

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**2. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**  
**Klinik Şefi: Uz. Dr. Gülten SOP**

**TALASEMİK HASTALARDA HEMATOLOJİK BELİRTEÇLERLE**  
**EKOKARDİYOĞRAFİK ve ELEKTROKARDİYOĞRAFİK**  
**BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Alper ALP**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Uz. Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU**

**İZMİR-2011**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                     | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                               | iv  |
| ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ .....                                 | vi  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                            | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                           | 2   |
| 2.1. Tarihçe .....                                                | 2   |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                                           | 2   |
| 2.3. Genetik .....                                                | 3   |
| 2.3.1.Türkiye’de Talasemi Genetiği .....                          | 5   |
| 2.4. Patofizyoloji .....                                          | 5   |
| 2.5. Tanı.....                                                    | 8   |
| 2.6. Klinik, Laboratuvar ve Komplikasyonlar.....                  | 12  |
| 2.7. Tedavi.....                                                  | 24  |
| 2.7.1. Transfüzyon.....                                           | 24  |
| 2.7.2. Splenektomi.....                                           | 24  |
| 2.7.3. Şelasyon .....                                             | 25  |
| 2.7.3.1. Desferrioksamin (DFO).....                               | 26  |
| 2.7.3.2. Deferipron (DFP) .....                                   | 27  |
| 2.7.3.3. Deferasirox (ICL670).....                                | 28  |
| 2.7.4. Transplantasyon .....                                      | 28  |
| 2.8. Ekokardiyografi .....                                        | 29  |
| 2.9. Ambulatuvar Kalp Ritim Kaydı ve Kalp Hızı Değişkenliği ..... | 31  |
| 3. MATERYAL VE METOD .....                                        | 33  |
| 4. BULGULAR .....                                                 | 36  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                 | 40  |
| 6. SONUÇ .....                                                    | 42  |
| 7. ÖZET .....                                                     | 43  |
| 8. İNGİLİZCE ÖZET .....                                           | 44  |
| 9. KAYNAKLAR .....                                                | 45  |

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile mesleki bakış açımızın gelişmesinde emeği geçen, kişiliğini, meslek etiğine olan tartışılmaz bağlılığını, mesleğine sevgisini, hastaya yaklaşımını örnek aldığım, asistanlığımın yaklaşık üç yılını beraber geçirdiğim değerli hocam Uzm Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU'na,*

*Uzmanlık eğitimimin son yıllarında kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum, gerek tez gerekse uzmanlık sınavına hazırlanmamızda büyük desteğini gördüğüm, şefkatini ve desteğini bizden esirgemeyen değerli hocam Uzm Dr. Gülten SOP'a,*

*Eğitimimde bana sağladığı faydalar, bilgisiyle ve klinik tecrübesiyle her zaman desteğini aldığım ve asistanlığımın ilk iki yılında beraber çalıştığım değerli hocam Uzm Dr. Bülent GÜRCAN'a,*

*Bilimsel çalışmalardaki yön göstericiliği, desteği nedeniyle kendisine minnettar olduğum, karakteri ve davranışlarıyla her zaman bana bir rol model olan sayın Uzm Dr. Öner Özdoğan'a,*

*Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarda bulunan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, T.C.S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Şükran Köse'ye, T.C.S.B. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü Klinik Şefi Sayın Dr. Baysal Karaca'ya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Levent Hürkan Can'a, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdullah Sayiner'e,*

*2. İç Hastalıkları Kliniği ve rotasyon yaptığım kliniklerdeki, acı, tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.*

*Saygılarımla*

*Dr. Alper Alp*

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- Hb : hemoglobin
- $\beta$  : beta
- DTI : Doppler tissue imaging
- PWD : pulsed wave Doppler
- TM : talasemi major
- Tİ : talasemi intermedia
- PH : pulmoner hipertansiyon
- EKG : elektrokardiyografi
- DFX : Deferasirox
- DFP : Deferipron
- DFO : Desferrioksamin
- SPAP : Systolic pulmonary arterial pressure
- BNP : brain natriüretik peptid
- mRNA : Messenger ribonükleik asit
- $\alpha$  : alfa
- OEV : ortalama eritrosit volümü
- OEH: : ortalama eritrosit hemoglobini
- OEHK: : ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
- KKH : kırmızı kan hücresi
- DNA : deoksiribonükleik asit
- TDBK : total demir bağlama kapasitesi
- PTH : parathormon
- CD : cluster of difference
- HLA : human leukocyt antigen
- Hb F : fetal hemoglobin
- IgG : immunglobulin G
- HPLC : high pressure liquid chromatography
- IVRT : İzovolumik gevseme süresi
- IVCT : izovolumik kontraksiyon zamanı
- SVKİ : sol ventrikül kitle indeksi
- KHD : kalp hızı değişkenliği
- IVUS : intravasküler ultrasonografi
- LVEF : sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

- ACTH : adrenokortikotropik hormon
- $\delta$  : delta
- $\gamma$  : gamma
- M-Mode : motion mode
- CWD : continous wave Doppler
- sICAM 1 : soluble intersellüler adhezyon molekülü 1
- NTBI : non transferin bound iron
- IRP : iron responsive protein
- sVCAM 1 : soluble vascular adhesion molecule 1
- ICL 670 : 4-(3,5-bis-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4) triazol-1-yl)-benzoic acid
- GDF 15 : growth differentiation factor 15
- HBV : Hepatit B virüsü
- ALT : alanin transferaz
- AST : aspartat transferaz
- Hb E : hemoglobin E
- Hb A : hemoglobin A
- Hb S : hemoglobin S
- HCV : Hepatit c virüsü
- AHKHT : allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu
- Hb C : hemoglobin C
- Poli A : polyadenylation A
- FSC : frameshift codon
- Ca : kalsiyum
- P : fosfor
- AAS: : atomik absorpsiyon spektrometri
- AES : atomik emisyon spektrometri
- HF : high frequency
- LF : low frequency
- MRG : manyetik rezonans görüntüleme
- ZnP : çinko protoporfirin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- HTLV: : Human T-cell Lymphotropic Virus
- LIC : liver iron concentration
- AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome
- IVS : intervening sequence

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil                                          | Sayfa No |
|------------------------------------------------|----------|
| Şekil 1: Hemoglobin molekülünün yapısı .....   | 4        |
| Şekil 2 : Hemoglobin tipleri.....              | 5        |
| Şekil 3: Hem molekülünün konfigürasyonu .....  | 6        |
| Şekil 4 : Doku Doppler görüntüleme örneği..... | 31       |

## TABLolar DİZİNİ

| Tablo                                                                                                                     | Sayfa No |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 1: Hemoglobinopati Tarama ve Tanı'da Laboratuvar Yöntemler .....                                                    | 11       |
| Tablo 2: Kardiyak T2* MRI sınıflama .....                                                                                 | 20       |
| Tablo 3: Takip parametreleri ve hedef değerler .....                                                                      | 28       |
| Tablo 4 : 24 saatlik Ambulatuvar EKG ölçüm parametreleri .....                                                            | 34       |
| Tablo 5: Talasemi tiplerinin dağılımı .....                                                                               | 36       |
| Tablo 6 : Talasemik hastalarda splenektomi sıklığı .....                                                                  | 37       |
| Tablo 7 : Talasemi major ve Talasemi İntermedia grupları arasındaki anlamlı farklılık oluşturan parametreler.....         | 38       |
| Tablo 8: Talasemik hastalarla kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan parametreler..... | 38       |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler, otozomal resesif geçişli, hemoglobinin yapısındaki globulin zincirlerinin bir veya daha fazlasının yapılamaması veya az yapılması ile karakterize herediter anemilerdir. Talasemiler dünyada en yaygın görülen tek gen bozukluklarıdır. Temel bozukluk globin zincirlerinin üretiminin olmaması veya eksik olmasıdır.

Değişik klinik ve biyokimyasal özellik gösteren çeşitli talasemi tiplerinde hemoglobinin (Hb) değişik polipeptid zincirlerinde (alfa, beta, gama, delta) yapım kusuru bulunur. En sık görülen genetik tip beta ( $\beta$ ) zincirinin yapımındaki bozukluk ile ilgilidir ve beta talasemi adını alır.(1) Patofizyolojinin temelinde, beta talasemide biriken alfa zincirlerinin eritrosit öncül hücrelerini ve eritrositleri hasara uğratması ve anemiye neden olması yatar.(2) Tekrarlayan transfüzyonlar, ekstrasvasküler hemoliz ve artmış intestinal demir emilimi sistemik birikime ve miyokarda hasara neden olmaktadır. Vücudumuzda aşırı demiri uzaklaştıracak bir düzenleyici mekanizma yoktur. Aşırı demir kalp, karaciğer ve endokrin organların parankimal hücrelerinde birikir.(3) Talasemi majörlü olgularda kardiyak komplikasyonlar en sık ölüm nedenidir.(4) Kalp yetmezliği ve ventriküler aritmiler en önemli ölüm nedenlerindendir. Ölümlerin %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanzasyona bağlıdır.(5,6)

Talasemi majorlu hastaların kalp fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilebilmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda M-mode, iki boyutlu(2 D:two dimensional) ve Doppler ekokardiyografi kullanılmıştır. Bu çalışmalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş, özellikle geç dönemlerde ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikül diyastolik doluş zamanında uzama saptanmıştır.(7,8) Doppler tissue imaging (DTI) yöntemi ise M-mode, 2-D ve transmitral PW Doppler ekokardiyografiden farklı olarak miyokarddan kaynaklanan çok yüksek amplitüdlü fakat düşük velositeli sinyalleri saptayan ve bizzat dokunun kendisinin görüntülenmesini sağlayan bir tekniktir. Biz bu çalışmamızda talasemi major ve talasemi intermedialı hastaların ekokardiyografik ve 24 saatlik Holter elektrokardiyografik incelemeleriyle eşzamanlı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

1889 yılında von Jaksch orijinal çalışmasında, anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımladı, bunun lösemi olmadığı tesbit edildi ve “von Jaksch anemisi” olarak tanımlandı. 1925 tarihinde Thomas B. Cooley (1871-1945) tarafından “Cooley Anemisi” olarak tanımlandı. 1932 de Whipple ve Bardford yayınlarında Talasemi terimini kullandılar. Eski Yunanca Thalassa: Deniz, anlamında olduğu için “Thalassanemeia: Deniz anemisi olarak tanımlandı. 1938 yılında Talaseminin Mendelian genetik geçişini tanımlandı. 1946 yılında İtalya’da talasemi dağılımının sıtma dağılımı ile aynı olduğunu yayınladı. 1950 yılında hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinler tanımlandı. 1960-1980 yılları arasında alfa, beta, gama ve delta globinlerin farklı genlerde olduğu yayınlandı. Talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptandı. 1960 yıllarında talasemide transfüzyon rejimleri yayınlandı ve aynı yıllarda “ Desferrioxamine” elde edildi, ilk kullanımı 1970 li yıllarda başladı. 1980 li yıllarda ilk transplantasyon gerçekleştirildi. 1990 lı yıllarda oral şelatör ve 2000 li yıllarda oral şelatör ICL670 gündeme geldi.(9)

### 2.2. Epidemiyoloji

Talasemi sendromları hemoglobin tetramerlerinin bir veya daha fazla globin zincirinin sentezindeki bozukluklarla karakterize kalıtsal anemilerdir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hemoglobinopatiler dünyada en yaygın bulunan tek gen hastalığıdır. Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu, Uzak Doğu’da göçler ile Avrupa ve Amerika’da da sıklık artmıştır.(10)

Dünya Sağlık Örgütü hemoglobin bozukluklarının dünya genelinde %5 sıklıkta olduğunu, Afrika’da HbS+HbC+beta talasemi olmak üzere %15, Uzak Doğu’da HbE+alfa talasemi olmak üzere %6.5, Orta Doğu’da HbS+beta talasemi olmak üzere %5.5, Batı Pasifik’te alfa talasemi+beta talasemi+HbE olmak üzere %3, Amerika’da HbS+beta talasemi olmak üzere %3 ve Avrupa’da beta-talasemi %1.5 sıklıkta olduğunu yayınlamıştır. Dünyada 269 milyon taşıyıcı olduğu saptanmıştır. Uzakdoğu’da 90 milyon, Afrika’da 88 milyon, Batı Pasifik’te 48 milyon, Orta Doğu’da 20 milyon, Amerika’da 15 milyon ve Avrupa’da 8 milyon taşıyıcı olduğunu saptanmıştır.

Beta talaseminin ülkelere göre dağılımına bakıldığında İtalya’da Po Delta’sında %7-19 arasında, Schiavina ve ark. Sicilya’da %3-9 sıklıkta, Cao ve ark. Sardinya’nın bazı bölgelerinde %30 sıklıkta bulmuştur. Yunanistan’da; Girit’de %4-9 sıklıkta, Rodos %25,

Kuzey Kıbrıs'ta %14, Malta'da %3.5 sıklıkta bulunmuştur. İspanya ve Portekiz'de %1-2 sıklıkta değişmektedir. Makedonya'da %1.6-5 sıklıkta, Bulgaristan'da %2 sıklıkta bulunmuştur. Ürdün'de %3.5, İsrail'de %10 sıklıkta bulunmuştur. İran ve Irak'da %4-5 sıklıkta, Azerbaycan'da %6, Özbekistan'da %3 sıklıktadır. Hindistan'ın bazı bölgelerinde %20 sıklığa kadar ulaşır. Uzak Doğu Asya'da yoğunluk olarak HbE bulunur. Tayland'da beta-talasemi %3 sıklıkta, HbE %13-17 sıklıkta, Vietnam'da beta talasemi %1.2 sıklıkta, HbE %25 sıklıkta, Çin'de ortalama %0.7-2.2 sıklıkta bulunmuştur. Malezya'da beta-talasemi %1-5, HbE %26-45 sıklıkta, Endonezya'da beta talasemi %4.5-7.8 sıklıkta bulunmuştur. Kuzey Afrika'da; Cezayir'de %3 sıklıkta, Mısır'da %2.6-4 sıklıkta bulunmuştur. Batı Afrika'da; Nijerya'da %2.6, Gana'da %4 sıklıkta bulunmuştur. Bu bölgelerde HbS sıklığı %10'lara ulaşmıştır. Amerika'nın yerli toplumunda hemoglobinopati görülmemiştir. Kuzey Amerika'da İtalya ve Yunanistan göçmenlerin yoğun olduğu yerlerde sorunlar oluşmuştur. Güney Amerika'da Venezuela %1.4, Bolivya'da %2 sıklıkta, Afrika kökenli Surinam'lılarda HbS sıklığı %10-20 sıklıkta bulunmuştur.

Özetle beta-talasemi; Afrika Siyahlarında %0.58, Kuzey Afrika ve Akdeniz bölgesinde %1.18, Orta Doğu'da %1.56, Uzak Doğu Asya'da %1.36, Amerika'da %0.2 ve Avrupa'da %0.18 sıklıkta bulunmuştur.(9)

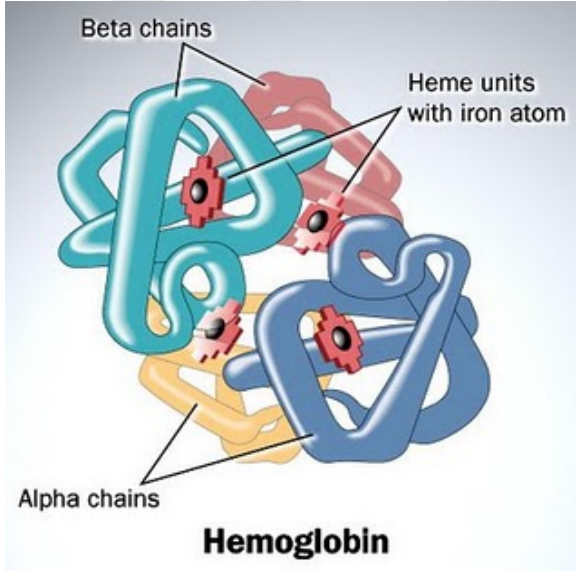
Türkiye'de Güney, Güney Doğu, Ege, Marmara Bölgeleri'nde sıklık diğer bölgelere göre fazladır. Sağlık Bakanlığının evlilik öncesi tarama çalışması verilerine göre 2008 yılında beta talasemi taşıyıcı sıklığı %4.6 bulunmuştur. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalığın sıklığı akraba evliliği ile artmaktadır. Bu nedenle bazı mutasyonlar belli bölgelerde sık görülmektedir.

Alfa-talasemi ise Akdeniz Bölgesi'nde %5-15 sıklıkta, Orta Doğu'da %60 sıklıkta, Afrika'da %5-40 sıklıkta, Hindistan'da %15-80 sıklıkta, Uzak Doğu'da %5-15 sıklıkta, Yeni Zelanda'da %5-80 sıklıkta bulunmuştur.(9)

### 2.3. Genetik

Tetramerik bir protein olan insan erişkin hemoglobini 64400 dalton ağırlığındadır ve dört globin zincirinden oluşur ( $\alpha_2\beta_2$ )(şekil 1). Hb, eritrositlerdeki oksijen taşıyıcısıdır. Molekülün her bir alt birimi, demir pigmenti içeren hemden meydana gelir(şekil 3).  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinin genetik kontrolü iki ayrı gen kümesi tarafından yapılır.  $\alpha$  gen kümesi 16.kromozom,  $\beta$  gen kümesi 11. kromozom üzerinde yer alır. Küçük ve yapısal olarak basit bir gen olan  $\beta$ -globin geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde (11p 15.5),  $\beta$ -globin gen kümesi içinde yer alır.  $\beta$ -talasemi moleküler düzeyde çok heterojendir.(11) Hastalığın en önemli nedenini,  $\alpha$ -talasemide görülen büyük delesyonlar değil, gen içindeki nokta

mutasyonları oluşturur. Mutasyonlar genellikle coğrafik ve etnik bir dağılım göstermektedir.(12)  $\beta$ -talasemiye yol açtığı bilinen mutasyonların sayısı 200'ü geçmiştir. Çoğu gen içi nokta mutasyonlardır. Bu geniş moleküler çeşitliliği biraz basite indirgeyen bir faktör, tüm 200 mutasyonun her toplumda görülmemesi ve mutasyonların etnik gruplara özgün olmasıdır. Genelde bir toplumda az sayıda mutasyon (6-8 mutasyon), o toplumdaki  $\beta$ -talasemi genlerinin %90-95'ini tanımlamaktadır.(11) Beta-talasemi riski taşıyan toplumlarda, aynı bölgede birçok mutasyonun birlikte bulunmasından dolayı  $\beta$ -talasemi hastalarının büyük kısmı iki değişik mutasyon taşırlar; bunlara iki eş mutasyon taşıyan "hakiki homozigot"lardan farklı olarak "çift heterozigot" adı verilir. Bazı mutasyonlar  $\beta$ -globin zincir sentezini tamamen ortadan kaldırır; bu tür iki mutasyon taşıyan bireylerin fenotipi  $\beta^0$ -talasemidir; diğer bir grup mutasyon ise %5-%30 civarında  $\beta$ -globin sentezine izin verir; bu hastaların fenotipi  $\beta^+$  talasemidir. Beta<sup>0</sup>-talasemide HbA sentezlenmez;  $\beta^+$  talasemide, HbA söz konusu mutasyonun izin verdiği oranda sentezlenir.



**Şekil 1 :** Hemoglobinin yapısı

Genellikle genin kodlayıcı bölgeleri ile ekson-intron sınırındaki evrim boyunca korunmuş bölgeleri hedef alan mutasyonlar  $\beta^0$ -talasemiye, promotor bölgesinde, intronların iç kısımlarında ve genin Poli A sinyali civarında olan mutasyonlar  $\beta^+$  talasemiye yol açarlar. Bu mutasyonlar,  $\beta$ -globin geninden  $\beta$ -globin zincirlerine giden yol üzerinde gen anlatımının değişik kademelerinde  $\beta$ -globin geninin inaktive olmasına neden olurlar ve buna göre sınıflandırılırlar: transkripsiyon, inisiyasyon, RNA kırılması, RNA prosesing, RNA modifikasyonu, translasyon, instabil globin gibi.(13)

$\beta^+$ -talasemide retikülosit ve kemik iliği normoblastlarındaki  $\beta$ -globin mRibonükleik asit (mRNA) düzeyi 3-10 kat azalmıştır,  $\beta^0$ -talasemide ise hiç yoktur. Normal şartlar altında mRNA  $\alpha$  ve  $\beta$ -globin sentezi için aynı oranda uyarı sağlar. Talasemili hastalardan izole

edilen mRNA in vitro olarak çoğaltıldığında sağlam hücrelerin  $\beta$ -zincir sentezinde engellemektedir.

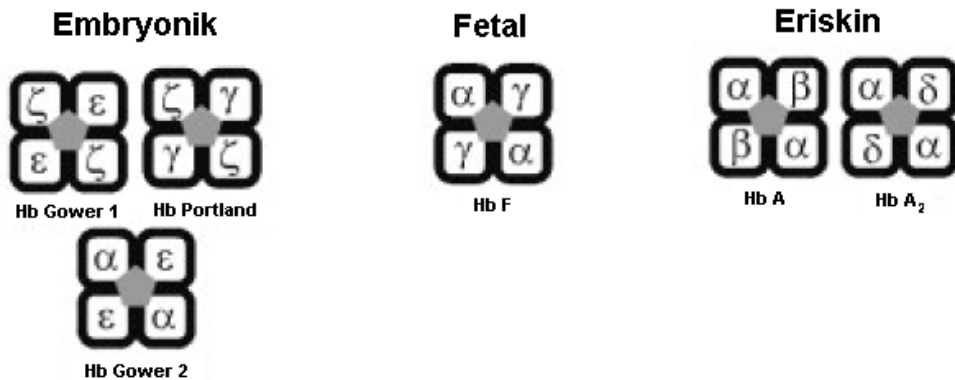
Beta talaseminin tüm bulgularının aşırı  $\alpha$  zincir yapımı ile ilişkilendirilebileceği açıktır. Alfa zincir miktarını azaltan herhangi bir mekanizma hastalığın kliniğini hafifletir. Globin zincir dengesizliği, talaseminin ağırlığını belirlemede en önemli faktördür. Alfa talasemi ile birlikte görülmesi, bazı ciddi beta-talasemi formlarının ağırlığını azaltabilir. Bu etki heterozigot beta-talasemilerde daha belirgindir.

### 2.3.1. Türkiye’de Talasemi Genetiği

Beta-talasemi taşıyıcılığı oranı Türkiye genelinde %2 olmakla birlikte, bu sayı Türkiye’nin bazı yörelerinde %10’a kadar çıkmaktadır. Akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, Türkiye’de beklenenin de üzerinde  $\beta$ -talasemili çocuk doğmasının nedenidir. Hastalık, hafif klinikli  $\beta$ -talasemi intermedia ile, tranfüzyona bağımlı  $\beta$ -talasemi majör arasında seyreden çok geniş bir yelpazede görülmekle birlikte, Türkiye’de  $\beta$ -talasemi majör olguları daha sıktır. Halen Türk toplumunda 30’u aşkın mutasyon tanımlanmıştır.(14,15) IVS-I-110 Türkiye’de en sıklıkla rastlanan  $\beta$ -talasemi mutasyonudur (%40); bunu IVS-I-6, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39, -30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir.(16)

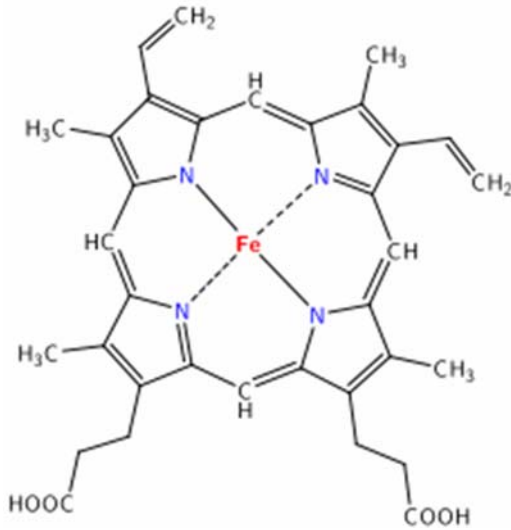
### 2.4. Patofizyoloji

Hemoglobin eritrosit proteininin % 95’ini oluşturan oksijen taşıyıcı bir proteindir. Erişkinlerde hemoglobin 141 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve 146 aminoasitten oluşan  $\beta$ -globin polipeptid zincirlerinden oluşur. Globin zincirlerinden 2’si birleşerek hemoglobin tetramerlerini oluştururlar. Globinlerle birleşen Heme grubu 4 oksijen molekülü için bağlanma kapasitesini sağlar. Globinler 16. ve 11. kromozomlardaki genler tarafından kodlanır.(17)



**Şekil 2:** Hemoglobin tipleri

Sağlıklı bir erişkinde HbA %96, HbA2 %2.5-3.5 ve HbF %1'den az bulunur. Erişkinlerin majör Hb'ni, HbA'dır ( $\alpha_2\beta_2$ ). HbA2'nin yapısında 2 $\alpha$  ve 2 $\delta$  zinciri, HbF' in yapısında 2 $\alpha$  ve 2 $\gamma$  zinciri bulunmaktadır(şekil 2).(18) HbA2 doğumda %1'den azdır, 12. ayda normal olan %2.0-3.4 düzeyine ulaşır. HbA doğumda %30 düzeyindedir. Doğumdan sonra HbF'in yerini HbA almaya başlar. Doğumdan sonra fetal hemoglobin yapımı durur. Fakat erişkinde az sayıda kırmızı seri prekürsörleri gamma zincir üretimine devam eder. Gamma zincirleri HbF'i oluşturmak için alfa zincirleriyle kombine olduklarından dolayı beta talasemililerin kemik iliklerinde rölatif olarak fazla gamma zincir yapan hücreler alfa zincir presipitasyonunun zararlı etkisine karşı kısmen korunmuş olur. Bu hücreler selektif yaşama avantajına sahip oldukları için periferel kanda da bulunurlar. Bu sebepten dolayı yüksek fetal hemoglobin seviyesi ve HbA2'deki artış beta talaseminin karakteristik bulgularını oluşturur. HbF düzeyi %10-100 arasında değişken olabilir. HbA2 düzeyi %5-7 olup geri kalan kısmı HbA oluşturur. Homozigot  $\beta^0$  talasemi hastalarında HbA bulunmaz. Beta talasemide az miktarda HbA2 ile birlikte HbF bulunur. HbF hücrelerde heterojen dağılmıştır. Beta talasemili hastalardaki yüksek HbF düzeyi için önemli bir mekanizma, hücre seleksiyonudur.



### Hem molekülü; porfirin halkası ve Demir (Fe)

**Şekil 3:**Hem molekülünün konfigürasyonu

$\beta^0$  talasemi majorda beta globin zinciri hiç sentezlenemez bu nedenle HbA hiç yoktur, HbF ve HbA2 ise artmış bulunur.  $\beta^+$  talasemi majorda az miktarda beta globin sentezi olur ve HbA tespit edilebilir.

Talasemilerde alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği olur. Değişen  $\alpha/\beta$  zincir oranında dengesizlik oluşur. Normalde 1/1 olan oran, beta-talasemili olgularda  $\beta$ -zincirindeki sentez eksikliğine bağlı olarak alfa zinciri lehine artar ve alfa zinciri baskın hale geçer.

Hemoglobin sentezinde kullanılmayan alfa zincirleri, büyük intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çöker. Eritrosit membranı çift katlı bir lipid zardan ve onun altında onu destekleyen iskelet proteinlerinden yapılmıştır. Bu iskelet proteinleri spektrin (alfa ve beta), protein 4.1, protein 3, aktin ve glukoforinlerdir. Beta talasemide ise biriken ve çöken alfa 4 tetramerleri, alfa globin çöküntüleri, protein 4.1'in bazı aminoasitlerinin oksidasyonuna neden olup, fonksiyonel ve yapısal anormalliğine yol açarlar. Bunun sonucu olarak normalde spektrin, aktine bağlanmasını arttıran protein 4.1 bu işlevini yapamaz. Spektrin-aktin-protein 4.1 ilişkisi bozulur. Eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik de olmaktadır. Bu antijenik yapı değişikliği otoreaktif IgG antikorları oluşumuna neden olmaktadır. IgG antikorları antigalaktosit ile reaksiyona girer ve eritrositlerin retiküloendotelial sistemde yıkımı artar. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır(ineffektif eritropoez). Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonlarını içeren olgunlaşmış kırmızı seri hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken harap olur. Buna bağlı olarak ortaya çıkan anemi, böbreklerden eritropoietin yapımının artışı için bir uyarıdır. Talasemi majörlü hastalarda eritroid hücre proliferasyonu normalin 10 katından daha fazladır. Talasemi majörlü vakalarda hemoglobinin büyük kısmını oluşturan HbF'in oksijene ilgisi fazla olduğundan dolayı doku anoksisine katkıda bulunarak eritropoietin artışına neden olur. Artan eritropoietin ise kemik iliğine etki ederek talasemilere özgü deformitelere yol açar. Zaman zaman eritroid kemik iliği, kemik dışı kitleler oluşturmak üzere kemiğin normal sınırlarından dışarıya çıkar; bu en sık paravertebral olukta görülür.

Bozulmuş  $\beta$ -globin sentezi, yeni eritrositlerin oluşumunu etkileyen ineffektif eritropoez, eritrositlerin yaşam süresini kısaltan hemolitik anemi ve eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini azaltan hipokromik-mikrositer yapıya neden olur. Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma sonucu artan eritropoietin salınımı kemik iliğinde kompensatuvar olarak eritroid hiperplaziye neden olur. İntrasellüler demir birikimi ve serbest radikallerin oluşumu nedeniyle talasemik eritrositler oto-oksidasyona duyarlıdır.  $\beta$ -talasemi major hastalarında eritrosit yaşam süresi değişkenlik göstermektedir. HbA düzeyi yüksek olanlarda eritrosit yaşam süresi HbF düzeyi yüksek olanlara göre daha kısa bulunmuştur. Ayrıca  $\gamma/\alpha$ -globin oranı yüksek olanlarda serbest  $\alpha$ -globin oranının düşük olmasına bağlı olarak klinik bulgular hafif olmaktadır. Talasemi sendromlarında Heme sentezinde de bozukluk oluşabilir. Globin sentezindeki azalmaya bağlı olarak Heme oluşumundaki ara ürünlerin birikimi  $\delta$ -aminolevulinik asit sentetaz enzimini inhibe etmesiyle ve glisin ile protoporfirin kullanımı bozulmaktadır. Beta-talasemili bireylerin periferik kan eritrositlerinde HbA içeren hücreler kısa ömürlüdür; daha fazla HbF içerenler daha uzun

yaşar.(19)  $\beta$ -talasemi major ve taşıyıcılarının belirlenmesinde tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi ("high pressure liquid chromatography" -HPLC) kullanılmaktadır.  $\beta$ -talasemi sessiz taşıyıcılarında tipik olarak HbA2 düzeyi normaldir (%2-3.5).  $\beta$ -talasemi taşıyıcılarında  $\beta$  globin genlerinden biri mutasyona uğramıştır. Bu bireylere hemoglobin elektroforezi incelemesinde HbA2 düzeyi artmıştır (>%3.5). Bazı hastalarda HbF düzeyi de mutasyonla ilgili olarak yüksek bulunabilir (%1-5). Demir eksikliği anemisinde, HbA2 düşerek,  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilir. Öte yandan, folik asit ya da vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde HbA2 yüksek bulunabilir. HbF seviyesi daima artmıştır ve eritrositler arasında heterojen bir dağılım gösterir.  $\beta^0$  talasemide HbA yoktur; hemoglobin sadece F ve A2'den oluşur.  $\beta^+$  talasemide %20-90 HbF görülür. HbA2 değeri genellikle normal ve tanısal değeri yoktur.(2) Yüksek HbA2 birikiminin esas sebebi bilinmemektedir.

Delta beta-talasemi daha az yaygın fakat nadir olmayan bir durumdur, yüksek HbF'e (ekseri %5-10 civarında) eşlik eder fakat HbA2 normal ya da düşüktür. Hb Lepore gibi talaseminin diğer nadir şekilleri de ayırıcı tanıda önemlidir. Güneydogu Asya toplumlarında HbE(beta 26 glu-lys) oldukça yaygındır(%10-20 gen sıklığı). HbE eritroblastların çekirdeğindeki mRNA öncüllerinin metabolizmasını etkiler. HbE bu toplumdaki talaseminin çok yaygın görülen hafif bir şeklidir. Homozigot HbE ve HbE trait mikrositoz ile seyrederek ancak asemptomatiktir. HbE ve beta-talasemi birlikte kalıtılması(HbE+beta-talasemi) da yaygındır çünkü bu toplumda beta-talaseminin sıklığı yüksektir. Bu kombinasyon beta-talasemi intermedia ya da beta-talasemi majör fenotipine neden olur. HbE rutin elektroforetik jellerde HbA2 gibi göç eder fakat ekseri HbA2 için görülen miktarların üzerinde mevcuttur (HbE %15-30, HbA2 %1-7).(20)

## 2.5. Tanı

Beta talasemiler moleküler düzeyde oldukça heterojendir ve bu heterojeniteden mutasyonların çeşitliliği sorumludur. Bu heterojenlik klinik bulgularada yansımakta ve hastaların klinik bulgularının da hafif, ağır ve çok ağır seyretmesine neden olmaktadır. Beta talasemileri klinik seyrine göre taşıyıcı, intermedia ve major olarak gruplandırmak, hastalığın anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

### Beta Talasemi Taşıyıcılığı

**a) Sessiz Taşıyıcılık:**İki farklıgrup altında incelenebilir.

*Grup 1:* HbA2, ortalama eritrosit volümü(OEV) ve ortalama eritrosit hemoglobini(OEH) normal olan sessiz taşıyıcılar: Bu tip aileler incelendiğinde iki farklı mutasyonun grup 1 deki hematolojik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir. Beta globin

geni promotor bölgesindeki -101 mutasyonu taşıyan ailelerde, heterozigotların hematolojik olarak tamamen normal olduğu gösterilmiştir. Diğer sessiz taşıyıcıya sebep olan mutasyon +1 cap bölgesinde yer alan Inr mutasyonudur.

**Grup 2:** HbA2 normal, OEV ve OEH düşük olan sessiz taşıyıcılar: Bu grup taşıyıcılarda beta genindeki mutasyona ek olarak HbA2 nin yapısına giren delta geninde de mutasyon bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda beta talasemi taşıyıcısı olan bireylerde aynı zamanda delta geninde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Homozigot hasta çocuğu olan ailelerde anne ve/veya babanın HbA2 si ve hematolojik bulguları normal olan ebeveynlerin DNA dizi incelemesi ile tanı konulabilir.

### **b) Klasik HbA2 Yüksek Beta Talasemi Taşıyıcılığı**

Klasik beta talasemi taşıyıcılarında, HbA2 yüksekliğinin bulunması nedeni ile tanı konulmasında sorun yaşanmaz. Taşıyıcılarda beraberinde ortalama eritrosit volümü (OEV) ve ortalama eritrosit hemoglobininde(OEH) düşüklük görülür. Hemoglobin düzeyleri normalden 1-2 g/dl daha düşük olabilir. Normal kişilerde hemoglobinin yapısını oluşturan alfa ve beta zincir oranı 1.0 civarında iken, beta talasemi taşıyıcılarında alfa/ beta oranı 2 civarında bulunmaktadır. Periferik kan yaymasında eritrositler hipokrom, mikrositer yapıya sahiptir ve hafif anizositoz görülür. Bilindiği gibi beta talasemide moleküler defektlerin büyük kısmını nokta mutasyonları ve nükleotid delesyonları oluşturmaktadır. Büyük delesyonlar nadirdir. Beta globin geninin 5' promotor bölge delesyonlarında HbA2 düzeyleri daha yüksek olmaktadır (> % 6.5). HbF normal veya yüksek bulunabileceğinden tanıda kullanılamaz.HbA2 tayini ile tanı konulabilmektedir.

### **I. Homozigot Beta Talasemi**

Bilindiği gibi, her iki allelde beta globin gen mutasyonu varlığı homozigot beta talasemi işaret eder. Klinik seyre göre talasemi major ve talasemi intermedia olmak üzere iki alt grup altında incelenebilir.

**a) Beta Talasemi Major:** Her 3-4 haftada bir kan transfüzyonuna gereksinim duyan hastalar bu grup altında incelenir. Beta globin geninde genellikle nokta mutasyonları ve nadiren büyük gen delesyonlarına bağlı olarak gelişir. Beta talasemi majorda klinik seyrin ve laboratuvar bulgularının ağır olmasında alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizlik ile yakın ilişkisi vardır. Alfa/beta zincir oranı:4 civarında bulunur. Günümüzde mutasyon tanımlaması, son derece basit yöntemlerle yapıldığı için talasemi tanısı konulan her hastaya mutasyon bakılması, hastalığın anlaşılmasında, doğum öncesi tanı ve kemik iliği transplantasyonu sonu greftin tuttuğunu öğrenmede çok yararlı olacaktır. Hematolojik bulguların yanı sıra HbF yüksekliğinin varlığı tanı koymada yardımcı olur. HbA2, normal, düşük veya yüksek olduğundan tanıda yararlı değildir.

**b) Talasemi İntermedia:** Moleküler düzeyde son derece karmaşık mutasyon ve alfa,gama genlerinin birlikteliği ile klinik seyir açısından da son derece heterojen seyir gösterir. Talasemi intermedia oluşumunda globin zincirlerindeki biyosentezi etkileyen 3 faktörün katkısı vardır. Bunlar; Talasemi intermedia'ya neden olan Frameshift codon 8, IVS- II-1, IVS-I-6 gibi mutasyonların varlığı, alfa globin ekspresyonunu azaltan veya artıran alfa globin gen kümesindeki anormalliklerin varlığı (alfa globin gen sayısının azlığı veya fazlalığı, beta talasemi homozigotluğu ile birlikte ise, beta talasemi majorlu hastanın klinik seyri önemli ölçüde değişir) ve HbF sentezini artmasını etkileyen faktörlerdir. Tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi yanında beta globin gen mutasyonu tayini, beraberinde alfa veya delta genlerinin incelenmesi, talasemi intermedia tanısının konulmasında çok önemlidir.

## **II. Dominant Beta Talasemi**

Bazı beta talasemi taşıyıcılarında, klasik taşıyıcıdan daha ağır seyreden anemi, splenomegali, safra taşı oluşumu görülür. Bu hastalar moleküler düzeyde incelendiğinde çoğunda beta globin geninin 3. exonunda mutasyon tesbit edilir. Bu bölgedeki mutasyonlarda beta globin zincirlerinin genellikle durağan olmaması klinik tablodan sorumludur. Bu hastaların kemik iliklerindeki normoblastlarda inklüzyon cismi olduğundan buna inklüzyon cismi beta talasemi adı verilir. Bu hastalar dominant geçişli diseritropoetik anemi tanısı alırlar. Tanıda DNA dizi analizi yöntemi ile exon-3'ün araştırılması ve kemik iliği incelemesi tanı koydurucu olabilir.

Dominant beta talasemi'ye neden olan ikinci durum beta talasemi taşıyıcılarının alfa globin gen triplikasyonu ile birlikte olmasıdır. Beta globin gen ekspresyonu azalmış olan beta talasemi taşıyıcılarında, alfa globin gen sayısı fazlalığı relatif olarak beta globin gen ekspresyonu azlığı yapacağı için hastalar dominant geçişli talasemi intermedia klinik tablosuna sahip olurlar.

Sonuç olarak talasemi sendromlarının tanısı(tablo 1);

Aile öyküsü ve klinik bulgular

Periferik kan incelemesi ve Hemoglobin elektroforezi

In-vitro globin zincir sentezi

Globin genlerinin DNA dizi analizi ile incelenmesi

Globin genleri ekspresyon incelemesi yöntemlerinin kullanılması ile konulmaktadır.(21,22,23,24,25,26,27,28,29)

### **$\alpha$ -talasemi:**

$\alpha$  talasemi  $\alpha$ -globin zinciri sentezi eksiklikleri ile karakterize olup en önemli tipleri dört alfa geninden üçünün veya tamamının kaybı ile gelişen Hemoglobin H ve mortal seyirli Hemoglobin Bart's hastalığıdır.(30)

### **Hemoglobinopati Tarama ve Tanı'da Laboratuvar Yöntemler:**

**Tablo 1:** Hemoglobinopati Tarama ve Tanı'da Laboratuvar Yöntemler

|                                                          |                                                                           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1. Tek tüp osmotik fragilite testi (Tamponlu NaCl %0.36) | 6. Serum demiri                                                           |
| 2. Eritrosit indisleri                                   | 7. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyon ölçümü |
| 3. Hemoglobin elektroforezi                              | 8. Çinko protoporfirin (ZnP) ölçümü                                       |
| 4. Hemoglobin varyant analizi                            | 9. Globin zincir analizi                                                  |
| 5. İzoelektrik fokus                                     | 10. DNA analizi                                                           |

### **Prenatal tanı ve önleme**

Gebeliğin 9 ile 12. haftalarında prenatal tanı yapılarak DNA analizi ile talasemi taşıyıcılığı tespit edilebilir. Koryonik villus örnekleme ile toplanır.

### **Talasemide Demir Birikimi**

Talasemi hastalarında ineffektif eritropoez ile plazma demir döngüsü 10–15 kat artış göstermektedir. Bu genişlemiş talasemik eritrosit kitlesinden GDF15'in aşırı ekspresyonu, hepsidini inhibe ederek intestinal demir emiliminin artışına neden olur.(31,32) Talasemi intermedia'da hemosiderozisin temel nedeni artmış intestinal demir emilimidir. Talasemi major olgularında ise hemosiderozis, transfüzyonlarla, 0,3–0,5 mg/kg/gün hızıyla, vücuda giren demirdir.(33) Kronik transfüzyonlarla önce makrofajlar demirle yüklenir ve onların depolama kapasitesi aşılnca demir dolaşıma salınır. Transferrin saturasyonu dolması sonucu, plazmada transferrine bağlı olmayan plazma demiri-non transferin bound iron-(NTBI) belirir. NTBI heterojen, düşük moleküler ağırlıklı, şelate edilebilir demir fraksiyonu olarak, hepatosit, endokrin dokular ve myokard tarafından hızla ve doğrudan alınır.(34) Parankimal demir birikimi, demirin görece zararsız olduğu retikuloendotelial hücrelerin aksine ciddi organ hasarından sorumludur. NTBI'nın plazmada devamlı şelatör varlığı ile kontrol altında tutulması demir şelasyonunun hedeflerinden biridir. Parankimal hücreler içinde, sitozolik "iron responsive protein" (IRP) tarafından kontrol edilen labil demir havuzu da, aşırı demir yükü varlığında, NTBI'nın doğrudan hücre içine girişi ile kontrol edilemez

bir genişleme gösterir. Hücre içinde labil demir, serbest radikal toksisitesine ve doku hasarına neden olur. Bu genişlemiş labil demir havuzu sitoplazmik membranı geçen demir şelatörlerinin hedefidir.(35)

Talasemi major hastalarında görülen komplikasyonların temelinde hücre hasarlanması olduğu bilinmektedir. Plazmada NTBI varlığı Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları yolu ile serbest hidroksi radikallerin oluşmasına neden olur. Talasemik eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı, serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir. Serbest, eşleşmemiş, stabil olmayan globin subünitleri süperoksit ve hidroksil radikal oluştururlar. Bunlar oksidatif olayların zincirini başlatırlar. Önce methemoglobin oluşur, sonra geri dönüşümlü ve dönüşümsüz hemikromlar çökerler ve membranın çeşitli komponentleri ile ilişkiye girerler. Hem ve globülini parçalarlar. Hemin yıkımı ile açığa çıkan serbest demir çok güçlü şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır. Talasemik eritrositlerde fazlaca okside oldukları için membran fosfolipidlerinden fosfotidil etanolaminin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin azaldığı gösterilmiştir.

Ferritin veya hemosiderin olarak depolanan demir doğrudan şelasyona uygun değildir. Demir; başlıca dalakta retiküloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler ve miyokard olmak üzere hemen hemen tüm dokularda birikir ve parankimal hücrelerde ilerleyici toksisite geliştirir.(36)

## **2.6.Talasemi Majorda Laboratuvar, Klinik ve Komplikasyonlar**

Talasemi majör, homozigot veya çift heterozigot beta talasemi hastaları için kullanılan bir terminolojidir. Klinik olarak talasemi majörlü bir hasta olmak demek ise kan transfüzyonuna bağımlı olmak anlamına gelir. Yenidoğan döneminde  $\beta$ -globin sentezi bozuk olduğu halde prenatal HbF üretimine bağlı olarak belirgin anemi gözlenmez. HbF (fetal hemoglobin)'in ( $2\alpha 2\gamma$ ) sentezindeki azalma nedeniyle ciddi beta-talasemide genellikle klinik bulgular 6. aydan sonra ortaya çıkmaktadır. Anemi gelişir, büyüme geriliği, ateş, ishal, irritabilite, abdomende genişleme ve diğer bulgularla ortaya çıkarlar. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Vakaların çoğu yaşamın ilk yılında transfüzyona ihtiyaç duyarlar.

Belirgin hipokromi ve mikrositer anemi temel bulgudur. Hemoglobin düzeyi 3-4 g/dl kadar düşük olabilir. Eritrosit morfolojisi belirgin olarak bozuk olup mikrositlerin çoğunlukta olduğu anizositoz, bazofilik noktalanma, poikilositozis, gözyaşı hücreleri ve hedef hücreler izlenir. Eritrositlerin içinde  $\alpha$ -globin zincirlerinin düzensiz birikimlerinden kaynaklanan inklüzyon cisimcikleri görülür. Retikülosit oranı %2-8 düzeyindedir, ancak ineffectif

eritropoezis ve intramedüller eritroblast yıkımına bağlı olarak retikülosit sayısı beklenenden düşük olabilir. Lökosit sayısı belirgin olarak artmıştır, periferdeki nükleuslu eritrositler lökosit sayısının hatalı olarak yüksek bulunmasına neden olabilir. Trombosit sayısı hipersplenizm gelişmediği sürece normaldir. Kemik iliğinde eritroid hiperplaziyle birlikte sellülaritede artış görülür. İnklüzyonlar eritroid kök hücrelerin çekirdekleri içinde bile görülmektedir. Talasemik normoblastların azalmış DNA sentezi ve hücrelerin çoğunun G2 fazında ve duraklamış olması inefektif eritropoezi çok iyi açıklayan gözlemlerdir. Eritroid prekürsörler artmıştır, folat eksikliği gibi durumlarda megaloblastik değişiklikler daha belirgindir.

Azalmış  $\beta$ -globin sentezi yetersiz HbA üretimine yol açar. Bu nedenle hücre başına düşen ortalama Hb konsantrasyonu (OEHK) düşüktür ve hücreler hipokromik olarak gözlenirler. Genellikle, beta-talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda OEV 75 fL'den daha küçüktür ve hematokrit %30'dan büyüktür. Tersine, demir eksikliği olan hastalarda nadiren hematokrit %30'un altına düşene kadar OEV 75 fL'nin altındadır. Bu prensibin kantitatif hesabı Mentzer indeksidir (OEV/KKH). OEV/KKH 13'ten büyükse demir eksikliği ile uyumludur. 13'den küçükse beta-talasemi taşıyıcılığı ile daha uyumludur. Normal HbA2 düzeyinin beta-talasemi taşıyıcılığını dışlamayacağını anlamak önemlidir. OEV 60-79 fL, OEH 12-18 pg/cell ve orta düzeyde retikülositoz bulunur. Hemoliz nedeniyle indirekt bilirubin yüksektir. haptogloblin azalmış veya tamamen yok olmuştur. Plazma volüm genişlemesi özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılan beta talasemi majörlü hastalarda yaygın bir bulgudur. Bu durum aneminin kötüleşmesine ve miyokard yükünü arttırmasına yol açar. Serum demir ve ferritini yüksek, transferrin saturasyonu % 80 in üzerindedir. Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi eritroid hücre döngüsünün artmasına bağlı olarak artmıştır. Serum çinko ve E vitamini düzeyi düşük bulunur. Çinko eksikliği büyüme geriliğini arttırabilmektedir. Demir birikimi durumunda artan oksalik asit metabolizmasıyla ilişkili olarak askorbik asit düzeyi düşüktür. Hücresel döngüdeki ve kullanımındaki artış nedeniyle folik asit eksikliği oluşur. Talasemili hastaların serumlarında soluble intersellüler adhezyon molekülü 1 (sICAM-1), soluble vasküler adhezyon molekülü 1 (sVCAM-1), trombomodulin ve E-selektin düzeylerinin artışı gösterilmiştir.(37) Yetersiz transfüzyon yapılan beta talasemik hastalarda kemik iliğinde eritrositlerin hızlı yıkımı nedeniyle hiperürisemi oluşur.

Hastada ilk oluşan patolojilerden, temelde  $\alpha$  zincirinin hücrelerde birikme etkisi ve eritrositlerdeki hemoglobin eksikliğinin yol açtığı kronik hemolitik anemi sorumludur. Daha sonra hastaların ikinci dekattaki sorunlarının başlıcalarından sorumlu olan demir birikimi eklenir. Etkin şelasyon tedavisi düzenlenemediği durumda hastalar 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilir. Endokrin organlarla ilgili kısa boy, diabetes

mellitus, hipogonadotropik hipogonadizm, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve multifaktöryel olarak osteoporoz gibi komplikasyonlar oluşur.(38)

Demir birikimi, transfüzyona bağımlı splenektomisiz olgularda 0,5 mg/kg/gün ve splenektomili olgularda 0,4 mg/kg/gün kadardır.

Serum ferritini vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Ortalama değerleri erkeklerde 50-150 µg/L, kadınlarda 15-50 µg/L'dir. Ferritin akut faz reaktanı olduğundan, akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeylerini değerlendirmek güç olabilir. Normal olarak ferritin düzeyleri, depo demirinin azalması ile düşüş gösterirken depo demir birikimi ile beraber artış gösterir. Serum ferritin düzeyleri, vücut demir yükündeki değişikliklerden bağımsız olarak, askorbat eksikliği, ateş, akut enfeksiyon, kronik enflamasyon, akut ve kronik hepatik hasar, hemoliz ve ineffectif eritropoezden etkilenmektedir. Ferritin seviyeleri birçok faktörle etkilenebilmekteyse de, 1-2 ay aralarla monitorizasyonu, transfüzyona bağımlı talasemi major olgularında, vücut demir yükü hakkında çoğu kez güvenilir bilgi vermektedir. Demir şelasyon sağaltımıyla serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/ml düzeyinde sürdürülmesi hedeflenmektedir.

Eritrositlerin hemolizinin artması nedeniyle hemosiderin deride birikir ve deri koyu sarı renkte görülür. Hipermetabolik süreç ateş, kilo kaybı ve hiperürisemi oluşturabilir.(39)

Karaciğerde, öncelikle Kupffer hücrelerinde ve sonrasında parankimal hücrelerde gözlenen demir birikiminin biyopsi materyalinde biyokimyasal yöntemle veya non-invaziv bir yöntem olarak MRI ile ölçümü, vücut demir yükünün saptanmasında altın standart kabul edilmektedir.(40,41) Talasemili hastalarda hepatomegalinin nedeni ekstramedüller hematopoezden çok, hepatik parankimal ve fagositik hücrelerde hemosiderin birikimidir. Karaciğerdeki demir birikimi intralobuler fibrozise neden olur. Vücut demirinin büyük bölümü karaciğerde depolandığından, karaciğer demir yoğunluğunun, vücut demir yükünün en güvenilir göstergesi olduğuna inanılır. Normal karaciğer demiri 0.2-1.6 mg/g kuru ağırlıktır. Karaciğer demirinin >15 mg/g kuru ağırlık olduğu olguların kardiyak hastalık ve erken ölüm riski taşıdığı kabul edilir.(42) Karaciğer demirinin 7-15 mg/g kuru ağırlık olduğu olgular hepatik fibroz, diabetes mellitus gibi demir yükünün diğer komplikasyonları için yüksek risk taşırlar.(43) Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri (AAS, AES) ile kimyasal ölçümü sağlanabilir.(44) Magnetik rezonans görüntüleme (R2 MRI), 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan bir teknik olarak standardizasyon ve validasyonunu tamamlamıştır.(41) Karaciğer demir yoğunluğunun 3.2-7.0 mg/g kuru karaciğer ağırlığı düzeyinde korunması hedeflenmektedir. Serum ferritini ve karaciğer demiri, kalp demir

yükünü öngörmede yeterli olmamaktadır. Kardiak demir yükünün şelatörlerle temizlenmesinin karaciğere göre daha yavaş olduğu bilinmektedir.(45)

Sık transfüzyon alan talasemi hastalarında transfüzyonla ilişkili olarak HBV ve özellikle de HCV enfeksiyonlarında artış bulunmaktadır. Hemakromotoz zeminine eklenen bu enfeksiyonlar bu grup hastalarda hepatosellüler karsinom sıklığında bir artışa sebep olmuştur.(46)

Talasemide komplikasyonlardan en sık görülen endokrin organlarla ilgili olanlardır. Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan bu grup hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yaptığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlanan olgularda bile, endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunun yanında bazı şelatör ajanlarında endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri de bildirilmiştir. Talasemili olgularda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm olarak sayılabilir.(47) Boy kısalığı talasemi majörlü olgularda %40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı; artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir.(48) Yetersiz transfüzyon ve geç kalınmış şelasyon tedavileri de buna sebep olmaktadır. Ayrıca şelasyon amacıyla sıkça kullanılan desferriksaminin(DFO) hem çinko eksikliğine yol açması hem de yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri nedeniyle büyümeyi olumsuz etkilediğini belirten birçok çalışma vardır.(49) Ağır klinik tabloya yol açan moleküler patolojilerde büyüme geriliği daha belirgindir ( $\beta^0$  fenotipine neden olan mutasyonlarda,  $\beta^+$  ya neden olanlara göre büyüme geriliği daha belirgindir).(50) Büyüme hormonu eksikliğiyle beraberinde puberte gecikmesi de varsa puberte büyüme hamlesi yapılamadığından büyüme geriliğinin şiddeti artmaktadır. Gecikmiş puberte, talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Talasemili olgularda sıkça görülen puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı benzer çalışmalarla desteklenmiştir. Eğer hipotalamus ve hipofiz primer ve daha fazla etkilenirse hipergonadotropik hipogonadizm; gonadlar daha fazla etkilenirse hipogonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır. Ön pitüiter bez, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif strese daha duyarlıdır. Burada hafif miktarda demir

depolanması bile fonksiyon bozukluğuna yol açar.(51) Talasemili adölesan ve erişkin bayanlarda primer veya sekonder amenore de sıkça karşılaşılan bir durumdur.

Talasemili hastalarda oluşabilen hipoparatiroidinin değişik yayınlarda sıklığı %3.6 ile %22.5 arasında rapor edilmiştir.(52) Olguların en az 6 aylık aralarla Ca, P ve PTH düzeylerinin değerlendirilmesinde yarar vardır.

Talasemililerde diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir, %2.3-24 sıklıkla bildirilen glukoz intoleransı ve diyabet genelde yaşamın ikinci dekatında ortaya çıkmaktadır.(53) Başlangıçta azalmış insülin salınımından ziyade artmış insülin direnci söz konusudur. Azalmış insülin salınımı pankreasta demir birikiminin geç bulgusu olarak daha sonra karşımıza çıkmaktadır. Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. Beta hücre hasarı insülin salgılanmasını azaltır. Serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda alfa ve beta hücre hasarı beklenirken talasemide yalnızca seçici beta hücre hasarı saptanmıştır.(54) Talasemililerde insülin bağımlı diyabet %4.9 sıklıkla bildirilmiştir. 10 yaşından büyük olgulara en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Son bir ay içinde kan glukoz düzeylerini yansıtan ve hemoglobinopatili kişilerde kullanılan serum fruktozamin düzeyleri ile metabolik kontrol izlenebilmektedir.(55) Fruktozamin düzeylerini <3 mmol/l altında olacak şekilde hastaya en az enjeksiyon sağlayacak geleneksel tedavi yöntemleri veya çoklu doz insülin modelleri seçilebilmektedir.

Talasemili olgularda klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir, hipotiroidi görülme sıklığı %6-16 arasında bildirilmiştir.(56) Beta talasemi majörde tiroid disfonksiyonu subklinik ya da belirgin olabilir. Hipotiroidi genelde ikinci dekatta ortaya çıkar. Tiroid bezinde demir birikimine sekonder ortaya çıkan primer hipotiroidi sekonder hipotroidididen daha sık görülmektedir. Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Talasemili hastalar mutlaka tiroid fonksiyonları açısından en az yılda bir kez taranmalıdır.

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir.(57) Adrenal bezde demir birikimine bağlı ACTH düzeylerinin yüksek, kortizol düzeylerinin düşük olduğu primer adrenal yetmezlik daha sık görülür. Tanı için en az yılda bir kez sabah kortizol düzeylerine bakmak gerekir.

İskelet sistemi değişiklikleri eritroid kemik iliğinin hiperplazisinden kaynaklanır. Tipik talasemik yüz görünümü, burun kökü çökük, frontal ve zigomatik kemikler çıkıktır, maksilla ve beraberinde üst dişler öne doğru fırlamıştır, metakarpal ve metatarsal kemiklerde

genişleme görülür. Epifiz hatlarının erken kapanmasına bağlı olarak, üst kol, tek ya da iki taraflı olarak kısalır. Kafatasında osteopeni, diploik alanda genişleme, kemik dış kısmında incelme, içte yeni kemik oluşumu, paranazal sinüs yokluğu ve kafatasında multipl pnömotize osteolitik alanlar gelişir. Kortikal erozyonlar ve "kosta içinde kosta" deformitesi gelişebilir.(58)

Talasemili hastalarda kemik iliği boşluğunun genişlemesi ve korteksin incelmesi nedeniyle osteoporoz sık karşılaşılan bir sorundur. Artmış demir yükü, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, şelatör ajanların kalsiyum (Ca), fosfor(P) emilimine yaptıkları olumsuz etkiler yanında bu olgularda sıklıkla görülebilen hipogonadizm ve hipoparatiroidi talasemililerde osteoporoz nedenlerini oluşturmaktadır. Osteoporoza bağlı artmış kemik kırıkları ve kemik ağrıları bu hastaların morbiditelerini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Talasemili olgularda aynı zamanda karaciğerdeki demir birikimine bağlı vitamin-D'nin 25-hidroksilasyonunun bozulması sonucu geliştiği düşünülen vitamin D eksikliği de kemik metabolizması üzerine negatif etki yapan bir başka neden olurken, raşitizmle de sonuçlanabilmektedir.

Talasemi major hastalarında mortalitenin ikinci sıklıktaki nedeni, splenektomi, çinko eksikliği, makrofajların kemotaksisi ve fagositozundaki defektler sonucunda gelişen enfeksiyonlardır.(59) Tüm talasemililerde bakteriyel enfeksiyonlara artmış duyarlılık mevcuttur. Bunun en büyük sebebi, yüksek serum demir düzeyinin bakterilerin çoğalmasını kolaylaştıran bir ortam oluşturmasıdır. Diğer ileri sürülen bir sebep, yüksek eritroid yıkımı nedeniyle monosit-makrofaj sisteminin bloke olmasıdır. Talasemik çocuklarda en ciddi enfeksiyonlar pnömoni, perikardit, menenjit, peritonit ve osteomyelittir. Koruyucu penisilin ve aşılama pnömokok, meningokok ve Hemophilus influenza görülme sıklığını azaltmıştır. Talasemik hastalarda Yersinia spp. ile ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Talasemi ve hemoglobinopatilerde kan transfüzyonu ile alıcılara bazı enfeksiyon etkenleri bulaşabilmektedir. Transfüzyon ile bulaşan hastalıkların başında viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS gelmektedir.(60) Uygulamada en fazla sorun oluşturan mikroorganizmalar virüslerdir. Transfüzyonla bulaşmada en fazla problem olan virüsler HBV, HCV, HIV-1 ve HIV-2'dir. Talasemi ve hemoglobinopatilerde de bu etkenler fazla saptanmaktadır.(61) Transfüzyon sonucu bulaşabilen ve öldürücü olabilen hepatit virüslerinin en yaygın olanı HBV'dir.(60) Bunların dışında insan T hücreli Lenfotropik Virüsü I ve II (HTLV-I ve HTLV-II) , ve daha az sıklıkla post-transfüzyon enfeksiyonlara neden olan virüsler bulunmaktadır. Transfüzyonla bulaşan parazitler enfeksiyonlar Sıtma, Babezyoz, Chagas' Hastalığı, Toksoplazmoz, Kala-azar ve Filariasis'tir. Ancak bunlar arasında sıtma ülkemiz kan bankacılığı açısından önem taşıyabilecek tek enfeksiyondur.(62) Kan ürünlerinin bakterilerle kontaminasyon riski yaklaşık % 0.2-0.5'dir,

ancak bunların büyük bir kısmında bakteri sayısı çok az olduğundan klinik bir bulgu ortaya çıkmaz.(63,64)

Kolelitiazis, hemolitik hastalıkların iyi bilinen bir komplikasyonudur. Kronik hemoliz, çocuklarda %20 oranında safra kesesi taşı oluşumuna neden olur.(65) Talasemi major grubunda bu sıklık %2.3-76 arasındadır.(66) Artan bilirubin üretimi ile birlikte,  $\beta$  talasemi major hastalarında sıklıkla siyah pigment taşları görülmektedir.(67) Talasemili hastalarında, UGT1-A1 geninin promotor bölgesinde yer alan bir Gilbert genotipi ile kolelitiazis gelişimi arasında bir ilişki bulunmuş ve  $(TA)_7 / (TA)_7$  homozigot olan olgularda kolelitiazis sıklığının artmış olduğu saptanmıştır.(68)

Talasemi majörlü bireylerde kemik değişiklikleriyle şekillenen orofasiyal görünüm farklılıkları ve yanı sıra malokluzyonlara sık rastlanır. Periodontitis özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi birçok sistemik problemin gelişiminde risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.(69)

Özellikle beta talasemi intermedialı (TI), splenektomize hastalarda bir kronik hiperkoagülabilite durumunun varlığı için sağlam kanıtlar mevcuttur.(70) Talasemi majorlu hastaların %50'sinde trombin-antitrombinIII komplekslerinin arttığı görülmüştür.(71) Talasemide kronik trombosit aktivasyonu göstergesi olarak akım sitometrisi çalışmalarında CD62P (p selectin) ve CD63 içeren fraksiyonlarda artış bulunmuştur.(72)

Talasemili hastalarda; serebral tromboz, pulmoner embolizm, derin ven trombozu, portal ven tromboz gibi venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.(73,74,75,76) Bu olgularda tromboembolik olayların sıklığı %4-5 oranındadır.(77) TI düzenli transfüzyon gerektirmeyen ılımlı bir hastalıktır. Bununla birlikte TM'lu olgulara göre trombotik olaylar için daha fazla predispozedir.(78) Talasemi hastalarında venöz tromboemboli ve buna bağlı ölümlerin sık olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(78,79) Bu tromboemboli riskinin splenektomili hastalarda çok daha fazla olduğu bilinmektedir. 58 beta talasemili hastanın akciğer dokusu üzerinde postmortem yapılan bir incelemede %41 oranında pulmoner tromboemboli tespit edilmiş ve bunların %54'ünün splenektomi geçirmiş hastalar olduğunu bildirilmiştir.(73)

Talasemi hastalarında hem hastalığın kendisine bağlı olarak hem de tedavide kullanılan demir şelatörlerine bağlı olarak göz problemleri ortaya çıkabilir.(80)

### **Talasemide Kardiyak Tutulum**

Talasemik olgularda, kalp demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Kalpte, serbest radikaller ve antioksidan mekanizma arasındaki dengesizlik mitokondri iç zarındaki elektron taşıma zincirinde de bozulmaya neden olmakta bu da klinik olarak ölümcül kardiyomiyopati olarak gözlenen anormal enerji

metabolizması ile sonuçlanmaktadır.(81) Kardiyak komplikasyonların gelişiminde genetik risk faktörlerinin etkili olabileceği gösterilmiştir. HLA-DRB1 ve HLA-DQA1 allellerinin kalp yetmezliği olan talasemi hastalarında normallere göre sık olduğu bulunmuştur.(82) Erişkin kalp kası hücrelerinin kendilerini yenileyebilme özellikleri sınırlı olduğundan bu hücrelerin ölümü ile kardiyak performansın gittikçe azalabileceği bildirilmektedir. Bu da, ilerleyen kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Hafif kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda aşırı demir yükü genellikle perinükleer alanlarla sınırlı kalıp, sadece birkaç lif tutulur. Ciddi kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda demir birikintileri miyokardiyal liflerin büyük alanlarını kaplar. Kardiyak hemosiderotik hasarın en yaygın şekli dilate kardiyomiyopati olup, genellikle sistolik veya diyastolik disfonksiyon olarak kendini gösterir. Demir birikimi çoğunlukla epikardiyal tabakalarda olmak üzere ventriküler septum veya serbest duvarda oluşabilir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Aşırı demir yükünden kaynaklanan miyokardiyal hasar belirtileri arasında aritmi, angina, kardiyomegali, kalp yetmezliği ve perikardit yer alır.(83) Talasemili hastalarda hafif şiddette perikardiyal effüzyon ve perikard kalınlaşmasının eşlik ettiği perikardit gelişimi sıktır. Kalp yetmezliği gelişiminde demir birikiminin dışında miyokardit ve arteriyel disfonksiyonda rol oynar.(84) Ayrıca anemi, yüksek output nedeniyle kalbin kontraktilesinin artırılmasını gerekli kılar. Bu da kalp yetmezliğinin erken ortaya çıkmasına neden olur. Kardiyak demir birikimi ile ilişkili ölümler halen talasemi major olgularındaki en sık erken ölüm nedeni olduğundan, MRI ile kardiyak demir birikiminin ölçümü, talasemi hastalarının izleminde ve demir şelasyon tedavilerinin yönetiminde kritik öneme sahiptir.(85) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), parenkimal demir seviyelerinin tahmini için invaziv olmayan, nicel bir yöntem sunar. MRG, doku demir konsantrasyonunu dolaylı olarak, depo demirinin (ferritin ve hemosiderin) doku suyu proton rezonans davranışı üzerindeki paramanyetik etkilerini tespit ederek ölçer.(86)(tablo 2) Sonra, yakındaki solvent su protonlarının longitudinal (R1) ve transvers (R2) nükleer manyetik relaksasyon hızları hesaplanabilir. Demir gibi paramanyetik parçacıklarla etkileşim olduğunda R1 ve R2 hızları artar. Ferritin, hem R1'in ve hem de R2'nin relaksasyonunu arttırdığından ve hemosiderinin sadece R2 üzerinde güçlü bir relaksasyon hızlandırma etkisi olduğundan karaciğer demir konsantrasyonunun(LIC) saptanmasında R2 (veya spin-eko görüntüleme) R1'den daha çok tercih edilir. Gradient eko görüntüleme, T2\* and R2\*'nin hesaplanması için imajlar üretir ( $R2^* = 1000/T2^*$ ). 20 ms'lik bir T2\*, 50 Hz'lik bir R2\*'ye eşittir. Kardiyak T2\* MRI, gradient echo görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve validiye bir yöntemdir.

**Tablo 2:** Kardiyak T2\* MRI sınıflama(85)

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 20 msn<  | Normal demir birikimi        |
| 8-14 msn | Orta şiddette demir birikimi |
| <8 msn   | Şiddetli demir yükü          |

Talasemi major olgularında kardiyak demir birikimi yaşamın 2. dekadında başlamakla beraber, yaş ve kalp demiri arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum sadece transfüzyon süresi değil, şelasyon süresi ve uyumunun da kardiyak demir birikiminin majör belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir.(87) Konvansiyonel DFO sağaltımı uygulanan talasemi major olgularından, LVEF <%56 olanların %87’de kardiyak demir birikimi (T2\*<20 ms) gösterilmiştir.(88) Bir çalışmada, talasemi major olgularının prospektif izleminde, T2\* değeri 10 ms’nin altında olanların, kalp yetmezliği açısından yüksek riskli grubu temsil ettiği bildirilmiştir.(87) Kalp ve karaciğer demir birikimi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(89) Bazı olgularda, karaciğer demir yoğunluğu düşük iken şiddetli kardiyak demir birikimi gözlenmiştir. Serum ferritin, karaciğer demir yoğunluğu ve kardiyak fonksiyonlar (LVEF) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.(89,90) Aşırı demirin önce karaciğerde birikime uğradığı ve karaciğerin depolama kapasitesi aşılnca kalpte demir birikiminin başladığı düşünülür.(91) Klinik çalışmalar kalpten demir birikiminin uzaklaştırılma hızının karaciğer demirine göre çok daha yavaş olduğunu ortaya koymuştur. Kardiyak T2\* değerlerinde, DFO, DFP ve DFX monoterapileri ile benzer iyileşmeler bildirilmektedir.(92,93) Talasemi major hastalarında kardiyak disfonksiyonun erken dönemde belirlenmesi tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Erken dönemde myokardiyal relaksasyon bozukluğu ve restriktif patern ile beliren diyastolik disfonksiyon bulguları görülür.(94) Bazı çalışmalarda talasemilerde ferritin düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri arasında korelasyon saptanırken, Hb düzeyleri ile eko parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır.(95) Talasemilerde yapılan çeşitli çalışmalarda yaşla birlikte sistolik disfonksiyon oranının arttığı belirtilmektedir.(96) Talasemilerde yapılan diğer çalışmalarda da, sol ventrikül kitlesinin ve kitle indeksinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır.(97) Yapılan çalışmalarda sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve triküspit E/A oranının hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin arttığı gösterilmiştir.(98) Talasemik hastada ventriküler disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Demir yükü olan talasemik hastalarda 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu ile atriyal ve özellikle ventriküler ekstrasistollerin anlamlı olarak arttığı ve aralıklı olarak ventriküler taşikardi atakları olduğu belirlenmiştir. Şelasyon tedavisine adolesan yaşta başlayanlarda prognoz daha kötüdür. Kardiyak yetersizliğin belirtilerinden biri PR mesafesinde uzamadır. Bu bulgu exitus’tan 4 yıl önce ortaya çıkabilmektedir. T dalgası anormallikleri geç bir

bulgudur. Daha ileri yaşlarda ve demir yükü fazla olanlarda daha çok görülmektedir. Exitustan 2-3 yıl önce EKG'de voltaj düşüklüğü görülebilmektedir. Ritm bozuklukları sıklıkla 2.dekatta atriyal ekstrasistollerle başlamaktadır. Onbeşli yaşlarda ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek artmaktadır. Düzeltilmiş QT intervali ve QT dispersiyonu talasemi majorlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek bulunmuştur.(99)

Yapılan bir çalışmada talasemi majorlu hastalarda rekürren pulmoner tromboembolik hasara bağlı olarak hipoksemi, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği insidansı yüksek bulunmuştur.(100) Talasemi hastalarında çalışmada pulmoner hipertansiyon(PH) prevalansı yaş, transfüzyon rejimi, sol ventrikül disfonksiyonu gibi parametrelere bağlı olarak %10-75 arasında değişmektedir. Düzenli transfüzyon alan talasemi major hastalarına oranla talasemi intermedia hastalarında daha fazla pulmoner hipertansiyon sıklığının görülmesi transfüzyonların koruyucu etkisini düşündürmektedir. Aessopos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada talasemi major grubunda PH sıklığı talasemi intermedia grubuna göre daha düşük bulunmuştur.(101) Singer ve arkadaşları da benzer sonuçları bildirmişlerdir.(102)

### **Talasemi intermedia;**

Son 10 yılda moleküler temelde gelişmelerle talasemi intermedia fenotipine yol açan genetik mutasyonlar belirlenmiştir.(103) Talasemi intermedia beta globin protein yapımının kısmi supresyonuna yol açan defektif bir genle oluşur. Hastalıkta eritrositlerin yaşam süresi anemiye yol açacak kadar kısalmıştır, ancak düzenli kan transfüzyonu gerekmemektedir. Klinik fenotip talasemi minor (heterozigot durum) ve major (homozigot durum) arasındadır. Talasemi major ve talasemi intermedia ayırıcı tanısı klinik, hematolojik, genetik ve moleküler kriterlere dayanılarak yapılır. Ayrıca yaş, hepatomegali, splenomegali ve bazal hemoglobin değerlerine göre değerlendirilen bir skorlama sistemi de mevcuttur. Beta-talasemi intermedialı olgularda moleküler dengesizlik talasemi traitten daha ağır, talasemi majordan daha hafiftir. Çoğu hastada her iki globin lokusunu etkileyen homozigot ya da bileşik heterozigot durumu vardır. Üç temel nedeni vardır:

1. Hafif ( $\beta +$ ) mutasyonu
2. G $\gamma$ -promoter bölgesinde HbF artışıyla ilişkili Xmn-I enzim polimorfizminin varlığı
3. Beraberinde alfa-talasemi varlığı

Alfa-globin zincirinde artmış yapım beta heterozigozitesi ile ilişkili triplicated alfa genotipi ve beta ve delta beta talasemi etkileşimine neden olur.(104) Talasemi intermedialı hastalarda genotip analizi yapmak önemlidir, böylece hafif hastalığın erken tanısı konularak düzenli kan transfüzyonlarının verilmesi önlenir. Talasemi intermedia

klirik seyrinden üç temel faktör sorumludur: ineffektif eritropoez, kronik anemi ve demir yükü. Alfa zincirler çok dayanıksızdır, kemik iliği eritroid prekürsörlerinde çökerek membran hasarına ve hücre ölümüne yol açar (ineffektif eritropoez). Medüller ve ekstramedüller bölgelerde eritroid ilik hipertrofisi ineffektif eritropoezi ağırlaştırarak kafa ve yüzde karakteristik deformitelere neden olur. İneffektif eritropoeze bağlı anemi masif eritroid ilik hipertrofisi ile (medüller/ekstramedüller), genişleyen ilik uzun kemiklerde kortikal incelme ve patolojik kırıklar görülür. Talasemi intermedialı hastalarda oluşan demir yükü kan transfüzyonlarından çok, hemoliz ve gastrointestinal emilimin artmasına bağlı gelişmektedir. Kronik anemi gastrointestinal demir emiliminin artmasına neden olur. Demir yükü talasemi majorda görülen transfüzyona bağlı demir yükünden daha az olsa da kardiyak yetmezlik, hepatik fibrozis, endokrin anormallikler gibi komplikasyonlar gelişebilir. Transfüzyon uygulanmayan hastalarda da ineffektif eritropoez, periferde eritrosit yıkımı ve artmış GI emilime bağlı demir yükü görülür. T1'lı hastalarda da anemiye sekonder yüksek output vardır. HbF yüksekliği oksijen affinitesi nedeniyle doku hipoksisini artırmaktadır ve bu anemiyle birlesince hastalar devamlı doku hipoksisi altında kalmaktadır. Hastalıkta demir birikim oranı yavaş olduğu için komplikasyonlar geç yaşta ortaya çıkmakta ve talasemi majorda sık görülmeyen komplikasyonlar görülmektedir: folik asit eksikliği, safra taşları, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon, gebelik ve infertilite, tromboz ve ekstramedüller hematopoez gibi.(104,105)

Ekstramedüller hematopoez talasemi intermedialı hastalarda kronik anemiyi düzeltmek için kompanzatuvar kemik iliği aktivitesinin artması ve kemik iliği dışında normal kan hücrelerinin ortaya çıkması ile görülür. Primer olarak dalak, karaciğer, lenf bezleri, göğüs ve vertebrada eritropoetik doku kitlesi şeklinde ortaya çıkar. Göğüs ve vertebraya yakın lezyonlar, gelişen hematopoetik doku ile spinal kord basısına yol açabilir. Spinal kord basısı, parapleji ve kauda ekina sendromu gibi nörolojik bulgulara ve intratorasik kitlelere neden olabilir.(106) İneffektif eritropoez ve periferik hemolize bağlı hastalar böbrek taşlarına yatkın olup, hidronefroz ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Distrofik deri değişiklikleri ve bacak ülserleri hemoglobinopatilerin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Daha genç hastalarda daha sık görülür (genç hastaların üçte birinde). Ülserler çok ağrılı olup, tedavisi zordur. Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesi açısından en yüksek riskli grup, anlamlı anemi, trombositoz, yüksek ferritin düzeyi olan splenektomili bayanlardır. Hastalarda kronik anemi artan oranda spontan abortus, preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği ve endokrin komplikasyonlara (hipogonadotropik hipogonadizm, diyabet, hipotiroidi, gecikmiş puberte) yol açtığı gösterilmiştir.(104)

Talasemili hastaların tümünde hemostatik değişiklikler görülürken, talasemi intermedialı hastalarda tromboza yatkınlık talasemi majora göre daha belirgindir. Tromboembolik

olaylar düzenli transfüze edilen talasemi majorda %2-4, talasemi intermedialı hastalarda ise %10-29 oranında görülmektedir.(70)

Kemik değişiklikleri gelişmeden önce transfüzyonun bağlanmasıyla bu kemik anormallikleri önlenir. Her iki cinsten vertebra ve kalçada osteoporoz insidansı artmıştır. Hipogonadizm, hipotiroidizm ve diyabetes mellitus nadir görülür. Puberte gecikmesi olsa da normal seksüel gelişim vardır ve genellikle fertildir.

Psödoksantoma elastikum; elastik liflerin jeneralize dejenerasyonu, kaba fenotipik ekspresyon ile karakterize, nadir bir herediter bağ doku hastalığıdır. Klinikte kütanöz, oküler ve vasküler bulgular görülür. Hastalarda yüksek ürik asit düzeylerine bağlı gut artriti gelişebilir.

Tedavide talasemi majorda olduğu gibi standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hastaların çoğunda splenektomi ile transfüzyon gereksinimi azalır, ancak artmış pulmoner arter basıncı ve yüksek output durumu düzelmez.(105) Talasemi intermedialı hastalarda splenektomi sık yapılmayan ve genellikle geç yaşta başvuru olan bir tedavi şeklidir. Splenektomi endikasyonları büyüme geriliği veya sağlıkça kötü olmak, lökopeni, trombositopeni, artmış transfüzyon isteği, semptomatik splenomegali olarak belirtilmiştir. Talasemi intermediada splenektominin primer endikasyonu, hipersplenizmin bulgularının ortaya çıkmasıdır (Hb seviyesinin 7 mg/dl'nin altında progresif azalması, lökopeni  $<3000 \text{ mm}^3$ , trombositopeni  $<80.000 \text{ mm}^3$ ). Sıklıkla splenektomi hemoglobin seviyesini normal düzeye getirir ve transfüzyon terapisinden sakınmayı sağlar. Uygun olmayan transfüzyonlar ilik dışı hematopoezin yol açtığı masif hipersplenizme neden olur. Bunun yanında, alloimmunizasyon da hipersplenizm gelişmesine katkıda bulunur. Hipersplenizm, nadiren beta-talasemi majörün komplikasyonu olan otoimmün hemolitik anemi sonucunda da oluşabilir.

Hastalığın heterojenitesi nedeniyle transfüzyona bağlama kararı zordur. Kendini iyi hisseden ve uygun yaşam aktivitesini normal şekilde sürdüren hastalarda transfüzyon gerekmez. Genellikle ortaya çıkan problemler, Hb değeri 7 g/dl altında seyreden hastalarda kronik hipoksiye bağlı gelişmektedir. Splenektomiden sonra tromboz riski artmıştır. Transfüzyon ağır anemi belirtileri varsa (büyüme ve gelişme geriliği) düşünülmeli, düzenli transfüzyona bağlanmayarak transfüzyona bağımlılık önlenmelidir. Transfüzyon endikasyonları: anlamlı anemisi olan çocuklarda gelişme bozukluğu, kemik deformitelerinin ortaya çıkması, düzeltilebilen faktörlerle ilişkili olmayan artan anemi, klinik olarak tromboza yatkınlığın kanıtı, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon gelişmesi, gecikmiş ya da kötü pubertel büyüme, dalakta progresif büyüme olmasıdır. Transfüzyon kararı verince talasemi majordakine benzer transfüzyon rejimi uygulanır. Şelasyon

tedavileri açısından da hastalar yakın takip edilmelidirler. Talasemi intermedialı hastalarda fetal hemoglobin sentezinin artması aneminin düzelmesine yardımcı olur. Bu amaçla eritropoetin, hidroksiüre, 5-azasitidin denenmiştir. Transfüzyon gereksinimi olan hastalarda kök hücre nakli de tedavi seçenekleri arasındadır.

## **2.7. TEDAVİ**

### **2.7.1. Transfüzyon**

Temel prensip düzenli eritrosit transfüzyonudur. Günümüzde, talasemi major tedavisinde çoğunlukla hipertransfüzyon tedavi rejimi uygulanmaktadır. Hipertransfüzyon yönteminin amacı yeterli eritrosit transfüzyonu ile hemoglobin düzeyinin 9-10 g/dl seviyesinde tutulmasıdır. Böylece aşırı ekstramedüller hematopoez ve doku hipoksisi engellenir, yeterli oksijenizasyon ile normal büyüme gelişme sağlanıp, iskelet deformitelerinin oluşması önlenir. Eritropoez baskılanarak intestinal demir absorpsiyonu minimale iner. Ayrıca bozuk eritrositler dolaşımda daha az miktarda olacağı için splenomegali ve hipersplenizm daha az görülür.(107) Hipertransfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu hemokromatozistir.(107) Bir ünite kanda yaklaşık olarak 200mg demir bulunmaktadır. Oysa vücudumuzun ihtiyacı olan günde sadece 1 mg demirdir. Üstelik vücudumuza giren bu aşın demiri kendiliğinden uzaklaştıracak bir düzenleyici mekanizma yoktur. Günde vücudumuz en fazla 2-4 mg kadar demiri uzaklaştırabilmektedir. Genelde 10-15ml/kg eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. Kan volümünün hızlı artmasını önlemek için transfüzyon miktarı günde 15-20ml/kg, saatte 5ml/kg'ı geçmemelidir. Kardiyak sorunu olan hastalarda daha yavaş transfüzyon yapılmalı ve gerektiğinde diüretik uygulanmalıdır. Hastanın hemoglobin değeri; 9,5 g/dl'nin altında, transfüzyon sonrası 13,5 g/dl üzerinde olmamalı, ortalama 10-12 g/dl'de tutulmalıdır.(108) İzlemede, Hb değerinde dalağı alınmamış hastalarda 1 g/dl/hafta, dalağı alınmış hastalarda ise 1,5 g/dl/hafta düşme beklenir. Eğer hemoglobin daha fazla bir hızla düşüyorsa eritrositlere karşı alloimmunizasyon, hipersplenizm ve/veya hepatomegali, kanın kalitesinde yetersizlik, kanama, enfeksiyona bağlı eritrosit yıkımının artması gibi nedenler araştırılmalıdır. Transfüzyon için lökosit azaltılmış kan ürünleri ve Rh ve Kell antijenleri için fenotipik olarak uyan kan ürünleri gereklidir. Son yıllarda transfüzyon tedavisinde exchange transfüzyon, aferez yöntemi ile 2ü eritrosit transfüzyonu, yapay kan gibi yenilikler de denenmiştir.

### **2.7.2. Splenektomi**

Yılda 200-250ml/kg konsantre eritrosit transfüzyonu gereksinimi veya hastanın transfüzyon gereksiniminin splenektomili hastalara göre %50 fazla olması ya da ağır

lökopeni veya trombositopeni olması splenektomi endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Yıllık kan tüketim hızındaki artışın hipersplenizm lehine değerlendirilebilmesi için, geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu ve eritrosit suspansiyonu düşük Hb içeriği olasılıkları dışlanmalıdır.(109) Splenektomini en önemli riskleri kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına ve tromboemboliye yatkınlıktır. Postsplenektomi enfeksiyon riski nedeniyle 5 yaş öncesinde splenektomi yapılmamalıdır. Hastalar splenektomiden en az 15 gün önce polivalan pnömokok aşısı, Haemophilus influenza tip B, meningokok ve influenza aşılı ile aşılanmalıdır. Splenektomi sonrası hastalarda lökositoz ve trombositoz görülebilir. Splenektomili hastalarda, pulmoner emboli, portal ven trombozu ve derin ven trombozu gibi trombotik olaylar sıktır. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur.

### **2.7.3. Şelasyon**

Düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri öncesinde, talasemi major yaşamın ilk dekadında hızla fatal sonuçlanan bir hastalık iken, son bir kaç dekad içinde, talasemik hastaların yaşam beklentisinin giderek artış gösterdiğini bildirmektedir.(110) Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12 - 15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Tedaviye başlamada karaciğer demir yoğunluğunun saptanması şart değildir. Günümüzde non-invaziv bir yöntem olarak tercih nedeni olan R2 MRI ile karaciğer demir birikimi >3.2 mg/g karaciğer kuru ağırlığı ise demir şelasyonu başlatılır.(tablo 3) Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Şelatör toksisitesinden kaçınmak için, demir şelasyonunda karaciğer demirini normal seviyelerde sürdürmek hedeflenmemelidir.(111) Demir birikiminin, kemik iliği hiperaktivitesi sonucu, gastrointestinal demir emiliminin artışı ile ilişkili olduğu talasemi intermedia olgularında, talasemi major olgularına göre demir daha yavaş birikime uğrar.(112) Serum ferritin değerleri 500-1000 µg/L bulunan olgularda karaciğer demir düzeyinin ölçümü önerilir. Karaciğer demir yoğunluğu >7 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerinde olan olgularda demir şelasyonu başlatılır.

İdeal demir şelatörü; Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi, demirin geri salınımına izin vermeyen, negatif demir dengesini sağlayan, sadece aşırı demiri uzaklaştıran, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmeyen, toksik olmayan, yan etkileri kabul edilebilir ve tolerabilitesi iyi kullanımı kolay demir şelatörüdür.

### 2.7.3.1. Desferrioksamin (DFO)

Desferal heksadentate (6 dişli) hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir demir şelatörüdür. Tek bir Desferal molekülü, bir demir atomunun 6 koordinasyon alanının tamamını bağlar ve stabil bir demir şelatör kompleksi oluşturur. Oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlıdır. Bu nedenle standart uygulaması, s.c. ve uzun süreli infüzyon yoluyla yapılır. Desferal üriner ve feçes yoluyla atılır. DFO solüsyonu konvansiyonel pilli pompalar (Desferal pompası) ile 8-12 saat veya daha hafif, sessiz balon pompalar (Desferal infusor) ile 24 – 48 saat devamlı subkutan veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir. Düzenli transfüzyon programındaki demir yüklü olgularda ideal DFO sağaltımı, haftanın 7 günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulamadır. Bununla beraber haftanın mutlaka en az 5 günü uygulanması yaşamsaldır.(113) DFO infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozda başlatılmalı ve 5 yaşından sonra en fazla 40 mg/kg'a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg'a kadar yükseltilmelidir. Serum ferritin düzeylerinin 2500 µg/ml üzerinde ve/ veya karaciğer demir yoğunluğu 15 mg/g kuru ağırlık üzerinde olan ve/veya kardiyak hastalığı bulunan (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF<%50) olgularda, haftanın 7 günü DFO şelasyonu gereklidir.

C vitamini, demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınır. DFO infüzyonundan bağımsız C vitamini kullanılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır.

Ferritin düzeyleri, 1000 µg/L altında olduğu olgularda DFO toksisite riski artmaktadır. Bu olgularda, DFO toksisitesini önlemek için daha düşük doz ayarlaması gereklidir. Teropötik indeks değeri <0.025 olacak şekilde günlük DFO dozu düzenlenir.(114)

DFO da yan etkiler; yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kayıpları görülebilir. Bu yönden hastalara yılda bir kez odiyometri kontrolü önerilir. Erken dönemde yakalanması halinde geri dönüşümlüdür. Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikleri kapsayan, görme ile ilgili problemler ortaya çıkabilir. Görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık ve renk duyusu kaybı, görme alanı kaybı şeklindedir. Genelde düşük demir yükünde yüksek DFO rejimlerinde görülür. Yılda bir kez funduskopi ve elektroretinografi önerilir. Lokal olarak da subkutan infüzyon alanında, ciltte şişlik ve kızarıklık şeklinde lokal reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Demir aşırı yükünde yersinia enfeksiyonu riski artmıştır ve bu risk DFO sağaltımı ile daha da artar.(115) DFO kullanımı talasemi major olgularında genellikle demir yükünü azaltarak büyümeyi iyileştirir. Ancak hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Büyüme hızında azalma ile beraber rahitis benzeri kemik değişiklikleri ve distal ulnar, radial ve tibial metafizlerde radyolojik anomaliler

tanımlanmıştır. Vertebral büyüme geriliği (trunkal kısalık) veya vertebral demineralizasyon ile ilişkili ılımlı değişiklikler ve vertebralarda düzleşme bildirilmektedir. Nadir olarak ateş, kas ağrısı gibi jeneralize reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyonlar, böbrek yetmezliği, interstisyel pnömoni saptanmıştır.

### 2.7.3.2. Deferipron (DFP)

DFP bidentate, küçük velipofilik bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 3 deferipron molekülü gerekir. Oral alımını izleyerek barsaklardan emilir, plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Lipofilik oluşu doku penetransının daha iyi olmasını sağlamaktadır. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır. 75-100 mg/kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla), ana öğünlerle, bol su ile alınması ve hergün kullanılması önerilir. İlacın yarılanma ömrü 53-156 dakika olduğundan günde üç kez verilir. DFP'nun yüksek dozda da etkisiz kalması halinde DFO ile kombinasyon tedavisi seçilebilir. Hastanın demir yükü ile ilişkili olarak, konvansiyonel dozlarda (40-60 mg/kg/g) DFO, haftanın 2-7 günü DFP'la beraber kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi, gebelik veya kök hücre nakline hazırlık gibi demir yükünün hızla uzaklaştırılması istenen durumlar için de iyi bir şelasyon modelidir. Kalp demir birikimi olan olgulardaysa, kalp demirini uzaklaştırmada, daha lipofilik ve daha küçük bir molekül olan DFP'nun kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'den daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. DFP'nun görece yüksek dozlarda (92 mg/kg/g) kullanıldığı, bir yıl süreli prospektif randomize bir çalışmada, DFP grubunda kardiyak demir miktarında azalma, standart DFO kullanımına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca DFP grubunun LVEF'deki artış, DFO grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.(117) Bu çalışma sonuçları, Anderson ve ark'nın retrospektif çalışması ve Borgna-Pignatti'nin DFP ile kardiyak hastalıksız yaşama dair verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, DFP'nin kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'dan daha hızla etkili olduğu sonucuna ulaşılabilir.(117,118)

DFP'nin en ciddi yan etkisi nötropeni ( $<1500 / \text{mm}^3$ , %6.5) ve agranülositozdur ( $<500/\text{mm}^3$ , %0.6). Tedavinin ilk aylarında ve splenektomili olmayan olgularda daha sık tanımlanmaktadır.(119) Bulantı ve kusma; DFP'nin en sık yan etkisidir. Özellikle ilacın ilk başlandığı haftalarda karşılaşılr ve kısa sürede tolerans gelişir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; ALT düzeylerinde geçici dalgalanmalar beklenebilir. Çinko eksikliği, artrit, artraljiler olabilir. Hamilelik ve emzirme döneminde kullanılmaz.

### 2.7.3.3. Deferasirox (ICL670)

Deferasirox kimyasal yapısı;  $\text{Fe}^{+3}$ 'e afinitesi yüksek, tridentate demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasirox molekülü gerekir. Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanımı, 24 saat yeterli şelasyon etkinliğini sürdürebilmesini sağlar. Hepatik alım ve metabolize edilmesini izleyerek (açılglikuronid) başlıca biliyer yolla ince barsağa atılır (<%10 idrarla atılmaktadır). Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun %84'ü) dışkı yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan bölümü azdır (dozun %8'i). Zn ve Cu gibi 2 değerli elementlere afinitesi çok düşüktür. Aylık serum ferritin seviyeleri ile ilaç yanıtının değerlendirilmesi önerilir. 3-6 aylık izlem sonunda, serum ferritin seviyeleri temelinde, gerekirse doz ayarlaması yapılabilir. Deferasirox, hepatoselüler labil demir havuzunu ve sirkulasyondaki demiri (retikuloendotelial makrofajlardan salınan demir ve NTBI) mobilize eder. Deferasirox'un kalp hücreleri ve subselüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir.(120)

Yan etkiler olarak kreatinin düzeylerinde artış izlenebilir. Bazal serum kreatinin ölçülmeli ve ayda bir kez serum kreatinin izlemi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-barsak yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir.(121) Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ciltte ürtiker tarzı döküntüler, lens opasitesi ve işitme kaybı saptanabilir.

**Tablo 3 :** Takip parametreleri ve hedef değerler

| Parametre                    | İzlem sıklığı   | Şelasyona başlama değerleri | Şelasyon tedavisinde hedef değerler |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ) | 3-4 kez/yıl     | >1000                       | 500 -1000                           |
| R2 MRI (mg/g kuru ağı)       | 1/yıl           | >3.2                        | 3.2 7.0                             |
| T2* MRI (msn)                | 1/yıl (>10 yaş) | -                           | >20                                 |

### 2.7.4. Talasemide transplantasyon

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) talasemi majorlu olgularda hücresel tedavide bir dönüm noktası olmuştur ve bugün için tek kesin tedavi yöntemi olarak birçok merkezde uygulanmaktadır. Talasemili hastalarda HKHT nun amacı inefektif eritropoeze neden olan talasemik kemik iliği yerine normal eritropoez sağlayacak

sağlıklı kemik iliği oluşturmaktır. HKHT sonrası talasemisiz yaşam olasılığı %80 in üzerindedir. Tek kesin tedavi yöntemi olmasına rağmen uygun verici bulma sorunu HKHT uygulamalarını sınırlamaktadır. Akraba verici bulma şansı yaklaşık olarak %30 dur. Talasemili olguların transplantasyon sonrası dönemde kimerizm, demir yükü ve geç yan etkiler yönünden izlenmesi önem taşımaktadır. Talasemi majorlu olgularda HKHT sonrası donör ve hasta hücrelerinin birlikteliğini ifade eden “mikst kimerizm” %30 oranında görülmektedir. Kimerizm tesbit edilen olgularda iki yıl içinde rejeksiyon görülme sıklığı daha yüksektir. Buna karşılık her iki hücre popülasyonu karşılıklı tolerans ile normal yaşamlarını sürdürerek olgunun transfüzyona gereksinimi olmaksızın Hb düzeyini kabul edilebilir sınırlar içinde devam ettirebilmektedir. HKHT sonrası izlemde diğer önemli bir konu demir yükünün izlenmesi ve aşırı demir yükünün vücuttan atılmasıdır. Genellikle bu amaç için flebotomi ve şelasyon tedavileri uygulanmaktadır. Flebotomi hemoglobin düzeyi 9 gr/dl nin üzerinde olan olgularda transplantasyon sonrası birinci yıldan itibaren yapılabilir. İki hafta ara ile 6 ml/kg flebotomi yapılması önerilmektedir. HKHT uygulanmış beta talasemili olgular geç yan etkiler yönünden izlenmelidir. Hastalar transplantasyon sonrası belirli aralıklar ile büyüme-gelişme, endokrin ve kardiyak yan etkiler yönünden değerlendirilmelidir.(122) Bugün için AHKHT talasemide tek kütatif yaklaşımdır ve talaseminin sık görüldüğü pekçok ülkede KHT programlarına alınmıştır.

## 2.8. EKO KARDİYO GRAFİ

Ekokardiyografi, ultrasonik dalgaları kullanarak kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Vücuttan yansıyan ultrasonik dalgalar ekokardiyografi cihazında toplanır ve bilgisayar programı yardımıyla görüntü haline getirilir. Ekokardiyografide kullanılan frekans 1-7 Mega Hertz'dir. Elde edilen eko dalgaları ekranda ya çizgiler halinde (Amplitude-A mode), ya da ışıklı noktalar halinde (Brightness-B mode) gösterilir. Eğer noktalar halinde elde edilen eko hareketli bir şekilde verilebilirse bu da M-mode (Motion) olarak adlandırılır. Normal bir kişide, ekokardiyografi yapmaya elverişli alanlar eko pencereleri olarak bilinmekte olup sol parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal olmak üzere dört eko penceresi vardır. Bu bölgelerde birbirine dik iki düzlemde görüntü elde edilebilmektedir. İki boyutlu ekokardiyografinin çalışma prensibi, anatomik yapıları incelemek üzere yansıyan ultrason sinyallerinin analizine, Doppler tetkikleri ise yansıyan ultrason sinyallerinin frekans değişiminin analizine dayanmaktadır. Ekokardiyografik analizler;

1-transtoraksik ekokardiyografi, 2-intraoperatif ekokardiyografi a-transözofajiyal b-epikardiyal, 3-3 boyutlu (3D ekokardiyografi), 4-Stres ekokardiyografi olarak sıralanabilir.

Ayrıca Intravasküler ultrason(IVUS) ve kontrastlı ekokardiyografi modaliteleri de mevcuttur.

**M-mod ekokardiyografi:** Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu boyutu, interventriküler

septum ve posteriyor duvar kalınlıkları, sol atriyum boyutu ve aort çapının ölçülmesinde, ayrıca global olarak eş zamanlı kasılan sol ventrikülde Teichholz metodu ile ejeksiyon fraksiyonunun ve fraksiyonel kısalmanın belirlenmesinde standart yöntemdir.

**2-D ekokardiyografi:** Birçok düzlemde görüntü sağladığı için tek başına ya da M-mod

ekokardiyografi ile birlikte kullanılarak kalbin yapısı, kapaklar ve kalple ilişkili büyük damarlar hakkında detaylı morfolojik bilgi sağlar. Sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde, özellikle duvar hareket bozukluğu varlığında Simpson yöntemi ile M-mod ekokardiyografiye göre daha hassas ve doğru sonuç alınır. Konjenital anomaliler, kinezi bozuklukları, kapak patolojileri, intrakardiyak trombüs ve kitleler, perikard hastalıkları, perikardiyal effüzyon gibi pek çok kardiyak patolojinin tanısında en önemli tanı yöntemidir.

**Doppler ekokardiyografi:** Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir.(şekil 4) Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Bu şekilde doku Doppler tekniği miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonlar hakkında bize bilgi verir. Doppler ekoda hedef eritrositlerdir, odaklandığı nokta fizyoloji ve hemodinamidir. Bize kalp ve büyük damarlardan geçen kan akımının yönü, hızı ve paterni hakkında bilgi verir. Doppler ekokardiyografinin bugün en sık kullanım alanı kapak hastalıkları ve ventrikül diyastolik fonksiyonunun belirlenmesidir. Doppler görüntüleme yöntemlerinde bizzat akım değil akım hızı kaydedilir. Kardiyovasküler incelemelerde kullanılan beş temel tip Doppler tekniği mevcuttur. Bunlar; “pulsed wave” Doppler, “continuous wave” Doppler, renkli akım Doppler, doku Doppler ve vasküler “duplex scanning” teknikleridir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel

pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Uygulama yöntemleri;

#### 1- Spektral Doppler

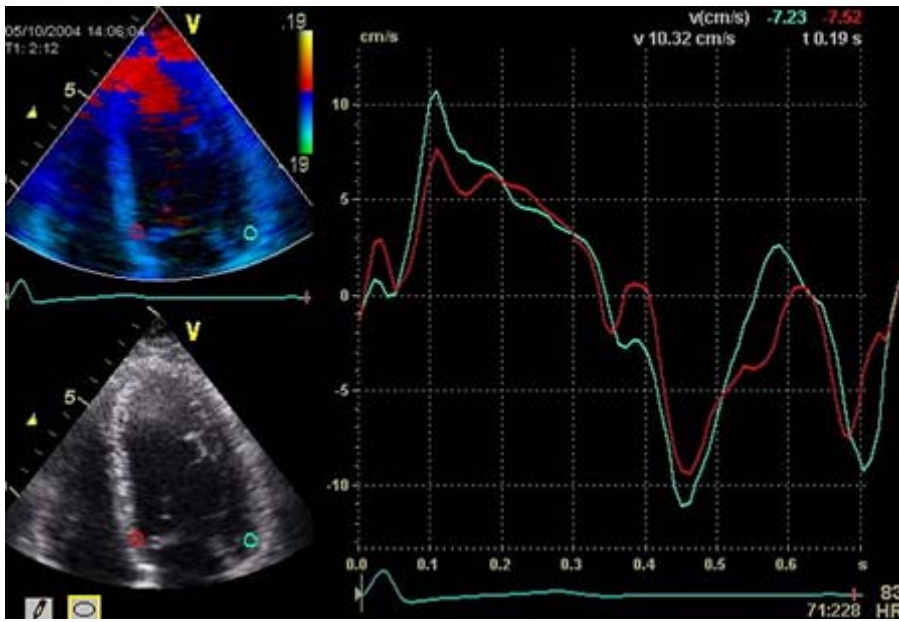
a- Continuous wave Doppler (CWD)(devamlı akım doppleri)

b- Pulsed wave Doppler(PWD) (vuru akım doppleri)

#### 2- Colour flow imaging(CFI)(renkli akım görüntüleme)

#### 3- Tissue Doppler(doku Doppler)

#### 4- Duplex scanning



**Şekil 4:** Doku doppler görüntülenmesi örnek görüntüsü

### 2.9. AMBULATUVAR KALP RİTM KAYDI ve KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Sürekli elektrokardiyogram (EKG) kayıtlarındaki, QRS kompleksleri üzerinde birbirini takip eden R dalgalarının zaman aralıklarındaki değişim, kalp hızı değişkenliği (KHD) olarak isimlendirilmektedir. Bu yöntem devamlı kaydediciler ve aralıklı kaydediciler olarak ikiye ayrılabilir. Devamlı kaydedicilerin prototipi Holter monitörüdür. Aralıklı kaydediciler ise hadise kaydediciler ve lup kaydediciler olarak ayrılırlar.

Holter monitör en sık kullanılan ambulator elektrokardiyografik kayıt metodudur ve 24-48 saat süresince Ekg kaydı yapar. Aritmik senkop düşündürülen semptomları olanlarda, açıklanamayan senkopu, kalp hastalığı, anormal Ekg'si olan hastalarda önerilir. Aritminin sıklığını, günün saatleri içerisinde olan değişkenliği hakkında bilgi verir.

Ambulatuvar Ekg kullanım endikasyonları; aritminin belirlenmesi, risk değerlendirmesi, antiaritmik tedavi etkinliği, miyokardiyal iskeminin saptanması, pacemaker ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör fonksiyonunun değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. Aritminin senkop, presenkop, baş dönmesi, çarpıntı gibi semptomlarla ilişkisi incelenir. Bunların dışında aralıklı nefes darlığı, açıklanamayan göğüs ağrısı, epizodik yorgunluk ve terleme gibi diğer semptomlar da kardiyak aritmilere bağlı olabilir. Ambulatuvar Ekg kaydı semptomatik olmayan fakat aritmi riski olan hastaları belirlemek için de kullanılır. Bu yönde incelenebilecek hasta grupları miyokardiyal infarktüs sonrası, kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı, diyabetik otonom nöropati, hemodiyaliz hastaları, hipertansiyon tanıları almış olan hastalardır.

Sinüs düğümü depolarizasyonundan kaynaklanan komşu iki QRS kompleksi arasındaki periyot N-N(normal-normal) intervali olarak tanımlanır. Kalp hızı değişkenliği(KHD) N-N terminalindeki değişkenliğin ölçümüdür ve kardiyak otonomik aktivitenin bir göstergesidir. Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtan, frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir. Kardiyovasküler olay ya da ani ölüm için risk artışı göstermekte kullanılmaktadır. Akut miyokard infarktüsü geçirenlerde mortaliteyi öngörmede, ejeksiyon fraksiyonu kadar değerli bulunmuştur.(123,124) Sadece Holter monitöründeki kayıtlardan elde edilen zaman ve sıklık alanlarının spektral metotla analiz edilmesiyle hesaplanır. KHD, kalbin vagal ve sempatetik sinir input durumu ile ilgili kantitatif bilgi verir. Fiziksel aktivite, postural değişiklikler ve emosyonel uyarıların yokluğunda KHD, sinüs düğümü hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişiklikleri gösterir.

Kalp hızı değişkenliği analizi iki yöntemle yapılır: time domain ve frekans domain analiz. Time domain analizde RR intervallerinin standart sapmasını gösteren SDNN otonomik sinir sistemi dengesinin genel bir ölçümüdür, kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu RR intervali sayısının toplam RR sayısına bölümüyle hesaplanan pNN50 ise özellikle parasempatik aktiviteyi yansıtır. Frekans domain analizleirnde RR intervallerinin spektral analizi iki yolla yapılır: yüksek frekans(HF 0,16 ile 0,5 Hz arasındaki spektral komponent) ve düşük frekans(LF 0,04 ile 0,15 Hz arasındaki spektral komponent). HF dominant olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilir, LF ise hem sempatik hem de parasempatik sistemin kontrolü altındadır. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin bir göstergesidir.(125)



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 01.01.2009-01.12.2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinikleri ve Poliklinikleri, Erişkin Hematoloji Polikliniği, Pediatrik Hematoloji Kliniği ve Poliklinikleri'ne başvuran talasemi major ve talasemi intermedia tanılı vakalar alınmıştır. Bu dönemde hastanemizde yatarak tedavi almış ve/veya ayaktan takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Her olgunun yaş, cinsiyet, transfüzyon sıklığı, kilo, boy, eşlik eden hastalıkları, tanı yılı, splenektomi varlığı, hemoglobin ve hematokrit değerleri, trombosit, lökosit sayıları, ferritin düzeyi, kreatinin değeri, pro-BNP değeri, kan glukoz, AST, ALT değerleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulguları kaydedilmiştir. Bu araştırma İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanarak yapılmıştır. Kontrol grubu olarak, daha önce bilinen konjenital veya edinsel kardiyak patolojisi bulunmayan, kronik bir hastalığı ve herhangi bir nedenden dolayı uzun süreli ilaç kullanım ihtiyacı olmayan, yapılan kardiyak tetkiklerde anlamlı kardiyak patoloji saptanmayıp sağlıklı olduğu varsayılan 15-33 yaş arasındaki sağlam adölesan ve yetişkin popülasyon çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaneye başvuru anında 25 mm/sn ve 10 mm/mv kalibrasyonda 12 derivasyonda çekilen EKG kayıtları incelendi. Yine tüm hastaların hastaneye başvuru anında anında çekilen EKG'lerinde kalp hızı, ritmi, PR mesafesi, QRS genişliği, QTc süresi değerlendirildi.

Hastaların tam ekokardiyografik değerlendirmesi (sol lateral pozisyonunda Transtorasik 2-D, M-mode, Renkli Doppler Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi) Kardiyoloji Kliniği'nde, Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre yapılmıştır.(126) Görüntüler parasternal kısa eksen, uzun eksen ve apikal dört boşluk pozisyonlarında belirlendikten sonra M-mode ile aort çapı, sol atrium çapı, sol ventrikül sistol ve diastol sonu çapları, interventrikül septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçülmüştü. Ejeksiyon fraksiyonu Teicholz yöntemi ile hesaplanmıştır. Sol ventrikül kitlesinin tespiti için Devereux formülü kullanılmıştır. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) "Sol ventrikül kütlesi / vücut yüzeyi alanı" ile belirlendi. Pulse Doppler ekokardiyografi, aynı transduser kullanılarak gerçekleştirilmiştir.(Vingmed System 7, General Electric, Horten, Norway) Sample volume, mitral ve triküspit kapak yapraklarının kapanma seviyesinin hemen altında konumlandırılarak şu parametreler hesaplandı: tepe E (E) (erken diyastolde tepe transmitral akış hızı), tepe A (A) (geç diyastolde tepe transmitral akış hızı), tepe E/A oranı (E/A). İzovolumik gevşeme süresi (IVRT) ve izovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT), mitral ve aort kapakları arasına sample volume konularak ölçülmüştü. IVRT ve IVCT, sırasıyla aortik akış hızı profilinin sonu ile mitral akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki aralık ve mitral akış hızı profilinin sonu ile aortik akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki

aralık olarak hesaplanmıştır. Ekokardiyografi incelemesi süresince, kalp hızı eş zamanlı olarak kaydedilmiştir. İVRT ve İVCT, Bazett formülü ( $\text{zaman}/\sqrt{\text{R-R aralığı}}$ ) kullanılarak düzeltildi. Ayrıca erken diyastolik dolusla izlenen dalga (E') ve geç diyastolde elektrokardiyografide P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olarak oluşan dalga (A') ölçümü yapılmıştır.

Kalp hızı değişkenliği için hastalara, 24 saat süre ile ambulator EKG takibi yapılmıştır. Elde edilen kayıtlardan otomatik olarak hesaplanan zamana dayalı kalp hızı değişkenliği parametreleri kullanıldı (Ortalama NN: Tüm normal RR intervallerinin ortalaması, SDNN: Tüm normal RR intervallerinin standart sapması, pNN50: Aralarında 50 ms'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi, SDANN: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapması, RMSDD: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamasının karekökü).(Tablo 4)

**Tablo 4:** 24 saatlik Ambulator EKG ölçüm parametrelerinden bazıları

| <i>Parametreler</i> | <i>Birim</i> | <i>Tanım</i>                                                                                             |
|---------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SDNN                | msan         | NN aralıklarının standart sapması                                                                        |
| SDANN               | msan         | Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması                            |
| RMSSD               | msan         | Komşu NN aralıklarının arasındaki farklar karelerinin toplamı alındıktan sonraki ortalamasının kare kökü |
| SDNN indeks         | msan         | Kayıttaki 5 dakikalık segment NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması                            |
| Triangular index    |              | Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü                                 |
| NN50                |              | Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NNintervalı sayısı                          |
| pNN50               | %            | NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü                                                         |

Tam kan sayımı coulter sayacı ile bakılmıştır. Üre, kreatinin düzeyleri Olympus Au 640 otoanalizöründe ölçülmüştü. ProBNP düzeyleri SIEMENS Dimension RL Max cihazıyla bakılmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma)

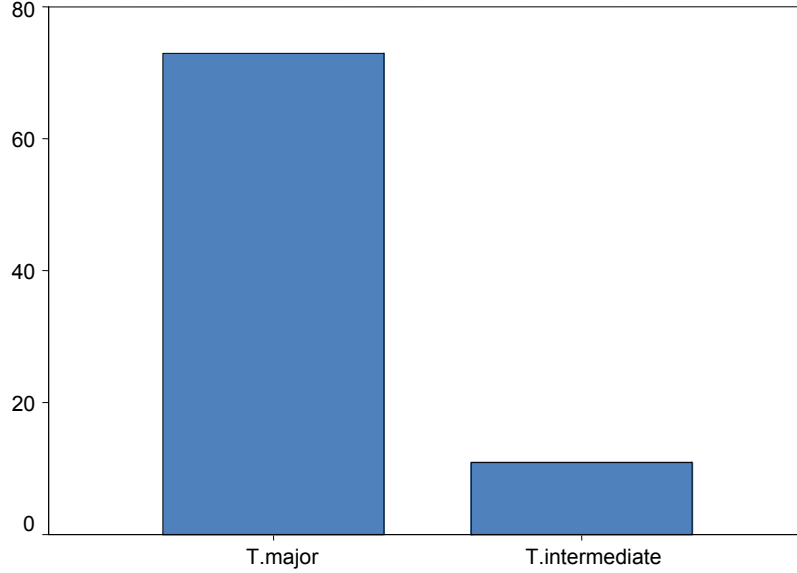
yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 84 talasemi major ve talasemi intermedia tanılı hasta alındı. Bunların 47'si erkek (%55,95) ve kalan 37'si kadın (%44,04) idi. Talasemi majorlu 73 hasta ve talasemi intermedialı 11 hasta bulunmaktaydı.(tablo 5)

**Tablo 5:** Talasemi tiplerinin dağılımı

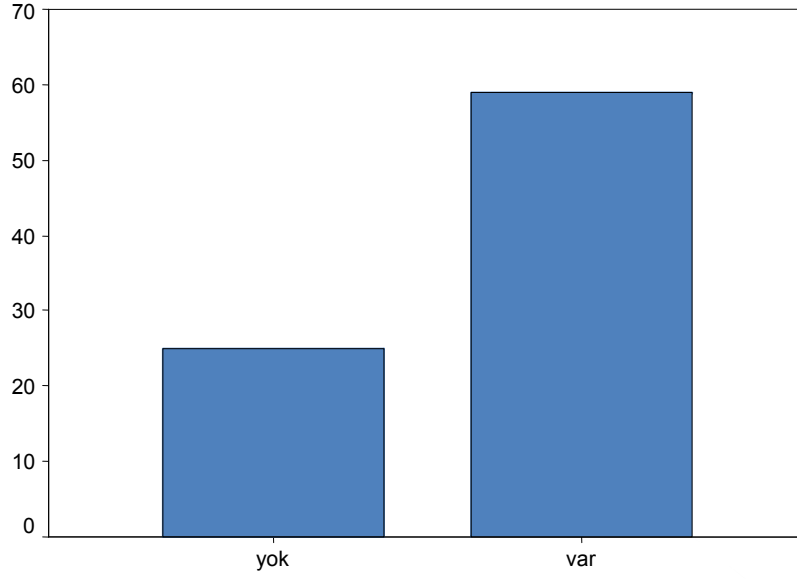


Kontrol grubu olarak 26 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubunda 15 erkek olgu ve 11 kadın olgu bulunuyordu. Talasemik hastalarda ortalama yaş  $21,5 \pm 6$ , kontrol grubunda ortalama yaş  $25,04 \pm 5,8$ 'di. idi. Talasemik olgularda ortalama boy  $1,58 \pm 0,1$  ve kilo  $52,25 \pm 9,26$  iken kontrol grubumuzda ortalama boy  $1,72 \pm 0,09$  ve ortalama kilo  $69,57 \pm 14,22$  idi. Talasemik hastalarda vücut yüzey alanı 1,06 ile 2,07 arasında değişmekteydi ve ortalama  $1,514 \pm 0,176$  idi.

Tanı yılı en az 2, en fazla 44 yıldır ve ortalama tanı yılı  $19,47 \pm 6,5$  idi.

Son 1 yıldaki ortalama transfüzyon sıklığı  $22,4 \pm 5,9$  idi.

84 talasemik olgunun 59 tanesi (%53,6) splenektomiliydi ve geriye kalan 25 hasta (%22,7) splenektomili değildi.(Tablo 6)

**Tablo 6:** Splenektomi sıklığı

84 talasemik olgunun 10 tanesinde (%9,1) diyabetes mellitus tanısı mevcuttu.

Korelasyon analizi ile incelendiğinde talasemik hasta grubunda ferritin düzeyi yaş ve tanı yılı ile ters koreleydi( $R=-0,267$ ,  $p=0,014$  ve  $R=-0,220$ ,  $p=0,045$ ). AST ve ALT düzeyleri ile koreleydi( $R=0,469$ ,  $p=0,0001$  ve  $R=0,481$ ,  $p=0,0001$ ). Ferritin düzeyi SDNN ile ters koreleydi( $R=-0,219$ ,  $p=0,045$ ). Ekokardiyografik parametrelerden ise sağ ventrikül çapı ile ters koreleydi( $R=-0,250$ ,  $p=0,022$ ). Ferritin düzeyiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişki bulunamadı( $p>0,05$ ). Ortalama kalp hızı ile koreleydi( $R=0,288$ ,  $p=0,008$ ).

Talasemik olgularda ortalama proBNP düzeyi  $69,04 \pm 66,18$  di. Çalışmamızda proBNP düzeyi yaş, vücut kitle indeksi, ferritin, kalp hızı değişkenliği, ortalama kalp hızı, sol ventrikül kitle indeksi ve sol ventrikül hacmi ile ilişkili bulunmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 7:** Talasemi major ve Talasemi İntermedia grupları arasındaki anlamlı farklılık oluşturan parametreler

| Parametre         | Talasemi major<br>n:73 | Talasemi intermedia<br>n:11 | p      |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Tx sıklığı</b> | 24±3,5                 | 11,8±7,5                    | 0,0001 |
| <b>Hb</b>         | 9,2±0,9                | 8,2±0,8                     | 0,001  |
| <b>SDNN</b>       | 127,4±45               | 163,6±50,4                  | 0,016  |
| <b>SPAP</b>       | 23,1±6,7               | 28,6±9,7                    | 0,019  |
| <b>P akım vel</b> | 94,3±18,2              | 108,4±30                    | 0,032  |

Talasemi tiplerine göre hastalar T. Major(TM) ve T. İntermedia(Tİ) olarak ayrıldı. İki grup arasında splenektomili vaka sayısı, vücut yüzey alanı, karaciğer fonksiyon testleri, ferritin düzeyi, sol atrium çapları, end-sistolik hacim, sol ventrikül kitle indeksi, doku Doppler velositeleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark yoktu( $p>0,05$ ). Ortalama yaş TM'li hastalarda  $20,5\pm4,5$  ve Tİ'li hastalarda  $28,2\pm12,1$  idi. Transfüzyon sıklığı TM'li hastalarda  $24\pm3,5$ , Tİ'li hastalarda  $11,8\pm7,5$  bulundu( $p=0,0001$ ). TM'li hastaların ortalama hemoglobın değeri  $9,15\pm0,85$  ve Tİ'li hastalarda hemoglobın  $8,18\pm0,72$  idi( $p=0,001$ ). Kalp hızı değışkenliği göstergesi olan SDNN (N-N aralıklarının standart deviasyonu) TM'li hastalarda  $127,4\pm45$ , Tİ'li hastalarda  $163,6\pm50,4$  olarak ölçüldü( $p=0,016$ ). Sistolik pulmoner arter basıncı TM'li hastalarda ortalama  $23,1\pm6,7$  ve Tİ'li hastalarda ortalama  $28,6\pm9,7$  olarak ölçüldü( $p=0,019$ ). (tablo 7) 84 talasemik hastanın 27'sinde(%24,5) kalp hızı değışkenliği azalmıştı. Bu 27 hastanın 20 tanesi talasemi major, 7 tanesi talasemi intermedia tanılıydı.

**Tablo 8:** Talasemik hastalarla kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan parametreler

| Parametre                 | Talasemi<br>major+intermedia<br>n:84 | Kontrol grubu<br>n:26 | p      |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------|
| <b>SDNN</b>               | 119,6±34,6                           | 162,5±34,2            | 0,0001 |
| <b>Ortalama kalp hızı</b> | 87,2±9,3                             | 77,3±7,7              | 0,0001 |
| <b>End sistolik hacim</b> | 41,6±13,6                            | 33,6±7,2              | 0,005  |
| <b>P aks zamanı</b>       | 135,3±22,9                           | 154,9±16,8            | 0,0001 |
| <b>P akım vel</b>         | 96,1±20,5                            | 79,3±15,4             | 0,0001 |

Talasemik hastalar ekokardiyografik ve 24 saatlik elektrokardiyografik bulgular açısından kontrol grubuyla kıyaslandı. Anlamlı farklılık oluşturan parametreler tabloda gösterilmiştir.(tablo 8) Ortalama SDNN talasemi hastalarında  $119,6\pm34,6$ , kontrol grubunda  $162,5\pm34,2$  olarak bulundu( $p=0,0001$ ). End sistolik hacim talasemi hastalarında  $41,6\pm13,6$ , kontrol grubunda  $33,6\pm7,2$  yüksek bulundu( $p=0,005$ ). Ortalama kalp hızı

talasemik hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Talasemi hastalarında  $87,2 \pm 9,3$ , kontrol grubunda ise  $77,3 \pm 7,7$  olarak hesaplandı ( $p=0,0001$ ). Pulmoner akım velositesi hasta grubunda  $96,1 \pm 20,5$ , kontrol grubunda  $79,3 \pm 15,4$  olarak ölçüldü ( $p=0,0001$ ). Pulmoner akselerasyon zamanı talasemi hastalarında  $135,3 \pm 22,9$ , kontrol grubunda  $154,9 \pm 16,8$  idi ve  $p=0,0001$  saptandı.

Olgularımızın son bir yıldaki transfüzyon sıklığı ile hastaların yaşı ters korele, SDANN ile koreleydi ( $R=-0,276$ ,  $p=0,011$  ve  $R=0,221$ ,  $p=0,044$ ). Çalışmamızda transfüzyon sıklığı ile ekokardiyografik parametreler arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )

Talasemik hastaların elektrokardiyografik incelemelerde ortalama kalp hızı  $88,02 \pm 13,5$  idi.

Takiplerimiz boyunca iki olgumuz dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle exitus olmuş, bir hastamız da serebrovasküler infarkt nedeniyle hastanemiz Nöroloji Yoğun Bakım'ında izlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Talasemi sendromları vücutta kronik demir birikimiyle seyreder. Uzaklaştırılamayan demirin parankimal birikimi çeşitli klinik tablolardan sorumludur. Kardiyak birikim ve komplikasyonlar talasemi hastalarındaki mortalitenin en önemli sebebidir. Bu kardiyak komplikasyonların başında da aritmiler ve kalp yetmezliği gelmekte ve en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Talasemilerde yapılan çeşitli çalışmalarda yaşla birlikte sistolik disfonksiyon oranının arttığı belirtilmektedir(96). Kalp yetmezliği tablosu sol ventrikül diyastol çaplarında artma ve sistolik disfonksiyon veya restriktif kardiyomyopatinin önplanda olduğu şekillerde görülebilir. Rutin ekokardiyografik inceleme, kardiyak MR görüntüleme, ferritin düzeyi takibi bu hastaların izleminde kullanılan yöntemlerdir. Talasemi hastalarının seyri esnasında ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay gelişimini öngördürücü parametrelerin tespiti, bu hastalardaki mortalite ve morbiditenin azaltılmasında faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda, talasemik olgularda ortalama boy  $1,58 \pm 0,1$  ve kilo  $52,25 \pm 9,26$  iken kontrol grubumuzda ortalama boy  $1,72 \pm 0,09$  ve ortalama kilo  $69,57 \pm 14,22$  idi. Boy ve kilo dağılımındaki bu farklılığın talasemi hastalarının aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre olan gelişme geriliği ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) kalbin otonom fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın vagal tonus azalması ve sempatik tonus artması ile birlikte olduğu ve ventriküler fibrilasyon için yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir.(127) Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve diyabetes mellitusun dahil olduğu birçok klinik durumda KHD'da düşme gözlenmektedir. Talasemik hastaların SDNN değerleri( $119,6 \pm 34,6$ ) kontrol grubuyla( $162,5 \pm 34,2$ ) kıyaslandığında anlamlı bir biçimde daha düşüktü( $p=0,0001$ ). Bilindiği gibi SDNN düşüklüğü kalp hızı değişkenliğinin bir göstergesidir ve bu düşüklük kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir. Bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi öngördürücü bir parametre olarak 6 aylık 24-saatlik Holter elektrokardiyografi takiplerinin bu hastaların klinik izlemine eklenebileceğini düşünmekteyiz. Bu veri ile ilgili geniş çaplı mortalite çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda, talasemi intermedia tanılı 11 hastanın 7'sinde kalp hızı değişkenliğinin azalmış olması bu hasta grubunda da kalp tutulumunun talasemi major olgularına benzer sıklıkta olabileceğini gösterebilir. Daha ılımlı bir seyir olmasına rağmen tanı yılının daha uzun olması T. İntermedia grubunda da kardiyak açıdan takibi önemli kılmaktadır.

24 saatlik Holter EKG'de ortalama kalp hızı talasemik hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve anlamlı fark oluşturmaktadır( $87,2 \pm 9,3$ 'e  $77,3 \pm 7,7$ ,  $p=0,0001$ ). Bu hastalarda kronik anemi tablosu bu sonuca etki etmiş olabilir. Ayrıca kardiyak otonomik disfonksiyon da ortalama kalp hızında artışa yol açabilir.

Sol ventrikül end sistolik hacmi(LVESV) talasemik hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur( $41,6 \pm 13,6$ 'e  $33,6 \pm 7,2$ ,  $p=0,005$ ). Bilindiği gibi LVESV'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi gösterme açısından end diyastolik hacime göre yüklenme durumlarından daha az etkilendiği için daha bağımsız bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Bizim verilerimizde de bu parametre anlamlı farklılık göstermiştir.

Talasemi hastalarının seyrinde sistolik pulmoner arteriyel basınç(SPAP) artış gösterir. Talasemi majorlu hastalardaki kardiyak bozuklukların asıl olarak sağ ventriküler kardiyomyopatiden kaynaklandığı gözlemleyen çalışmalar mevcuttur.(84) Yapılan klinik çalışmalar doğrultusunda SPAP düzeylerinin ölçümü takiplerde yer almaktadır. Bizim hastalarımızda SPAP düzeylerinde ciddi yükseklik saptanan olgu sayısı azdı. Talasemik hastalarda kontrol grubuna göre pulmoner akım velositesinin yüksekliği( $96,1 \pm 20,5$ 'e  $79,3 \pm 15,4$ ,  $p=0,0001$ ), pulmoner akselerasyon zamanının kısalması( $135,3 \pm 22,9$ 'a  $154,9 \pm 16,8$ ,  $p=0,0001$ ) ve bu bulguların anlamlı farklılık oluşturması bize SPAP yüksekliğinin saptanmasından önce pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından bu verilerin öngördürücü bir değeri olup olamayacağını düşündürmektedir.

Kremastinos ve ark.'ı TM'lu hastalarda yaptıkları çalışmada, proBNP'nin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı olarak arttığını ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile birlikte, sol ventrikül diyastol disfonksiyonunun erken göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir.(98) Bizim çalışmamızda ise proBNP düzeyleri ile ekokardiyografik parametreler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde serum ferritin düzeyiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki olduğunu gösteren ve bu ilişkinin gözlenmediği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bosi ve ark.'ı serum ferritin düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki bulmuşlardır. Ferritini 2500 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda ferritini 1000 ng/ml'nin altında olanlara göre ejeksiyon fraksiyonu daha düşük tespit edilmiştir.(95) Aksine bazı çalışmalarda da serum ferritin değerleri kardiyak fonksiyonlar (EF), sol ventrikül ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(128,129) Bizim çalışmamızda da ferritin düzeyiyle LVEF ve SVKİ arasında bir ilişki saptanmadı. Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül çapı ile ters koreleydi( $R=-0,250$ ,  $p=0,022$ ).

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir;

Talasemik hastaların SDNN değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir biçimde daha düşüktü. Çalışmaya alınan talasemik hastalarımızın 27'sinde kalp hızı değişkenliği azalmıştı. Bu hasta grubunun 20'si TM, 7'si Tİ idi. Talasemi intermedia tanılı 11 hastamızın 7'sinde kalp hızı değişkenliğinin azalmıştı. 24 saatlik Holter EKG 'de ortalama kalp hızı talasemik hastalarda daha yüksek bulunmuştu ve anlamlı fark oluşturmaktaydı. Bu hastalarda kronik anemi tablosu bu sonuca etki etmiş olabilir. Sol ventrikül end sistolik hacmi(LVESV) talasemik hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Talasemik hastalarda kontrol grubuna göre pulmoner akım velositesi yüksek, pulmoner akselerasyon zamanının kısalmıştı ve bu bulguların anlamlı farklılık oluşturmaktaydı. Biyokimyasal belirteçlerden proBNP düzeyleri ile talasemik hastaların ekokardiyografik parametreleri arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ferritin düzeyiyle LVEF ve SVKİ arasında bir ilişki saptanmadı. Fakat ferritin düzeyi sağ ventrikül çapı ile ters koreleydi. Talasemik hasta grubunda ferritin düzeyi yaş ve tanı yılı ile ters korele, AST ve ALT düzeyleri ile koreleydi. Ferritin düzeyi SDNN ile ters korele, ortalama kalp hızı ile koreleydi.

Sonuç olarak talasemik hastalarda mortalitenin ve morbiditenin en önemli sebebi olan kardiyak tutulumun yakın izlem ve takibi bu hasta grubu için hayati önem taşımaktadır. Özellikle aritmilere bağlı ani ölümler ve dekompanze kalp yetmezliği önde gelen ölüm sebepleridir. Kardiyovasküler prognoz göstergelerinin ve öngördürücü parametrelerin tespiti mortalitenin azaltılması ve sağkalımın artırılmasını sağlayacaktır. Biz bu çalışmamızda, pulmoner akım velositesi ve pulmoner akselerasyon zamanı gibi ekokardiyografik parametrelerin ölçümünün bu hasta grubunun izleminde ileriki dönemde gelişebilecek pulmoner hipertansiyonun öngörülebilirliğinin tespiti için daha geniş mortalite çalışmalarının yapılabileceğini vurgulamak istedik. Yine bulgularımız ve literatür bilgileri doğrultusunda 24 saatlik Holter takibinin de bu hastalarda aritmi risk değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğunu düşünüyoruz.

## 7. ÖZET

Beta talasemi major hastalarında transfüzyonlar ve demir şelasyon tedavisi sağkalımı anlamlı bir biçimde arttırmış ve morbiditeyi azaltmıştır. Bununla birlikte, kardiyak komplikasyonlar halen anlamlı derecede morbiditeye sebep olmakta ve transfüzyon bağımlı talasemi hastalarındaki mortalitenin en önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir. Kardiyak disfonksiyon kalp yetersizliği, aritmiler ve erken ölüm gibi klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalar efor dispnesi, öksürük, yorgunluk gibi sol kalp yetmezliği semptomlarıyla başvurmakta iken, önemli bir kısım hasta da sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularıyla karşımıza çıkabilir.

Çalışmamızda 01.01.2009-01.12.2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinikleri ve Poliklinikleri, Erişkin Hematoloji Polikliniği, Pediatrik Hematoloji Kliniği ve Poliklinikler'ine başvuran Talasemi major ve Talasemi intermedia tanılı 84 vaka alınmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Her olgunun yaş, cinsiyet, transfüzyon sıklığı, kilo, boy, tanı yılı, splenektomi varlığı, hemoglobin ve hematokrit değerleri, trombosit, lökosit sayıları, ferritin düzeyi, kreatinin, pro-BNP, AST, ALT değerleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulguları kaydedilmiştir. Kontrol grubu olarak kardiyak hastalık öyküsü olmayan 15-33 yaş arasındaki sağlam 26 adolesan ve yetişkin popülasyon çalışma kapsamına alınmıştır. Kalp hızı değişkenliği için hastalara, 24 saat süre ile ambulatuvar EKG takibi yapılmıştır.

24 saatlik Holter elektrokardiyografi incelemesinde ortalama SDNN değeri talasemi hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu( $p=0,0001$ ). Çalışmamızda ferritin düzeyiyle LVEF ve SVKİ arasında bir ilişki saptanmadı. Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül çapı ile ferritin düzeyi ters koreleydi( $p=0,022$ ). Sol ventrikül end sistolik hacmi(LVESV) talasemik hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu( $p=0,005$ ). Pulmoner akım velositesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldü( $p=0,0001$ ). Pulmoner akselerasyon zamanı talasemi hastalarında kontrol grubuna göre daha kısa saptandı( $p=0,0001$ ).

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, talasemik hastalarda pulmoner akım velositesi ve pulmoner akselerasyon zamanı gibi ekokardiyografik parametrelerin ölçümünün önemli olabileceğini, bu hasta grubunun izleminde ileriki dönemde gelişebilecek pulmoner hipertansiyonun öngörülebilirliğinin tespiti için daha geniş mortalite çalışmalarının yapılabileceğini vurgulamak istedik. Yine bulgularımız ve literatür bilgileri doğrultusunda 24 saatlik Holter takibinin de bu hastalarda aritmi risk değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğunu düşünüyoruz.

## 8. SUMMARY

In beta thalassaemia major; transfusions and iron chelation therapy have significantly improved the survival and reduced the morbidity. However, heart complications still represent significant morbidity and remain the leading cause of mortality in transfusion dependent thalassaemia patients. Cardiac dysfunction with congestive heart failure, arrhythmias and ultimately, premature deaths continue to present. Although some patients can present with symptoms of left-sided heart failure including exertional dyspnea, cough and fatigue, followed by râles and gallop rhythm on chest auscultation, it is worth noting that the majority presents with symptoms and signs of right ventricular dysfunction.

In our study 84 patients of Thalassemia major and Thalassemia intermedia who admitted to Internal Medicine Policlinics, Hematology Policlinics, Pediatrics Policlinics and who were treated at Internal Medicine Clinics and Pediatrics Clinics of Tepecik Education and Research Hospital between 01.01.2009-01.12.2009 were investigated retrospectively. The age, sex, transfusion frequency, weight, height, date of diagnosis, presence of splenectomy, hemoglobin and hematocrit levels, platelet and white blood cell, ferritin levels, creatinine, proBNP, AST and ALT levels, echocardiographic and electrocardiographic findings of all patients were examined carefully. As the control group, 26 healthy adults and adolescence population without the history of any cardiac diseases, aged between 15-35 years were chosen. For examining heart rate variability; 24 hours Holter electrocardiography was performed on patients and on control group.

In 24-Hour Electrocardiographic Ambulatory Recordings, mean SDNN levels were lower in thalassaemic patients than control group( $p=0,0001$ ). In our study no statistically meaningful relationship was found between ferritin levels and LVEF, LVMI. As an echocardiographic parameter, right ventricle diameter was reverse correlated with ferritin levels( $p=0,022$ ). Left ventricle end systolic volume was higher in thalassaemic patients than control group( $p=0,005$ ). Pulmonary flow velocity was higher in thalassaemic patients than control group, meaningful difference was observed ( $p=0,0001$ ). Pulmonary acceleration time was shorter in thalassaemic patients than control group, it has shown statistically meaningful difference( $p=0,0001$ ).

As a result, in our study we aimed to show that measurement of echocardiographic parameters such as pulmonary flow velocity and pulmonary acceleration time in follow-up of thalassaemic patients can be important, and can give inspiration for mortality trials aiming the early prediction of future pulmonary hypertension in this group of patients. Also, due to the results of our study and review of literature 24-Hour Electrocardiographic Ambulatory Recording can be used for the risk evaluation of arrhythmias in thalassaemic patients.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Ağaoğlu L. Anemiler. İn: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri. Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1042-62.
- 2- Olivieri NF, Weatherall DJ. Thalassemias. In Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editör. Pediatric Hematology. 3rd ed. Blackwell Publishing. Oxford UK. 2006; 281-301.
- 3- Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Int J Hematol. 2002 Oct;76(3):219-28. Iron toxicity and chelation therapy.
- 4- Giovanni B, Eloisa A, Antonello G, Maurizia G and Angela P. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients (pages 382–388)
- 5- DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. İn: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson testbook of pediatrics. 18 th ed. Philadelphia, PA, 2007:2025-38.
- 6- Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of the thalassemias. Erişim: www.uptodate.com, Eylül 2009.
- 7- G. DERCHI, P. BELLONE, G. LUCA FORNI, G. LUPI, S. JAPPELLI, M. RANDAZZO, V. ZINO and C. VECCHIO. Cardiac involvement in thalassaemia major: altered atrial natriuretic peptide levels in asymptomatic patients Eur Heart J (1992) 13 (10): 1368-1372.
- 8- K C Lau, A M Li, P W Hui, C Y Yeung, Left ventricular function in beta thalassaemia major. Arch Dis Child 1989;64:1046-1051 doi:10.1136/adc.64.7.1046
- 9- Canatan D. TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE TALASEMİ VE ANORMAL HEMOGLOBİNLER. 2007; 11-19
- 10- Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir I. Talasemiler. Bakırköy Tıp Dergisi 2006; 2:33-40
- 11- T. H. J. Huisman, M. F. H. Carver, E. Baysal, A Syllabus of Thalassemia Mutations, The Sickle Cell Anemia Foundation(1997).
- 12- Başak AN. Talasemi Moleküler Genetigi. Temel Moleküler Hematoloji Kursu. Mersin, 2005: 99-106.
- 13- Başak AN. TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER. B TALASEMİ'DE MOLEKÜLER TANI VE YÖNTEMLERİ, 2007, 49-60
- 14- Ghazi. O. Tadmouri, Ş. Tüzmen, H. Özçelik, A. Özer, S. M. Baig, E. B. Senga, A. N. Başak, Molecular and Population Genetic Analyses of  $\beta$ -thalassemia in Turkey, Am. J. Hemat. 57(1998), 215-220.

- 15- Ghazi O. Tadmouri, A. Nazlı Başak, B-thalassemia in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects, Hemoglobin 25/2, (2001) 227-239.
- 16- Ghazi O. Tadmouri,  $\beta$ -thalassemia in Turkey; Distribution, diversity, evolution and phenotype-genotype correlations, Doktora Tezi, Boğaziçi Üniversitesi(1999).
- 17- Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood.2003 Feb 1;101(3):791-800.
- 18- Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1623-1634.
- 19- Forget BG: Thalassemia Syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE (Eds.). Hematology, Basic Principles and Practise. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Company, 485-506, 2000.
- 20- Weatherall DJ. The Thalassemias, In: William's Hematology ed: (E Beutler, B Coller, MA Linchman, TJ Kipps, U Seligsohn) 6th ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, New York, St Louis 2001, pp. 547-80.
- 21- Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. -7th ed./ edited by Stuart H. Orkin et.al. 2009 Saunders Elsevier
- 22- Galenello R, Eleftheriou A, Traeger-Synodinos J, Old J, Petrou M, Angastiniotis M. Prevention of Thalassemias and other Haemoglobin Disorders. TIF publications (3), Volume 1, Team up Creations Ltd. 2003
- 23- Oner C, Oner R, Balkan H, Gürgey A, Yalçın A, Avcu F, Altay C. Molecular analysis of the Turkish form of deletion-inversion ( $\delta\beta$ )(0) thalassaemia. Br J Haematol. 1997;96:229-34
- 24- Gürgey A, Bektaş S, Gümrük E, Çakar N, Meşçi L, Altay S, Oner C, Altay C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey: Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol. 1996 ;13:163-6
- 25- Altay C, Yilgör E, Bektaş S, Gürgey A. Premarital screening of hemoglobinopathies: a pilot study in Turkey. Hum Hered. 1996;46:112-14
- 26- Gonzales Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A , Kutlar F, Lanclos KD, Howard EF, Fei YJ, Aksoy M, Altay C, Gurgey A, Huisman THJ. A C-T substitution at nt-101 in a conserved DNA sequence of the promoter region of the beta-globin gene associated with silent beta-thalassemia. Blood 1989;73:1705-11
- 27- Altay G, Gurgey A. Beta-thalassemia intermedia in Turkey. Ann N Y Acad Sci. 1990;612:81-9.
- 28- Thein SL, Hesketh C, Taylor P...Molecular basis for dominantly inherited inclusion body beta thalassemia. Proc Natl Acad Sci USA. 1990;87:3924-3928

- 29- Oner R, Birben E, Acar C, Oner C, Kara A, Gümrük F, Gürgey A, Altay C. Molecular analysis of Turkish beta-thalassemia heterozygotes with normal Hb A2 levels. *Hemoglobin*. 2000;24:195-201.
- 30- Agan M, Güllüoğlu M. Hematopoetik ve lenfoid sistem. İçinde: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çevikbaş U çev.ed). *Temel patoloji*. 5th ed. Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 340-92.
- 31- Finch CA, Deubelbeiss K, Cook JD, et.al. Ferrokinetics in man. *Medicine* 49: 17-53.
- 32- Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology* 25(2): 129-135 (2009).
- 33- Cohen A, Masera G, Zoumbos N, et.al. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasirox. *Blood* 106, abstract 822 (2005).
- 34- Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Nonspecific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *BJH* 40: 255–263 (1978).
- 35- Breuer W, Epstein S, Cabanctchik ZI. Dynamics of the cytosolic chelatable iron pool of K562 cells. *FEBS lett*. 382: 304–308 (1997).
- 36- Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları*. Ankara: Günes Kitabevi, 2003: 1843-1854.
- 37- Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N. Alterations in vascular endothelial cell-related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1045-9.
- 38- Canatan D. Talasemide iskelet sorunları. 1.Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. 22-26 Nisan 2000.
- 39- Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2003:842-920.
- 40- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et.al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.
- 41- St. Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2005; 1054: 379-85.
- 42- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331: 567-73, 1994.
- 43- Niederau C, Fischer R, Purschel A, et.al. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110: 1304-7, 1996.

- 44- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et.al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl. J Med.* 343: 327-31, 2000.
- 45- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, Porter JB, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127:348-55.
- 46- Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol* 2010; 2(5): 171-174
- 47- Update On Growth, Reproductive And Endocrine Complications In Thlassemia. Proceeding Of The 9th International Conference On Thalassemia And Hemoglobinopathies, Terrasini (Palermoi Italy) October 15-19,2003, *Pediatric Endocrinology Rewiew*, 2004; 2:242-322.
- 48- Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major.*J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:175-84.
- 49- Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP.Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major.*Arch Dis Child.* 1994;71:128-32.
- 50- Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7.
- 51- Wonke B. Clinical Management of  $\beta$ -Thlasemia Major. *Semin Hematol*, 2001; 38: 350-359.
- 58- WonkeB. Bone disease in  $\beta$ -thalassemia major. *British Journal of Haematology*, 1998;103: 897-901
- 52- Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia.*J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:291-3.
- 53- Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 ;11:1033-6.
- 54- Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30(1):5-12.
- 55- Krause R, Halwachs-Baumann G, Trinker M, et al. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000; 23(3); p. 339.

- 56- Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*. 2002;12:151-4.
- 57- Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.
- 59- Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos. A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with b thalassemia. *Med Sci Monit* 2003; 9:19-22.
- 60- Mollison PL, Engelfret CP, Contreras M. Infectious agents transmitted by transfusion. *Blood Transfusion in Clinical Medicine* kitabında. Blackwell Science Ltd. UK, 1997, Sayfa: 509-57.
- 61- Amarapurkar DN, Kumar A, Vaidya S, Murti P, Bichile SK, Kalro RH, Desai HG. Frequency of hepatitis B, C and D and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalassemics. *Indian J Gastroenterol*. 1992 Apr;11(2):80-1.
- 62- Gökırmak F. Kan Bankacılığı ve Sıtma. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (II). 15-20 Mart 1998 Bursa. Kurs kitabı. Sayfa: 69-75.
- 63- Altunay H. Transfüzyonun İnfeksiyöz Komplikasyonları: Bakteriyel ve Parazitik Bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (III). 31 Ekim- 5 Kasım 1999 Antalya, Kurs kitabından, Sayfa: 79-83.
- 64- Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 73-83.
- 65- Holcomb GW Jr, Holcomb GW Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Rev* 1990;11:268-74.
- 66- Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Pajno D, Tomasi G, Gatti C. Cholelithiasis in children with thalassemia major: an ultrasonographic study. *J Pediatr* 1981;99:243-4.
- 67- Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, VanbergHenegouwen GP, Palasciano G. Gallbladder motility and cholesterol crystallization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest* 2000;30:317-24.
- 68- Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, Di-Ciaula A, Vacca M, Baldassarre G, Pietrapertosa A, Cammarota R, Tannoia N, Palasciano G. Impaired gallbladder motility and delayed orocecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassemia major adults. *World J Gastroenterol* 2004;10:2383-90.

- 69- Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001;6:9-15.
- 70- Eldor A, Rachmilewitz EA: The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99: 36-43
- 71- Eldor A, Durst R, Hy-Am E, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassemia major is already present in childhood. *Br J Haematol.*1999; 107: 739-46.
- 72- Ruf A, Pick M, Deutsch V, et al. In vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassemia major. *Br J Haematol.*1997; 98: 51-6.
- 73- Sonakul D, Fucharoen S. Pulmonary thromboembolism in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 23:25-28, 1992.
- 74- Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, et al. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologica* 84:959-960,1999.
- 75- Sumiyoshi A, Thakerngpol K, Sonakul D. Pulmonary microthromboemboli in thalassemic cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 23:29-31, 1992.
- 76- Michaeli J, Mittelman M, Grisaru D, Rachmilewitz EA. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 82:71-74, 1992.
- 77- Fridlender ZG, Rund D. Myocardial infarction in a patient with beta-thalassemia major: first report. *Am J Hematol* 75:52-55, 2004.
- 78- Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99:76-79, 1998.
- 79- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 2:27, 1989.
- 80- Doncker RD, Casteels I, Leys A, Missotten L. Desferrioxamine and ocular toxicity, casual or concomitant relationship. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1986;220:61-7.
- 81- Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005;118: 957-967.
- 82- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001 1;111(5):349-54.
- 83- Jaeger M, Aul C, Sohngen D, et al. Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes. [Multipl transfüzyon alan myelodisplastik sendrom hastalarında sekonder hemokromatozis.] *Beitr Infusionsther.* 1992;30:464-8.

- 84- Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J*. 2002;23(2):147-56.)
- 85- Pennell DJ. T2\* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann. N.Y. Acad Sci* 1054: 373-8 (2005).
- 86- Jensen PD. Evaluation of iron overload. [Aşırı demir yükünün değerlendirmesi.] *Br J Haematol*. 2004;124(6):697-711.
- 87- Kirk P, Roughton M, Porter JB et al. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* Volume 11 Suppl 1, (2009).
- 88- Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*, 8:543–7 (2006).
- 89- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et.al. Cardiovascular T2\* magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22: 2171-9, 2001.
- 90- Tanner M, Westwood MA, Galanello R, Pennell DJ. Baseline findings of CMR driven randomized controlled trial of iron chelation therapy in thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson* 7: 31-2, 2005.
- 91- Noetzli IJ, Carson SM, Nord AS, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 112:2973-2978 (2008).
- 92- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini DM, Li CK, Aydinok Y, et al. Efficacy and safety of Deferasirox (Exjade®) in reducing cardiac iron in patients withb-thalassemia major: results from the cardiac substudy of the EPIC trial. *Blood*.112:[abstract 3873] (2008).
- 93- Wood JC, Thompson AA, Paley C, et al.Deferasirox (Exjade®) monotherapy significantly reduces cardiac iron burden in chronically transfused beta thalassemia patients: An MRI T2\* study. *Blood*.112: [abstract 3882] (2008)
- 94- Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in \_ Thalassemia Major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiography* 2002; 3:47-51
- 95- Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with  $\beta$  thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003; 89:762-66.
- 96- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-78

- 97- Ferrara M, Matarese SM, Borrelli B, Perrotta A, Simeone G, Greco N, Iarussi D, Esposito L. Cardiac involvement in beta-thalassemia major and betathalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2004; 28:123-9.
- 98- Kremastinos D, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, AS Chaidaroglou, Kapsali ED. NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in - Thalassaemia major patients. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9:531-36.
- 99- Kocharian A, Dalir Rooyfard M, aghanouri R. Prolonged dispersion of QT and QTc in thalassemia major patients. *Acta Medica Iranica*.2003;41:233–7.
- 100- Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 98:1138-1142, 1992.
- 101- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*.2005;127:1523–30. doi: 10.1378/chest.127.5.1523.
- 102- Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol*.2006;81:670–5. doi: 10.1002/ajh.20640.
- 103- Taher A, Ismaeel H, Cappellini MD: Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 12-20
- 104- Borgna-Pignatti C: Modern treatment of thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 2007; 138: 291-304
- 105- Aessopos A, Kati M, Meletis J: Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007; 47: 792-800
- 106- Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MDR: Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci*. 2004; 328(5): 299-303
- 107- Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2003:842-920.
- 108- Yaprak I. Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *STED* 2004;13(2):58-59.
- 109- Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve selasyon. *Talasemi ve hemoglobinopatiler* 2007;159-173
- 110- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P. Survival and Complications in Thalassemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1054: 40–47 (2005).
- 111- Porter JB, Huehns ER. The toxic effects of desferrioxamine. *Baillière's Clinical Hematology* 2: 459-74,1989.

- 112- Hershko C, Grady R, Cerami A. Mechanism of desferrioxamine induced iron extraction in the hypertransfused rat: definition of two alternative pathways of iron mobilization. *J Lab Clin Med* 92: 144-51, 1978.
- 113- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol* 1996, 95: 26-36.
- 114- Porter JB, Jaswon MS, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989, 73: 403-409.
- 115- Robins-Brown R, Prpic J. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia Enterocolitica*. *Infect Immunity* 1985, 47: 774-779.
- 116- Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al.: Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9): 3738-44.
- 117- Anderson L.J., Wonke N., Prescott E., et. al.: Improved myocardial iron levels and ventricular function with oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine in thalassemia. *Lancet* 360, 516 –520, 2002.
- 118- Borgna-Pignatti C, Capellini MD, de Stefano P, et.al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. *Blood* 107: 3733-37, 2005.
- 119- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305-312.
- 120- Cabantchik ZI, Link G, Glickstein H, et al. Deferasirox: A journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. *Blood* 106(11), 243a, 2005.
- 121- Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$  thalassaemia. *Blood* 107; 3455-62, 2006.
- 122- YEŞİLİPEK MA, Talasemide Transplantasyon, 35. Ulusal Hematoloji Kongresi.
- 123- Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al; BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 168-173.
- 124- Sajadieh A, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Familial predisposition to premature heart attack and reduced heart rate variability. *Am J Cardiol* 2003; 92: 234-236.
- 125- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-81.

- 126- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in Mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
- 127- Kleiger RR, Miller JC, Bigger J. Decreased heart rate variability and risk association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62
- 128- Levent RE, Talasemide kalp disfonksiyonu. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu:149-51.
- 129- Kardelen F, Akçurin G, Ertug MH, Yesilipek A, Olcay Yegin O. Beta Talassemi Majorlu Hastaların M-mode ve Doppler Ekokardiografik Degerlendirilmesi. *T Klin Kardioloji* 1999;12:73-79)

