donors 2016;23:515-523.
104. John MJ, Mathew A, Philip CC, Singh S, Tanuja T, Kakkar N Unrelated and related donor transplantation for beta-thalassemia major: A single-center experience from India Pediatric Transplantation 2018;22:e13209.
105. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies s.387-391.
106. Mima A, Tansho K, Nagahara D, Tsubaki K Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation:a single-center retrospective study 2019;7:e6467.