



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI'NDA
TAKİP EDİLEN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA
DEMİR ŞELASYON TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN VE BUNA
ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bilge Nur TÜRKFİLİZ BEKAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ERTEM**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI'NDA
TAKİP EDİLEN TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA
DEMİR ŞELASYON TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN VE BUNA
ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bilge Nur TÜRKFİLİZ BEKAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ERTEM**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen talasemi majör hastalarında demir şelasyon tedavi etkinliğinin ve buna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 22.02.2022 tarihinde, İ01-43-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Bilge Nur TÜRKFİLİZ BEKAR

Tarih: 19.12.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Bilge Nur Türklüz Bekar
Ödev başlığı: Uzmanlık Tezi
Gönderi Başlığı: ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİSİ ...
Dosya adı: Bilge_Tez.V2.10.12.docx
Dosya boyutu: 1.38M
Sayfa sayısı: 89
Kelime sayısı: 19,044
Karakter sayısı: 123,911
Gönderim Tarihi: 15-Ara-2022 12:19ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1981890689



Copyright 2022 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

ORJİNALLİK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Bilge Nur TÜRKFİLİZ BEKAR	Sınav tarihi: 19 / 12 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/ Çocuk Hematolojisi	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ERTEM	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen talasemi majör hastalarında demir şelasyon tedavi etkinliğinin ve buna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Mehmet ERTEM

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Saadet Arsan

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Fahriye Duygu ÇETİNKAYA
Hacettepe Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasındaki sonsuz desteği ve eğitimimdeki katkılarının yanı sıra, sonsuz sabrı, babacan tavrı, bitmeyen anlayışı ve hayata dair tavsiyeleri için tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ERTEM'e,

Asistanlık hayatımın zorlu dönemeçlerinde bana devam etme cesareti veren, sonrasında gözümün ışığını kollayan eski Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Saadet ARSAN'a,

Asistanlık eğitimimin ilk günlerinden itibaren kapısı her daim açık olan, kıymetli bilgiler edindiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tayfun UÇAR olmak üzere birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ, Prof. Dr. Aydan Kansu, Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI, Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA, Prof. Dr. Canan AKYÜZ, Prof. Dr. Begüm ATASAY, Prof. Dr. Zarife KULOĞLU, Doç. Dr. Emel OKULU, Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLI, Doç. Dr. Elif ÖZSU, Uzm. Dr. Candan İSLAMOĞLU ve Uzm. Dr. Fatih GÜNAY'a

Varlıkları sayesinde yılların su gibi aktığı arkadaşlarım Gamze BEKAR, Merve Naz İNAN OSAN, Sanem SERT, Hazal TOPÇUOĞLU, Mert ALTINTAŞ, Alkım ÖZDEMİR, Çağla KILIÇASLAN, Gamze ÇOBANOĞLU, Özlem Büşra DOĞAN, Aylin ÇELENLİOĞLU, Nur Ayça ÇELİK ve Ekinsu KARABİBER'e

Hayatımdaki ilk öğretmenim, tanıdığım en zeki insan ve beni eteğinde uyutan anneannem Yaşare SOMERAN'a,

Beni ve kardeşlerimi bin bir emek ve fedakarlıkla büyüten sevgi dolu annem ve babam Sevgi-Hüseyin TÜRKFİLİZ'e,

Kimi zaman ablam kimi zaman küçük kız kardeşim ama en çok da en büyük zenginliğim olan kız kardeşlerim Gökçe Melek TÜRKFİLİZ DEMİR ve Miraç Ayça TÜRKFİLİZ'e,

Hayatıma girdiği ilk günden beri en büyük destekçim olan biricik eşim Emre'ye,

Son olarak eğer bugün bağımsız ve güzel ülkemizin imkanlarıyla eğitimini tamamlamış genç ve özgür bir Cumhuriyet kadınıysam kendisine çok şeyler borçlu olduğum, modern Türkiye'nin mimarı Başöğretmen Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Bilge Nur TÜRKFİLİZ BEKAR

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Talasemi Majör Tanımı ve Tarihçesi	5
4.2. Talasemi Majör Epidemiyolojisi	6
4.3. Hemoglobinin Yapısı ve Tipleri	6
4.4. Talasemi Majör Patofizyolojisi	8
4.5. Klinik Bulgular	9
4.6. Talasemi Majör Tedavisi	9
4.6.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)	9
4.6.2. Konvansiyonel Tedaviler	10
4.6.2.1. Kan (Eritrosit Süspansiyonu) Transfüzyonu	10
4.6.2.1.1. Transfüzyona Bağlı Yan Etkiler	11
4.6.2.1.2. Artmış Demir Yüküne Bağlı Yan Etkiler	11
4.6.2.2. Şelasyon Tedavisi	12
4.6.2.2.1. Desferrioksamin (DFO)	12
4.6.2.2.2. Deferopiron (DFP)	13
4.6.2.2.3. Deferasiroks (ICL670-DFX)	13
4.6.3. Splenektomi	14
4.6.4. Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Luspatercept (ACE-536)	15
4.7. Talasemi Majörde Mortalite	15
4.8. Talasemi Majör İzlemi	15
4.8.1. Karaciğer Demir Yoğunluğu ve Karaciğer Biyopsisi	16
4.8.2. Serum Ferritin Düzeyi	17

4.8.3. Karaciğer T2* MRI	18
4.8.4. Kalp T2* MRI	19
4.8.5. Endokrin Doku ve Organlarda Demir Birikimi İlişkili Hasarın Saptanması	19
4.9. Talasemi Majör hastalarında Klinik Takip	20
4.10. Talasemi Majörde Tedaviye Uyum	20
5. GEREÇ VE YÖNTEM	23
5.1. Çalışma Yöntemi	23
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Çalışmanın Yürütülmesi	23
5.2.1. Demografik Bilgiler	23
5.2.2. Tanı ve Takip Bilgileri	23
5.2.3. Şelasyona Dair Bilgiler	24
5.2.4. Transfüzyona Bağlı Komplikasyonların Değerlendirilmesi	24
5.2.5. Demir Yüküne Bağlı Doku Hasarının Belirlenmesi	24
5.2.6. Demir Yükünün Değerlendirilmesi	25
5.2.6.1. Serum Ferritin Düzeyinin Değerlendirilmesi	25
5.2.6.2. T2* MRI Değerlendirmesi	25
5.2.7. Ferritin Ortancası ve T2*MRI'ın Birbirleri ve Doku Hasarı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	27
5.2.8. Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	28
5.3. İstatistiksel Değerlendirme	28
6. BULGULAR	29
6.1. Demografik Bulguların Değerlendirilmesi	29
6.2. Tanı ve Takip Bulgularının Değerlendirilmesi	30
6.3. Şelasyon Tedavisine Ait Bulguların Değerlendirilmesi	30
6.4. Demir Yüküne Bağlı Gelişen Doku Hasarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi	33
6.5. Demir Yüküne Ait Bulguların Değerlendirilmesi	35
6.5.1. Serum Ferritin Düzeyinin Değerlendirilmesi	35
6.5.2. T2*MRI Sonuçlarının Değerlendirilmesi	37
6.6. Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	43
7. TARTIŞMA	44
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
9. KAYNAKLAR	53
10. EKLER	65
Ek-1: Hasta İzlem Formu	65

KISALTMALAR

Ca	: Kalsiyum
DFO	: Desferrioksamin
DFP	: Deferopiron
DFX	: Deferasirox
DM	: Diyabetes mellitus
GVHD	: Graft-versus-host hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HLA	: İnsan lökosit antijeni
LIC	: Karaciğer demir yoğunluğu
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
SF	: Serum ferritin
SQUID	: Superconducting quantum interference device
ST4	: Serbest tiroksin ₄
T2*MRI	: T2* ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme
TM	: Talasemi majör
TSH	: Tiroit stimulan hormon
β TM	: Beta talasemi majör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Talasemi sendromlarının Dünya'daki dağılımı	6
Şekil 4.2: Globin zincir sentezinin zaman içinde değişimi.....	7
Şekil 4.3: Talasemi Majör Patogenezi	8
Şekil 4.4: Dünya Sağlık Örgütü çok boyutlu uyum modeli.....	22
Şekil 6.1: MRI Görüntülemelerinin Yıllara Göre Dağılımı.....	37
Şekil 6.2: Ferritin ortancası ve Doku Hasarının Dağılımı	40
Şekil 6.3: MRI ve Doku Hasarının Dağılımı	41



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1:	Karaciğer Demir Birikimi	18
Tablo 4.2:	Kalp T2* MRI'da demir birikimi.....	19
Tablo 5.1:	Kardiyak MRI değerlendirme şeması	26
Tablo 5.2:	Karaciğer MRI değerlendirme tablosu.....	26
Tablo 5.3:	MRI sonuçlarına göre organlardaki demir yükünü belirleme şeması	26
Tablo 5.4:	Ferritin ve MRI'a göre risk gruplarını belirleme şeması	27
Tablo 5.5:	Ferritin, Klinik Durum ve varsa MRI'a göre prognoz gruplarını belirleme şeması.....	27
Tablo 6.1:	Demografik Bilgiler	29
Tablo 6.2:	Tanı ve Takibe Ait Bulgular	30
Tablo 6.3:	Şelasyon Tedavisine Ait Bulgular.....	31
Tablo 6.4:	DFO'ya Bağlı Yan Etkiler	31
Tablo 6.5:	DFP'ye Bağlı Yan Etkiler	32
Tablo 6.6:	DFX'e Bağlı Yan Etkiler	32
Tablo 6.7:	Transfüzyona Bağlı Komplikasyonlar	33
Tablo 6.8:	Kardiyak Hasar Tiplerine Ait Bulgular.....	33
Tablo 6.9:	Endokrin Hasar Tiplerine Ait Bulgular.....	34
Tablo 6.10:	Doku Hasarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular	34
Tablo 6.11:	Ferritin Ortancasına Göre Hastaların Değerlendirilmesi	35
Tablo 6.12:	Ferritin seyrine göre risk grubu belirleme şeması.....	36
Tablo 6.13:	Ferritin Seyrine Göre Hastaların Değerlendirilmesi	36
Tablo 6.14:	Ferritin Seyri ile Ferritin Ortancasının Karşılaştırılması	36
Tablo 6.15:	Kalp ve Karaciğer T2*MRI Sonuçlarına Ait Bilgiler	37
Tablo 6.16:	MR görüntülemesi Olan Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin ile Birlikte Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 6.17:	Tüm Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin ve eğer Varsa MRI ile Birlikte Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 6.18:	Tüm Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin, Doku Hasarı ve eğer Varsa MRI ile Birlikte Değerlendirilmesi	38
Tablo 6.19:	Üçlü Gruplara Ayrılmış Ferritin Ortancası ile Endokrin, Kardiyak ve Doku Hasarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 6.20:	İkili Gruplara Ayrılan Ferritin Ortancası ile Endokrin Kardiyak ve Doku Hasarının İlişkinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 6.21:	Üçlü ve İkili Gruplara Ayrılan MRI Sonuçları ile Endokrin ve Kardiyak Hasar İlişkinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 6.22:	Ferritin ortancası ve MRI sonuçları arasındaki ilişki.....	42
Tablo 6.23:	Farklı parametrelere göre şelasyon başarısı	43
Tablo 6.24:	Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörler	43

1. ÖZET

Talasemi majör Türkiye’de önemli bir halk sağlığı problemidir. Talasemi hastalarında tedavi olarak uygulanan düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak vücutta artmış demir yükü bu hasta grubunda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Demir yükünün önlenmesinin temel tedavisi düzenli demir şelasyon tedavisidir. Demir yükü serum ferritin düzeyi, kardiyak ve karaciğer T2*MRI gibi yöntemlerle takip edilebilmektedir. Şelasyon tedavisinin başarısını ise tedaviye uyum belirlemede ve hastadan hastaya değişiklik gösteren pek çok faktörden etkilenmektedir.

Çalışmada Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan, 5 yaşından büyük, merkezimizde en az 3 yıldır şelasyon tedavisi uygulanan transfüzyon bağımlı 49 talasemi hastasının verileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastaların kardiyak ve endokrin komplikasyon sıklığı sırasıyla %12,2 ve %26,5’tir. Kardiyak veya endokrin hasar sıklığı %32,7 olarak saptandı ve bu grup klinik olarak kötü şelasyon başarısına sahip olarak kabul edildi. Ferritin ortancasına göre şelasyon başarısı değerlendirildiğinde hastaların %67,4’ü iyi grupta değildi. T2*MRI görüntülemesi olan 31 hasta mevcuttu. Kardiyak ve karaciğer MR görüntülemesinde orta-ileri düzeyde demir birikimi sıklığı sırasıyla %10,0 ve %54,8 olarak saptandı. T2*MRI’ a göre %54,8 oranında orta-kötü şelasyon başarısı belirlendi. Hastaların tamamı doku hasarı, ferritin ortancası ve varsa T2*MRI sonuçları tek bir başlık altında değerlendirildiğinde hastaların 10’u (%20,4) iyi, 9’u (%18,4) orta ve 30’u (%61,2) kötü şelasyon başarısına sahipti.

Ferritin ortancasının kardiyak veya endokrin hasar ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. T2*MRI sonuçlarının kardiyak hasarla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değilken endokrin hasarı ile anlamlı olarak ilişkiliydi (p=0,014).

Ferritin ortancasının T2*MRI sonuçlarını tahmin edebilme gücü sınır değeri 1500 ng/ml ve 2500ng/ml için sırasıyla %64,5 ve %67,7 olarak saptandı.

Tedavi başarısına etki eden faktörler incelendiğinde; doğum yılı 2000’den sonra olanlarda, ilk olarak DFX başlananlarda ve güncel olarak DFX kullananlarda başarısı daha yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001, p=0,001 ve p=0,034).

Bu sonuçlar talasemi majör hastalarında kardiyak ve endokrin komplikasyonların gelişebileceğini, dolayısıyla hastaların demir yükünü belirlemek için yakın takip edilmesi gerektiğini, tedaviye uyumun çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, ferritin, T2*MRI, tedavi uyumu

2. ABSTRACT

Thalassemia major is an important public health issue in Turkey. Iron overload in the body due to regular blood transfusions administered as treatment in thalassemia patients is the most important cause of mortality and morbidity in this patient group. The main treatment to prevent iron overload is regular iron chelation therapy. Iron load can be monitored by methods such as serum ferritin level, cardiac and liver T2*MRI. The success of chelation therapy is determined by adherence to treatment and is affected by many factors that vary from patient to patient.

In this study, we retrospectively analyzed the data of 49 transfusion-dependent thalassemia patients older than 5 years of age who were followed up in Ankara University Pediatric Hematology Outpatient Clinic between January 1, 2006 and December 31, 2021 and who had been on chelation therapy for at least 3 years in our center.

The frequency of cardiac and endocrine complications were 12.2% and 26.5%, respectively. The frequency of cardiac or endocrine damage was 32.7% and this group was considered to have clinically poor chelation success. When chelation success was evaluated according to ferritin median, 67.4% of patients were not in the good group. There were 31 patients with T2*MRI imaging. The frequency of moderate-to-severe iron accumulation on cardiac and liver MR imaging was 10.0% and 54.8%, respectively. According to T2*MRI, 54.8% had moderate to poor chelation success. When tissue damage, ferritin median and T2*MRI results, if any, were evaluated under a single heading, 10 (20.4%), 9 (18.4%), 9 (18.4%) and 30 (61.2%) patients had good, moderate, and poor chelation success, respectively.

The association of ferritin median with cardiac or endocrine damage was not statistically significant. While the association of T2*MRI results with cardiac damage was not statistically significant, it was significantly associated with endocrine damage ($p=0.014$).

The predictive power for cut-off value of the ferritin median for T2*MRI results was 64.5% and 67.7% for 1500 ng/ml and 2500ng/ml, respectively.

When the factors affecting treatment success were analyzed, success rate was found to be higher in those with a birth year after 2000, those who were first started on DFX and those who were currently using DFX ($p<0.001$, $p=0.001$ and $p=0.034$, respectively).

These results showed that cardiac and endocrinologic complications may develop in patients with thalassemia major, therefore, patients should be followed closely to determine the iron load, and adherence to treatment may be affected by various factors.

Key words: Thalassemia, ferritin, T2*MRI, treatment adherence

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi majör, akciğerden dokulara oksijen taşıyan eritrositler içerisinde yer alan özelleşmiş bir protein olan hemoglobini (Hb) oluşturan globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da sentezinin azalması ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir kan hastalığıdır. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ise taşıyıcılık oranı %2,6 görece yüksek bir değerdir. Bu durum beta talasemi majörü dünyada ve ülkemizde bir halk sağlığı problemi haline getirmektedir.

Talasemi Majör hastalarında tedavi olarak uygulanan düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak vücutta artmış demir yükü bu hasta grubunda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir.

Beta talasemi majör temelde Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT) ve konvansiyonel tedaviler olmak üzere iki şekilde tedavi edilir. HKHT tek küratif tedavi yöntemi olmakla birlikte donör bulma güçlüğü ve yan etkileri uygulamayı kısıtlamaktadır.

Anemi ve anemiye bağlı komplikasyonların önüne geçebilmek için düzenli kan transfüzyonu ve buna bağlı artmış demir yükünü önlemek için demir şelasyon tedavisi konvansiyonel tedavinin iki önemli basamağını oluşturur. Günümüzde kullanılan şelatörler sürekli infüzyonla uygulanan desferrioksamin ve oral yolla uygulanan deferopiron ve deferasirokstur.

Etkin ve düzenli transfüzyon uygulanmadığı dönemlerde hastaların ortalama ömrü 1-5 yıl kadardı. Düzenli transfüzyon programlarıyla bu süre uzasa da 1970 yılında beklenen yaşam süresi ancak 17 yıl kadardı. Demir şelasyon tedavisinin rutin uygulamaya girdiği 1970 yılından itibaren beklenen yaşam süresi 1980'de 27 yıla, 1990 yılına gelindiğinde ise 37 yıla yükselmişti. 2011'de yapılan bir çalışmada hastaların %89'unun 40 yaşın üzerinde olduğu tespit edildi (1, 2). Sağ kalım oranları her ne kadar artmış olsa da talasemiye bağlı ölümler gerçekleşmektedir. Mortalite sebepleri sıklıklarına göre kardiyak nedenler (%40), hepatoselüler karsinom (%16,7), enfeksiyonlar (7,1) olarak sıralanmaktadır (3).

β talasemi majörde mortalitenin temel belirleyicisi artmış demir birikimine bağlı organ hasarıdır. Bu nedenle demir yükünün doğru olarak belirlenmesi klinik komplikasyonların öngörülmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Demir birikiminin derecesini belirlemek için altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olmakla birlikte invaziv bir işlem olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir. Serum ferritin düzeyi takibi klinikte en sık kullanılan yöntemken, kalp ve karaciğer T2*MR görüntülemeleri klinik uygulamada kullanımı artan ve doku spesifik birikimi gösteren uygulamalardır.

Talasemi tedavisindeki belirgin gelişmeler, talasemi majör hastalarının yaşam beklentisi ve yaşam kalitesinde etkileyici bir artışa yol açsa da şelasyon tedavisine uyum tedavi başarısını sınırlayan en temel faktördür (4). Hasta yaşı, ilaç yan etkileri, uygulandığındaki zorluklar (infüzyon vs. p.o.), sürekli ve düzenli kullanım gereksinimi, ilaç teminindeki güçlükler, sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar, sağlık sistemindeki düzenlenmeler gibi etmenler tedaviye uyumu ve dolayısıyla tedavi başarısını etkilemektedir (5, 6).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 2006-2021 yılları arasında takip edilmiş olan talasemi majör hastalarında uygulanan demir şelasyon tedavisinin başarısının değerlendirilmesi ve demir şelasyon tedavisinin başarılı olmadığı kötü şelasyon alan hasta grubundaki hastalarda, başarısızlık nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Talasemi Majör Tanımı ve Tarihçesi

Talasemi majör, akciğerden dokulara oksijen taşıyan eritrositler içerisinde yer alan özelleşmiş bir protein olan hemoglobini (Hb) oluşturan globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da sentezinin azalması ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir kan hastalığıdır. Talasemiler bozulan zincirin türüne göre α , β , γ , vb. şeklinde adlandırılmaktadır. Beta talasemi klinik açıdan en sık görülen tip olup bir Akdeniz bölgesi ülkelerinde görece yaygındır(7).

1889 yılında Rudolph Von Jaksch anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir çocuğu “anemia infantum pseudoleucamiae” olarak tanımlamış, ardından vakanın lösemi olmadığını belirlemesiyle hastalık ilk olarak “von Jaksch anemisi” adını almıştır (8). Thomas Cooley 1925 yılında Detroit’te anemi, retikülositoz, splenomegali, cilt renginde ve kemiklerde belirgin değişiklik gösteren 5 vakayı tanımlamış ardından hastalık Cooley Anemisi olarak anılmıştır(9). 1930 yılında Martha Wollstein ve Katherine V. Kreidel ailesel geçiş gösteren, infantil başlangıçlı ve hemolitik vasıfta anemi vakalarını “Ailesel Hemolitik Anemi” olarak isimlendirmişlerdir (10). 1932 yılına gelindiğinde William Bradford ve Nobel ödüllü Doktor George Whipple Suriye, İtalya ve Yunanistan gibi Akdeniz kökenli kişilere hastalık tanısı koymuşlardır. Akdeniz için kullanılan “Thalassa-” (büyük deniz) ve kan anlamına gelen “-emia” kelimelerinden Thalassemia kelimesini türetmiş ve şimdi de kullanılan isimle anılır olmuştur (11).

Türkiye’de ise talasemi ilk kez 1941 yılında tanımlanmıştır. Ancak ilk geniş kapsamlı çalışmalar 1950’nin ikinci yarısından itibaren Prof. Dr. Muhammer Aksoy’un çalışmalarından sonra başlamıştır (12).

Talasemi kontrol programı çalışmaları ilk olarak 1970’li yıllarda Yunanistan, İtalya ve Kıbrıs’ta başlamış ardından 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından talasemi önleme programı başlatılmıştır (13).

Türkiye’de talasemi önleme programına yönelik ilk adımlar 1993’te atılmış ve “Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele” yasası çıkarılarak Antalya, Mersin, Antakya ve Muğla’da talasemi merkezleri kurulmuştur. Program kapsamındaki merkezler yıllar içerisinde genişletilerek 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren Hemoglobinopati Kontrol Programı, “Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı” adıyla 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır.

4.2. Talasemi Majör Epidemiyolojisi

Dünyada Beta talasemi taşıyıcılığı nüfusun %1,5'ini oluşturmakla birlikte bu oran Akdeniz çevresi, Sahra altı Afrika, Ortadoğu ve güneydoğu Asya'da daha yüksektir (Şekil 4.1) (14). Maldivler %18, Kıbrıs %14 ve Sardinya %10,3'lük beta talasemi taşıyıcılık oranlarıyla, Dünya'da en yüksek taşıyıcılık oranına sahiptir (15). Artmış göç hareketleri nedeniyle Kuzey Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde vaka sıklığı artmaktadır (16).



Şekil 4.1: Talasemi sendromlarının Dünya'daki dağılımı (15)

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ise taşıyıcılık oranı %2,6 tanılı hasta sayısı ise 2563'tür. Tarama programı ile ülke genelinde 1.300.000 talasemi taşıyıcısı saptanmış, yıllık yeni vaka doğumu yürütülen çalışmalarla 400'den 100'ün altına düşürülmüştür (17). Her ne kadar önlemek mümkün olsa da ülkemizde hali hazırda tanılı olan hastalar bulunmakta ve yeni hastalar dünyaya gelmektedir. Bu durum beta talasemi majörü dünyada ve ülkemizde bir halk sağlığı problemi haline getirmektedir.

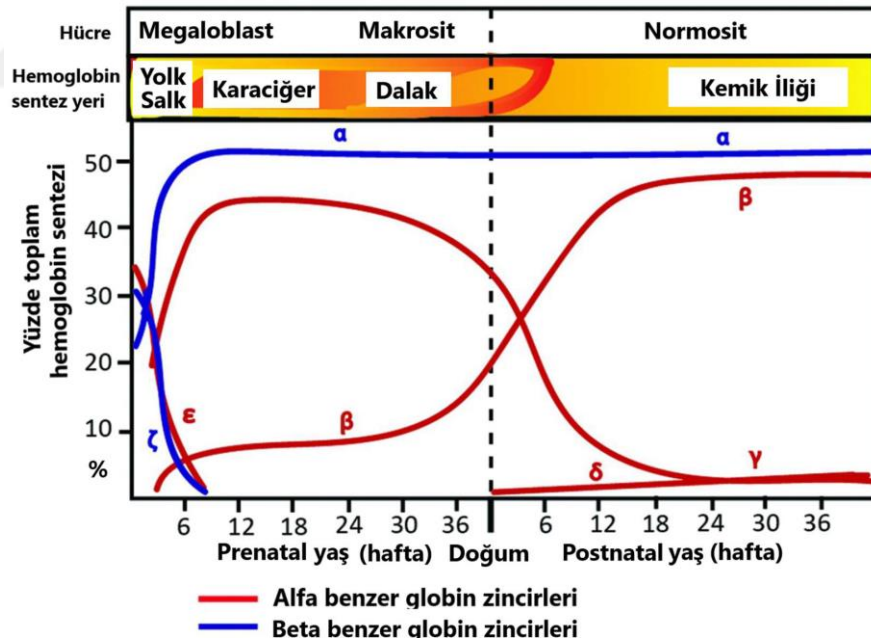
4.3. Hemoglobinin Yapısı ve Tipleri

Hemoglobin "hem" adı verilen grup ve globin adı verilen 4 adet protein polimerinden oluşan tetramerik yapıda bir proteindir. Bu proteinin 2 halkasını α veya α benzeri (ζ) globin zincirleri oluştururken, diğer 2 halkasını β veya β benzeri (ϵ , γ , δ) globin zincirleri oluşturur. Hb molekülleri bu globin moleküllerine göre adlandırılırlar. Embriyonik, fetal ve doğum

sonrası dönemin her birinde o döneme özgü farklı Hb molekülleri sentezlenir (18). Bunlar sırasıyla:

1. Embriyonik hemoglobin: Gestasyonun 3.-10. haftaları arasından yolk sacta sentezlenen $\zeta 2\epsilon 2$ (Hb Gower 1), $\alpha 2\epsilon 2$ (Hb Gower 2), $\zeta 2\gamma 2$ (Hb Portland 1) ve $\zeta 2\beta 2$ (Hb Portland 2) tetramerleridir.
2. Fetal Hemoglobin (HbF): Gebelik esnasında baskın tip olan karaciğer, dalak ve gebeliğin sonlarına yaklaşırken kemik iliğinden sentezlenen $\alpha 2\gamma 2$ yapısındaki tetramerdir.
3. Erişkin tip Hemoglobin (HbA1): Gebeliğin 12. Haftasında sentezine başlanan ve doğumdan kısa bir süre süre baskın olan $\alpha 2\beta 2$ yapısındaki tetramerdir.
4. Minör Erişkin hemoglobini (HbA2): Sentezi gebelikte kemik iliğinde başlayıp doğum sonrası da az miktarda devam eden $\alpha 2\delta 2$ tetramerdir.

HbF 'ten HbA'ya geçiş süreci gestasyonun 12. Haftasında başlar ve doğumdan sonra 6. ayda tamamlanır. İnsan gelişimi esnasında intrauterin dönemden doğum sonrası 6 aylık olana kadar farklı hemoglobin türlerinin üretiminin durdurulup farklı hemoglobin tipleri sentezlenir (Şekil 4.2).

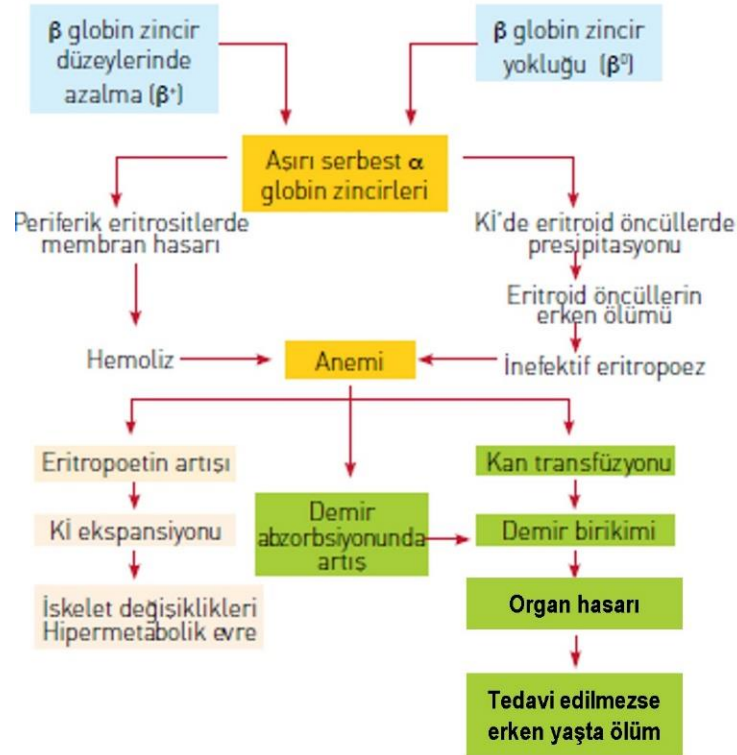


Şekil 4.2: Globin zincir sentezinin zaman içinde değişimi (19)

4.4. Talasemi Majör Patofizyolojisi

Globin sentezi iki alfa (veya alfa benzeri) zinciri ile 2 beta (veya beta benzeri) zincirinin doğru şekilde eşleşmesiyle mümkün olur. Mutasyonlar sonrası bu zincirlerden birinin sentezi azalır veya tamamen durursa diğer globin zincirinin hücre içindeki miktarı artar ve hücre içinde birikir. Beta zincirinin üretimi bozulursa beta talasemi, alfa zincirinin üretimi bozulursa alfa talasemi olarak adlandırılan hastalık ortaya çıkar (20).

Beta talasemi majörde (β TM); hemoglobin yapısında yer alan her iki β -globin zincirinin sentezinin belirgin azalması veya yokluğu sonucu hemoglobin sentezinde azalma ve eritrositlerin kemik iliğinde yıkımı (inefektif eritropoez) gerçekleşir. Arta kalan alfa globin zincirleri ise hücre içi oksidatif hasara sebep olarak eritrositlerin dalakta yıkımına neden olur (ekstravasküler hemoliz). İnefektif eritropoez ve artmış hemoliz nedeniyle yaşamın 6. ayından itibaren belirginleşen, eritrosit transfüzyon ihtiyacı doğuran şiddetli anemi ve devamında derin doku hipoksisi ortaya çıkar (21). Doku hipoksisi ve inefektif eritropoez kemik iliğinin genişlemesine ve kemik iliği harici dalak ve karaciğerde de hematopoeze (ekstramedüller hematopoez) neden olur (22). Artmış hemolizle eritrositlerden protorombotik uyarıların açığa çıkar ve bu durum pıhtılaşmaya yatkınlığın artmasıyla sonuçlanır (23). Tüm bu süreçler ve artmış demir yükü, organ hasarı ve erken yaşta ölüme neden olur (Şekil 4.3) (24).



Şekil 4.3: Talasemi Majör Patogenezini (24)

4.5. Klinik Bulgular

Gama globin sentezinin 3. ayda durmasını müteakiben beta globin sentez yetersizliği belirginleşir ve 6 aydan sonra semptomlar görülmeye başlar. Düzenli aralıklarla eritrosit transfüzyonu uygulanmayan hastalarda klinik tablo; anemi ve doku hipoksisine bağlı olarak gelişen büyüme geriliği, solukluk, zayıf kas yapısı, genu valgum, bacak ülseri, ekstramedüller hematopoez sonucunda hepatosplenomegali ve kemik iliğinin genişlemesinden kaynaklanan uzun kemik deformiteleri, kafatasında çıkıntı, belirgin elmacık kemikleri, burun kemiğinde çökme ve üst dişlerde kendini gösteren maksiller hipertrofi gibi iskelet değişimleridir(7). Beta talasemi majör hastalarında eritrosit transfüzyonu uygulanmaması kalp yetmezliği ve nihayetinde ölümlü sonuçlanmaktadır. Eritrosit Transfüzyonuna bağlı artmış demir yüküne bağlı komplikasyonlardan ilgili bölümde bahsedilecektir (bkz. 4.4.2.1. Kan [eritrosit süspansiyonu] transfüzyonu)

Laboratuvar bulguları anemi, hipokromi, mikrositoz, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi, artmış transferrin saturasyonu ile uyumludur (25).

4.6. Talasemi Majör Tedavisi

Beta talasemi majör temelde Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT) ve konvansiyonel tedaviler olmak üzere iki şekilde tedavi edilir. Bu tedavilerin yanı sıra hastalara gerekli endikasyonların varlığında splenektomi ve destek tedavileri de uygulanmaktadır (7).

4.6.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)

Bir talasemi hastasına ilk kez 1982'de başarıyla uygulanmaya başlanan HKHT, talasemi majör hastaları için mevcut tek iyileştirici (küratif) tedavi yaklaşımıdır (26). HKHT, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) tam uygun (10/10) kardeşi olan hastalarda standart tedavidir ve rutin olarak önerilmektedir. Mortalite riskinde artışla birlikte Graft-versus-Host Hastalığı (GVHD), nefrotoksisite, enfeksiyonlara yatkınlık ve interfitile gibi uzun dönem kronik yan etkileri bulunmaktadır (27, 28).

Erken yaşlarda ve demir birikimine bağlı komplikasyonlar gelişmeden önce tam uyumlu kardeşten uygulanan HKHT işlemlerinde yüksek başarı oranları mevcuttur. Tam uyumlu (10/10) kardeşten yapılan transplantasyon vakalarının incelendiği bir seride uzun dönemli sağ kalım oranı %91 talasemisiz sağ kalım oranları %83 olarak saptanmıştır(4). Tam uyumlu kardeş donörü olmayan vakalarda alternatif verici olarak tam uyumlu akraba dışı vericilerden nakil yapılabilmektedir. Ancak bu durumda sağ kalım oranları azalırken HKHT'ya bağlı yan etkilerin gelişme ihtimali artmaktadır. Bir çalışmada akraba dışı vericiden yapılan nakiller

incelendiğinde sağ kalım oranı %85'e 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı ise %78'e düşmektedir (29). Doku tipi uyumlu olmayan vericiden HKHN ise olası yan etkilerin fazla olması nedeniyle pek çok merkezce önerilmemektedir. Hastaların %30 kadarında aile içi tam uyumlu donör bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası kök hücre bankalarının yaygınlaşmasıyla hastaların %25-50'si akraba dışı tam uyumlu donör bulabilmekte ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha düşük izlenmektedir (30). Her ne kadar akraba içi ve akraba dışı tam uyumlu verici ihtimali artmış olsa hastaların yaklaşık %25-30'u tam uyumlu donör bulamamaktadır.

Nakil yapılacak hastalarda nakil başarısına etki eden faktörleri tespit etmek ve nakil sonrası prognozu öngörmek için Pesaro kriterleri kullanılır. Bu 3 kriter; şelasyon tedavisine uyum, hepatomegali varlığı ve demir birikimine bağlı hepatik fibrozistir (31). Şelasyon tedavisine uyumu kötü, hepatomegali gelişmiş ve nakil öncesi karaciğer biyopsisinde portal fibrozis saptanan hastalar "Class III" olarak sınıflandırılır. Bu kriterlerden hiçbirini sağlamayan hastalar Class I, bir veya ikisini karşılayan hastalar ise "Class II" olarak sınıflandırılırlar. "Class III" hastalarda sağkalım oranları ve hastaliksız yaşam ihtimali diğer gruplara göre düşüş göstermektedir. HKHT sonrası talasemisiz yaşam oranı "Class I" hastalarda %90'a ulaşmaktayken "Class III" hastalarda %64 seviyesinde seyretmektedir (32). Bu durum bir kez daha göstermektedir ki; etkin bir şekilde uygulanan şelasyon, temel ve HKHT'nin de başarısını artıracak olan tedavidir(33).

Özetle HKHT aile içi tam uyumlu donör olması durumunda standart bir tedavidir ancak hastaların önemli bir kısmına uygun donör bulunamamakta ve bu tedavi uygulanmamaktadır. Ayrıca GVHD, infertilite gibi kronik yan etkileri ve mortalite riski mevcuttur. Nakil başarısını ve bu komplikasyonların görülme oranını belirleyen temel etken nakil öncesinde demir birikimine bağlı hasardır. Bu sebeple HKHT uygulanması planlanan hastalar için de şelasyon tedavisi yaşamsal öneme sahiptir.

4.6.2. Konvansiyonel Tedaviler

Anemi ve anemiye bağlı komplikasyonların önüne geçebilmek için düzenli kan transfüzyonu ve buna bağlı artmış demir yükünü önlemek için demir şelasyon tedavisi konvansiyonel tedavinin iki önemli basamağını oluşturur.

4.6.2.1. Kan (Eritrosit Süspansiyonu) Transfüzyonu

Transfüzyon tedavisinin amacı anemiyi ve anemiye bağlı inefektif eritropoez ve ekstramedüller hematopoezi engellemektir. Transfüzyona Hb değeri 7 gr/dl altına düştüğünde, genellikle 6 aylıktan itibaren başlanır. Standart tedavi pretransfüzyon Hb düzeyini 9-10 g/dl'nin üzerinde tutacak şekilde, 3-4 haftada bir 15-20 ml/kg eritrosit süspansiyonu şeklindedir (34). Bu

doz Hb'i 3,4-4,5gr/dl artırır ve Hb her hafta 1gr/dl düşeceği için yaklaşık 4 haftada bir transfüzyon gerektirir. Bu transfüzyon rejimiyle kardiyak yük azalır, normal büyüme-gelişme ile normal fiziksel aktiviteye olanak verilirken, ekstramedüller hematopoez kaynaklı hipersplenizm ve kemik deformitelerinin önüne geçilmiş olur (35). Bu miktar transfüzyon ile ilişkili demir birikiminin en aza inmesini sağlar (36, 37). Transfüzyona bağlı ve demir yükünde artışa bağlı yan etkiler görülebilir.

4.6.2.1.1. Transfüzyona Bağlı Yan Etkiler

Transfüzyon reaksiyonları, alloimmünizasyon, alerjik reaksiyonlar, kan yolu ile bulaşan hastalık enfeksiyonları (HBV, HCV, HIV) örnek gösterilebilir (38, 39). Son yıllarda transfüzyon öncesi kan grubu uygunluğuna yönelik çapraz karşılaştırmalar ve viral analizler yapılsa da bu komplikasyonlar az da olsa görülmeye devam etmektedir.

4.6.2.1.2. Artmış Demir Yüküne Bağlı Yan Etkiler

İnsan vücudu yaklaşık olarak 3-5 gr demir içerir. Vücut demirinin %60 kadarı hemoglobin formunda eritrositlerde yer alır (40). Geriye kalan %30'u ise karaciğer, kaslar ve retikuloendotelyal sistem hücrelerinde ferritin ve hemosiderin formunda bulunur (40). Geriye kalan demir miyogloblin, sitokrom ve diğer enzimlerin yapımında kullanılır (41).

Eritropoez için gereken günlük yaklaşık 30 mg demir yaşlanmış eritrositlerin retikuloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafından sindirilip kana verilmesiyle elde edilir. Mukozalardan dökülmeler (GIS, menstruasyon) nedeniyle kaybedilen günlük 1-2 mg demir ise bağırsaklardan emilim ile telafi edilir. Bu mukozal kayıplar dışında demirin vücuttan atılmasına yönelik herhangi bir fizyolojik yolak yoktur. Talasemi Majör hastalarında düzenli transfüzyonlar ve artan bağırsak demir emilimi sonucunda vücutta demir yükü artar. Artan demir önce dalak, kemik iliği, karaciğer gibi retikuloendotelyal doku ve organlarda birikir. Demir yükü arttıkça diğer doku ve organlarda birikmeye başlar (24).

Demir farklı elektriksel durumlar (+3 Fe vs. +2 Fe) arasında kolaylıkla ve hızla geçiş gösterme kabiliyetine sahip aktif bir moleküldür. Bu geçişler sırasında serbest radikaller açığa çıkar. Bu radikaller lipid membranlara, organellere ve DNA'ya zarar vererek dokularda hücre ölümü ve fibrozise sebep olur. Sağlıklı insanlarda serbest demir, ferritin ve transferrin gibi moleküllere bağlanarak kontrol altında tutulur. Ancak talasemi majörde artan demir bir müddet sonra bu moleküllerin kapasitesini aşar ve toksik etkileri kendini gösterir (42).

Yaşamın ilk on yılı boyunca, aşırı demir yüklü hastalar, insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF1) karaciğerden salınımında eksiklik, büyüme hormonuna direnç ve tiroit

fonksiyon bozukluğu nedeniyle büyüme geriliği gösterir. Yaşamın ikinci on yılında, hipogonadizme bağlı gecikmiş puberte, bozulmuş glikoz toleransı ve hipoparatiroidizm ortaya çıkar. İntersitisyel pankreas hücrelerinde demir birikmesi insülin eksikliği ve ilerleyen dönemde ise diabetes mellitusa (DM) yol açar. Ön hipofiz bezi, orta düzeyde demir birikimlerine bile duyarlıdır ve bu durum erken yaşta gonadotropin eksikliğine bağlı (hipogonadotropik) hipogonadizme neden olur. Yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatlarında, yaşlanan hastalarda kemik ve kalp hastalıkları sık görülür (41, 43). Kalp hastalığı spektrumu, kalp yetmezliği olan veya olmayan sol ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon gibi taşiaritmiler, atriyoventriküler blok gibi bradiaritmiler, kapak hastalığı, perikardit ve miyokardit gibi pek çok klinik tabloyu içerir (44, 45). Kardiyovasküler komplikasyonlar talasemi majör hastalarında mortalitenin en önemli nedenidir (46). Kardiyak nedenlerle hayatını kaybeden hastalarda dahi otopsilerinde fibrozis derecesinin hafif olduğu tespit edilmiştir. Bu durum ileri seviye kardiyomiyopatinin bile uygun şelasyon tedavi ile geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmektedir (47).

4.6.2.2. Şelasyon Tedavisi

Transfüzyon tedavisine bağlı organ disfonksiyonu ve nihayetinde ölüme sebep olabilecek demir birikiminin önlenmesinde ve artmış demir yükünün uzaklaştırılmasında şelasyon tedavisi uygulanır (24). 1970'lerden itibaren kullanımına başlanan ve son yıllarda büyük gelişmeler yaşanan şelasyon kullanımı sonrası mortalite ve morbiditede önemli ilerlemeler kat edilmiştir (48-50). Demir şelasyonu, düzenli transfüzyona başladıktan yaklaşık 12 ay sonra ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 µg/dl düzeyine ulaştığında başlatılır. Ülkemizde de kullanılmakta olan ve ücreti devlet tarafından karşılanan 3 şelatör bulunmaktadır. Bu şelatörler subkutan veya intravenöz (iv) infüzyonla uygulanan Desferrioksamin ve oral uygulanan Deferopiron ile Deferasiroks'tur.

4.6.2.2.1. Desferrioksamin (DFO)

Desferrioksamin'in (DFO) 1970'lerde Avrupa'da rutin kullanıma girmesi sonrası hastaların yaşam kalitesinde ve mortalite oranlarında dramatik iyileşme sağlanmıştır. Türkiye'de 1984'te kullanım ruhsatı almıştır. Yarı ömrü çok kısa (20-30 dk.) ve enteral emilimi yok denecek kadar azdır bu nedenle sadece uzun süreli iv veya sc infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. Karaciğerde ve kandaki demiri bağlar ve idrar ve safra tuzları yoluyla bağırsaktan atılır (51-54).

2 yaşından büyük çocuklarda haftada en az 5 gün 30-40 mg/kg/doz olarak başlanır ve haftada 7 gün 40-60 mg/kg/doza kadar yükseltilebilir. İnfüzyon pompaları aracılığıyla 8-12

saatlik derin subkutan veya iv infüzyon şeklinde uygulanır. Demirin desferrioksamine bağlanmasını artırmak için sadece infüzyondan önceye mahsus vitamin C takviyesi yapılabilir (55, 56).

2013 yılında yayınlanmış meta-analiz gözden geçirildiğinde en sık görülen yan etkileri enjeksiyon bölgesinde cilt reaksiyonları (%38,0) ve ototoksisiteyken (%2,7) nadir de olsa oftalmopati ve enfeksiyonlara rastlanmaktadır (57-62). Aynı meta-analize göre sadece DFO kullanan hiçbir hastada tedaviyi kesecek ciddiyette bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Düzenli DFO tedavisiyle takip edilen hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi uzamış ve demir birikimine bağlı komplikasyon sıklığında belirgin azalma gösterilmiştir (48, 63). Her ne kadar etkili bir şelatör olsa da sürekli infüzyon gerektirmesi ve lokal reaksiyonlar kullanım güçlüğüne sebep olmakta ve tedaviye uyumu azalmaktadır (64, 65). Ancak unutulmamalıdır ki DFO uzun süredir kullanılan, yan etki profili iyi bilinen, tedaviye uyum sağlandığında demir birikimine bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltarak hayatta kalım oranlarını artıran etkin bir şelatördür.

4.6.2.2.2. Deferopiron (DFP)

İlk kez 1987 yılında kullanımına başlanmış 2004 yılında Türkiye’de 5 yaşından büyük hastalarda kullanılmak üzere ruhsat almıştır(66). Yarı ömrü 3-4 saat kadardır ve lipofilik özelliği sayesinde enteral yolla emilir. Lipofilik yapısı ve küçük moleküler boyutu hücre içine girmesine olanak tanır. Deferopironun bu özelliği hücre içi demirin uzaklaştırmasını hızlandırır. Demiri sadece idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırır (67-69). Kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO’dan daha başarılı olan preparat sıklıkla demir yükünün kontrol altına almada başarılı olamadığı durumlarla DFO tedavisiyle kombine edilir (70-72).

5 yaşından büyük hastalarda 75-100 mg/kg/gün 8 saat aralıklarla oral tablet formunda kullanılmaktadır. Geniş bir meta-analize göre yan etkileri Agranülositoz (%3,4) en önemlisi olmakla birlikte transaminaz yüksekliği (%26,1), GIS yakınmaları (%18,1), nötropeni (%12,5), artropati (%6,8) gibi yan etkileri mevcuttur (73, 74).

4.6.2.2.3. Deferasiroks (ICL670-DFX)

1998’den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmaları yapılmış olup, 2005’ten itibaren FDA onayını almış, 2007 yılında Türkiye’de primer şelatör olarak 2 yaş üstü hastalarda ruhsatlandırılmıştır. Film kaplı tablet formu ise 2018 yılında ruhsatlandırılmıştır. Yüksek derecede lipofilik yapısı hızla bağırsaklardan emilip kana karışmasını sağlar (75). Karaciğerde

metabolize edilir (76) ve sadece fekal yolla demiri vücuttan uzaklaştırır (77). Yarı ömrü 14-16 saattir (78). Hücre içindeki demirin uzaklaştırılmasında başarılıdır (79).

Efervesan tablet formu için günde bir kez 20m mg/kg/gün dozda başlanır. Yan etki görülmez ve gerekir ise kademeli olarak 2-3 ayda bir 4-6 mg/kg/gün artışla etkin doz olan 30-40 mg/kg/güne çıkılır. Film kaplı tablet formu ise 14 mg/kg/g dozunda başlanıp 28mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Kreatin yüksekliği (%8,3) doz sınırlandırıcı ve tedavi kesilmesine neden olan yan etkisidir. Proteinüri (%7,3), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (%6,3), karın ağrısı (%3,4) ve ishal (%6,3) gibi gastrointestinal yakınmalar, ciltte döküntü (%3,1), lens opasitesi ve işitme kaybı bilinen diğer yan etkileridir (80-82).

Mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyak demir yükünü azaltmada etkin bir seçenek olması (83), oral yolla ve tek doz kullanım gerektirmesi gibi başlıca avantajları DFX'i son yıllarda diğer şelatörler arasında öne çıkarmıştır(84). DFX pek çok ülkede ilk başlanan ve en sık kullanılan şelasyon preparatıdır (85).

4.6.3. Splenektomi

Uygun şekilde transfüzyon uygulanmayan hastalarda artmış inefektif eritropoez sonucunda splenomegali gelişir. Splenomegali sonucu hemoliz ve devamında transfüzyon ihtiyacı artar. Artan transfüzyon dolayısıyla demir yükünde artış kaçınılmazdır. Splenektominin temel amacı sık transfüzyon ihtiyacını azaltmak ve dolayısı ile demir yükünün artışı engellemektir (86).

Splenomegali erken evrelerde birkaç ay yeterli transfüzyon programı ile geri dönüşümlü olabilir. Ancak geri dönüşümlü olmayan semptomatik vakalarda belirli endikasyonlarla splenektomi uygulanabilir. Splenektomi endikasyonları; yıllık transfüzyon ihtiyacında artış (200-220 ml/kg/yıl üzerinde), sitopeniler gelişmesi, Sol üst kadran ağrısı ya da erken doygunluk hissi gibi eşlik eden belirtiler, olası splenik ruptür riski için endişe uyandıracak düzeyde masif splenomegali olarak özetlenebilir (87, 88).

Splenektominin başlıca komplikasyonları; sepsis, trombofili, pulmoner hipertansiyon ve demir yüklenmesidir (89). Splenektomili hastalarda en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip B ve Neisseria meningitidis olup bu ajanlara karşı operasyondan 2 hafta önce ve sonrasında her 3-5 yılda bir immünoprofilaksi yapılması önerilir (24). Retikuloendotelial sistemin bir parçası olan dalak demir birikimi için bir rezervuar oluşturur (90). Splenektomi bu rezervuarı ortadan kaldırarak diğer dokularda demir birikimi ve buna bağlı organ hasarını artırabilir (91).

4.6.4. Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Luspatercept (ACE-536)

Luspatercept (ACE-536), 18 yaşından büyük talasemi majör hastalarının tedavisi için en son onaylanan ajandır (Amerika Birleşik Devletleri-2019 ve Avrupa Birliği-2020) (92, 93). Türkiye’de henüz kullanım ruhsatı almamıştır. TGF- β ailesine bağlı büyüme faktörleri SMAD2/3 sinyali üzerinden eritrositlerde farklılaşmayı inhibe eder ve inefektif eritropoeze neden olur. Luspatercept TGF- β ligandlarına bağlanarak bu SMAD yolağını durdurur (94). Böylece eritroblast maturasyonu tamamlanır ve olgun eritrositlerin sayısı artar, inefektif eritropoeze bağlı komplikasyonların önüne geçilmiş olur (95, 96). Transfüzyon ihtiyacını azaltarak demir birikimini engeller.

18 yaşından büyük erişkinlerde 3 haftada bir 1,25 mg/kg/doz sc enjeksiyonla uygulanır (97). En yaygın yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, artralji, baş dönmesi/baş dönmesi, bulantı, ishal, öksürük, karın ağrısı, nefes darlığı, hipertansiyon, hiperürisemi ve aşırı duyarlılıktır (92). Çocuklarda uzun süreli kullanım ve kullanıma ilişkin veriler beklenmektedir (18).

4.7. Talasemi Majörde Mortalite

Etkin ve düzenli transfüzyon uygulanamadığı dönemlerde hastaların ortalama ömrü 1-5 yıl kadardı. Düzenli transfüzyon programlarıyla bu süre uzasa da 1970 yılında beklenen yaşam süresi ancak 17 yıl kadardı. Ölümlerin büyük çoğunluğu artmış demir yüküne bağlı organ hasarı ve transfüzyon kaynaklı komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşmekteydi. Kalp yetmezliği ve aritmi gibi kardiyak komplikasyonlar mortalitenin %65-70’ini oluşturmaktaydı (98).

Demir şelasyon tedavisinin rutin uygulamaya girdiği 1970 yılından itibaren beklenen yaşam süresi 1980’de 27 yıla, 1990 yılına gelindiğinde ise 37 yıla yükselmişti. 2011’de yapılan bir çalışmada hastaların %89’unun 40 yaşın üzerinde olduğu tespit edildi (1, 2). Son çalışmalara göre 50 yaş üzeri sağ kalım %63’e ulaşmış ve bu hastaların %33’ü talasemiye bağlı komplikasyonlar olmaksızın hayatına devam etmektedir(16, 99). Sağ kalım oranları her ne kadar artmış olsa da talasemiye bağlı ölümler gerçekleşmektedir. Mortalite sebepleri sıklıklarına göre kardiyak nedenler (%40), hepatoselüler karsinom (%16,7), enfeksiyonlar (7,1) olarak sıralanmaktadır (3).

4.8. Talasemi Majör İzlemi

β talasemi majörde mortalitenin temel belirleyicisi artmış demir birikimine bağlı organ hasarıdır. Bu nedenle demir yükünün doğru olarak belirlenmesi klinik komplikasyonların öngörülmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Demir yükünün

belirlenmesinde yaygın olarak demir birikiminin direkt ve indirekt göstergelerinden faydalanılır.

4.8.1. Karaciğer Demir Yoğunluğu ve Karaciğer Biyopsisi

Vücut demirinin çoğu karaciğerde depolandığından, karaciğer demir yoğunluğunun (LIC), vücut demir yükünün en güvenilir göstergesi olduğuna inanılır (100). Düzenli aralıklarla yapılan LIC ölçümleri demir birikimini belirleme ve gereken düzenlemeleri yapma imkânı tanır. LIC ekstrahepatik dokulardaki hasarı tespit etmekte de faydalıdır. Ancak şelasyon tedavisi uygulanan hastalarda normal LIC değerlerinde bile kardiyak demir yükü yüksek olabilir. Çünkü demir karaciğerde daha hızlı birikirken, şelasyon tedavisiyle demirin karaciğerden uzaklaşması da kalbe göre daha hızlı olur (101, 102).

LIC değeri 1,8 mg/g kuru ağırlığa kadar normaldir. Fakat talasemi majör hastalarında genellikle bu değerlerin üzerinde sonuçlar saptanır. Heterozigot hemakromatozis hastalarında yapılan çalışmalarda 7 mg/g kuru ağırlığa kadar LIC değerlerinde dokuda demir birikimine bağlı patolojik bulgular gözlenmemiştir(103). Bu nedenle LIC değerinin 7 mg/gr kuru karaciğer ağırlığı altında tutulması hedeflenmektedir. Sürekli yüksek LIC değerleri (>15-20 mg/g kuru ağırlık) kötü prognoz, karaciğer fibrozisinde ilerleme veya karaciğer fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir(104-106). Ancak bu değerler hemakromatozis hastalarının biyopsi sonuçlarına dayandığından talasemi majör gibi transfüzyona bağlı demir yükü olan hastalar için aynı olmayabilir (107).

Karaciğer biyopsisi LIC'ı direkt olarak ölçen altın standart kabul edilen invaziv bir yöntemdir. Karaciğer hasarının derecesini histolojik olarak gösterebilir. Ancak girişimsel bir işlem olması nedeniyle sık tekrarlanamaz ve komplikasyon riski mevcuttur. Siroz gibi fibrotik değişikliklerin olduğu durumlarda biyopsi materyali yetersiz olabilir yada doku içindeki demir dağılımı homojen olmadığı için alınan örnek karaciğer geneline yansıtılamaz (108). Bunlara ek olarak KC biyopsisinde saptanan demir yükü ile hastaların uzun dönem prognozu arasındaki ilişkiyi gösteren bir bilimsel çalışma yoktur. Böyle bir çalışmayı yapmak işlemin invaziv doğası gereği etik ve klinik zorluklar içermektedir. Ayrıca kuru demir yükünü belirleyebilecek laboratuvar standardizasyonunu sağlamak güçtür ve uygun merkezlerin sayısı sınırlıdır. Türkiye'de halihazırda kuru demir ağırlığı ölçebilen laboratuvar bulunmamaktadır. Türkiye'deki birkaç merkezin dahil olduğu uluslararası çalışmalar dahilinde bazı Türk hastaların ölçümleri yurtdışındaki laboratuvarlarda yapılmıştır.

4.8.2. Serum Ferritin Düzeyi

Hem yapısı dışında bulunan demirin büyük çoğunluğu hücre içinde ferritin veya hemosiderin formunda depolanır. Ferritin ayrıca hücrelerden ekstraselüler alana salınır (109) ve serumda ferritin düzeyi ölçümleri yapılabilir. Serum ferritin (SF), hücre formuna kıyasla demir içeriği düşük olsa da hücre içi demir yükünü öngörmeye büyük katkı sağlar (110, 111). SF ölçümü demir yükünü belirlemenin en kolay yoludur ve bu nedenle dünyada ve ülkemizde en sık kullanılan yöntemdir. Yılda 3-4 kez bakılan SF'nin 500-1000 µg/L düzeyinde tutulması hedeflenmektedir (46). SF'nin başlıca sınırlamaları ise demir yükünü doğrudan ölçememesi, inflamasyonla artması, demir yükündeki kısa vadeli değişiklikleri göstermede yetersizliği ve yüksek düzeylerde demir yüküyle korelasyonunun güvenilirliğini kaybetmesidir. Ayrıca SF vücut genelindeki demir yükünün göstergesidir. Bu nedenle karaciğer ve kalpte demir yükünü doğrudan yansıtamayabilir. İnflamasyon, akut hepatit, hepatik karsinomlar ve hepatit C enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığında ferritin düzeyleri yanıtıcı olarak çok yüksek sonuçlar verebilir (112). Kardiyak sebeplerle vefat eden hastaların izlemlerinde ise görece düşük SF değerleri ile karşılaşılabılır (113, 114).

Her ne kadar bazı kısıtlılıkları bulunsa da sağlıklı değerlendirildiğinde demir yükünü gösterdiği ve SF düzeylerinin prognozla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. SF düzeylerinin değerlendirmekte temel güçlük hangi SF değerinin prognoz açısından sınır kabul edileceğinin belirlenmesi olmuştur.

Olivieri ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada TM hastalarında ölümlerin en sık sebebi olan kardiyak hastalıklar ile SF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. 15 yıl boyunca her yılın ilk SF düzeyleri kaydedilmiş ve SF seviyelerinin ölçümlerin 2/3'ünden fazlasında 2500 µg/L'in altında kaldığı olgularda, kardiyak hastalıksız yaşam oranı %91 iken 2500 µg/L'in üzerinde bulunanlarda %20 olarak bulunmuştur (38).

Telfer ve arkadaşları. 2000'de demir yükünü belirlemede altın standart yöntem olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi ile SF düzeyini karşılaştırmıştır. Her yılın ferritin ölçümlerinin ortalamaları alınmış ardından iki metot izlenmiştir. İlkinde her bir yılın ortalamalarının ortancası alınmış ve bu değer <1500 ng/ml, 1500-2500ng/ml, <2500ng/ml olmak üzere üç grupta incelenmiştir. İkincide ise 4 yıllık periyotların ortalamaları alınarak dalgalanmalara göre derecelendirilmiştir. Çalışma sonucunda ferritin ortancasına göre yapılan gruplama karaciğer biyopsisi ile anlamlı derecede paralellik göstermiş ve düşük riskli olarak sınıflandırılan hasta grubunun kardiyak olaylar dahil diğer komplikasyonlarla daha az oranda karşılaştığı tespit edilmiştir (115).

Özetle serum ferritin (SF) güvenilir, ölçülmesi kolay, ucuz ve en sık kullanılan yöntemdir. İnflamasyondan etkilenmesi, prognozu öngörmeye sınır değerlerin belirsizliği, dokuya özgü demir yükünü göstermede ve kısa vadeli değişiklikleri yansıtmada yetersizliği başlıca dezavantajlarıdır. Yine de SF'in uzun süreli kontrolü, TM'de demir birikimi nedeniyle komplikasyonların gelişme riskini tespit etmede önemli ve etkili bir yöntemdir. Tekrarlayan kereler yapılan ölçümlerle demir düzeyleri değerlendirilerek şelasyon tedavisinde doz değişimleri yapılabilir. SF sonuçlarının doğru yorumlanması için çeşitli algoritmalar (ortalama, ortanca, seyir vs.) üretilmeye devam etmektedir. Diğer demir ölçüm yöntemleri yaygınlaşana kadar günümüzde özellikle ülkemiz koşullarında demir yükünü belirlemede en önemli testtir. Tüm bu özellikleri SF ölçümlerinin hasta takibinin vazgeçilmez ve değerli bir parçası kılmaktadır.

4.8.3. Karaciğer T2* MRI

Karaciğer demir yoğunluğunu tespit etmede standardizasyon ve validasyonunu tamamlamış bir yöntemdir. Rutin uygulamada kullanımı giderek yaygınlaşan ve güvenilir bir testtir. Bu yolla tespit edilen karaciğer demir yükü, invaziv ama altın standart bir yöntem olan karaciğer biyopsisi ile korelasyon göstermektedir (114). MRI yoluyla demir yükünün ölçülmesi, görüntülenen dokuya özgü demir birikiminin saptanması ve şelasyon rejimindeki değişikliklerin zamanında yapılmasını sağlar. En güncel talasemi kılavuzları karaciğer demir yükünün bu yöntemle takip edilmesini önermektedir (24).

Dokulardaki demir, MRI ile ölçülen T2-star (T2*) relaksasyon zamanını kısaltarak demir varlığında dokuların daha koyu görüntü vermesini sağlar. T2* değerinin azalması karaciğer demir yükünün arttığını gösterir. Karaciğer T2* MRI'ya göre karaciğer demir birikim dereceleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir. LIC değeri 7,0 mg/g kuru karaciğer ağırlığına kadar doku etkilenimi yapmadığı için karaciğer T2*MRI'da hafif demir birikimi normal olarak kabul edilebilir (Bkz. 4.4.2. Karaciğer Demir Yoğunluğu ve Karaciğer Biyopsisi).

Tablo 4.1: Karaciğer Demir Birikimi (114)

T2* (ms) 1.5 T	Karaciğer demir birikimi (LIC) mg/g kuru ağırlık	Birikim derecesi
≥ 15.4	<2.0	Normal
4.5–15.4	2.0–7.0	Hafif
2.1–4.5	7.0–15	Orta
<2.1	>15	Ağır

Inflamasyondan etkilenmeyen non-invaziv bir yöntem olması, farklı merkezlerde kolayca kurulup standardize edilmesi, uzun süreli izleminin prognozla ilişkili olması başlıca avantajlarıdır. Pahalı olması, LIC > 30mg/g kuru ağırlıkta güvenilirliğini yitirmesi, şelasyon alan hastalarda miyokardiyal demir yüküyle ilişkilendirilememesi dezavantajlarıdır (24).

4.8.4. Kalp T2* MRI

Beta talasemi olgularında kalpte demir birikime bağlı aritmiler ve kalp yetmezliği gibi kardiyak olaylar en sık mortalite sebebidir. Kardiyak T2*MR miyokardiyal demir birikimini non-invaziv olarak ölçerek kardiyak etkilenimi belirleyen tek ve altın standart yöntemdir. 2000 yılından sonra MRI tekniklerindeki gelişmelerle kalpteki demir yükünün erken saptanarak şelasyon tedavisinde gerekli müdahalelerin yapılması sayesinde TM hastalarında kardiyak nedenli mortalite bu tarihten sonra belirgin şekilde azalmıştır (113, 116).

Karaciğer T2*MRI tekniğinden farklı olarak görüntüler elektrokardiyogramla senkronize edilmektedir. Yılda bir kez uygulanan Kardiyak T2*MRI incelemesinin 20 ms üzerinde bulunması hedeflenir. Kardiyak T2*MRI' a göre kardiyak demir birikimi Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Kalp T2* MRI'da demir birikimi (112)

T2* (ms) 1.5 T	Birikim derecesi
≥ 20	Normal
10-20	Hafif- Orta
<10	Ağır

ms: milisaniye

4.8.5. Endokrin Doku ve Organlarda Demir Birikimi İlişkili Hasarın Saptanması

Artmış demir birikimine bağlı organ hasarı geç gelişir ve bu hasar kardiyak ve hepatik dokularda geri döndürülebilirken endokrin organ ve dokularda geri dönüşümsüzdür. Talasemi tedavisinde birincil amaç bu hasarın önlenmesi ve var olan hasarın erken tespitidir. Bu amaçla hastalara her başvuruda ayrıntılı fizik muayene ve belirli aralıklarla tetkikler uygulanır. Büyüme takibi açısından her muayenede vücut ağırlığı ve üç ayda bir kez boy ölçülür. Ölçüm sonuçları yaşa göre değerlendirilir. Pubertal dönemdeki hastalarda puberte gelişim basamakları ve ergenliğe girmiş kızlarda adet düzeni sorgulanır. Endokrin komplikasyonların takibi açısından DM'a yönelik 3 ayda 1 kez açlık kan glikozu ve yıllık oral glikoz tolerans testleri, hipotiroidizm takibi amacıyla yıllık tiroit stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin4 (ST4) düzeyleri, hipoparatiroidizm takibi amacıyla 3 ayda bir kez kanda kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve yıllık parathormon (PTH) düzey takibi yapılır. Puberteye ulaşmış hastalarda hipofiz-gonad aksı

işlevlerini değerlendirmek için folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol/testosteron seviyeleri tetkik edilir (24).

4.9. Talasemi Majör hastalarında Klinik Takip

TM hastalarının takibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hasta takibinden deneyimli bir hematolog sorumluyken ekibin diğer üyelerini kardiolog, uzman/tecrübeli hemşireler, endokrinolog, gastroenterolog, diyetisyen, psikolog ve sosyal hizmet uzmanı oluşturur. TM hastalarının izlendiği bir merkezde kan bankası varlığı ve bu birimle sağlam iletişim elzemdir. İdeal olarak TM'ye özel servislerde takip edilip tedavi uygulanması önerilse de bu pek çok merkezde mümkün olamaz. Erişkin ve çocuk TM hastalarının diğer hematolojik hastalarla birlikte tedavi almaları sık karşılaşılan bir durumdur (24).

Uluslararası Talasemi Federasyonu'nun (TIF) 2021 rehberinin önerilerine göre; hasta takibinde ideal olan hastanın her muayenesinde eksiksiz fizik muayene ve vital değerlendirmeleri yapılmalı, tedavi değerlendirmesi açısından transfüzyon sıklığı ve miktarı kayıt altına alınmalı, aşılama durumu ve şelasyon tedavisine uyumu sorgulanmalıdır. Her transfüzyon öncesinde ve sonrasında tam kan sayımı yapılmalıdır. Üç ayda bir SF düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri kontrol edilmelidir. Altı aylık aralıklarla çinko, magnezyum, D vitamini, trigliserit ve kolesterol düzeyi ve tam idrar tetkiki değerlendirilmelidir. Yıllık kontrollerde ise işitme, görme, ağız ve diş sağlığı, kardiyojji ve endokrinoloji muayeneleri planlanmalıdır. Transfüzyonla bulaşan hastalık riski nedeniyle yılda bir kez hepatit A, hepatit B, Hepatit C ve HIV açısından değerlendirilmelidir. Kardiyolojik değerlendirme için aritmiye yönelik yıllık elektrokardiyografi (EKG) ve kalp kasılmasını değerlendirmek için yıllık ekokardiyografi uygulanır (114). Kardiyak ve hepatik demir birikimini değerlendirmek için T2*MR görüntülemesi yapılmalıdır. Endokrin dokuların değerlendirilmesinden bir önceki başlıkta söz edilmiştir (Bkz. 4.4.5. Endokrin doku ve organlarda demir birikimi ilişkili hasarın saptanması). Tüm bu değerlendirmeler ışığında gerekli müdahalelerde bulunulmalı veya ek tetkik ve taramalar planlanmalıdır (24).

4.10. Talasemi Majörde Tedaviye Uyum

Talasemi tedavisindeki belirgin gelişmeler, talasemi majör hastalarının yaşam beklentisi ve yaşam kalitesinde etkileyici bir artışa yol açmıştır. Beklenen yaşam süresinin uzamasında en önemli etken demir yüküne bağlı organ hasarının engellenmesidir. Desferrioksamin'in (DFX) 1970'lerde piyasaya çıkması bu amaca hizmet edecek büyük bir adımın atılmasını sağlamış ve mortalite ve morbiditede önemli ilerlemeler kat edilmiştir (Bkz. 4.7. Talasemi Majörde Mortalite). Transfüzyon protokollerindeki düzenlemeler ve şelasyon preparatlarının ve optimal

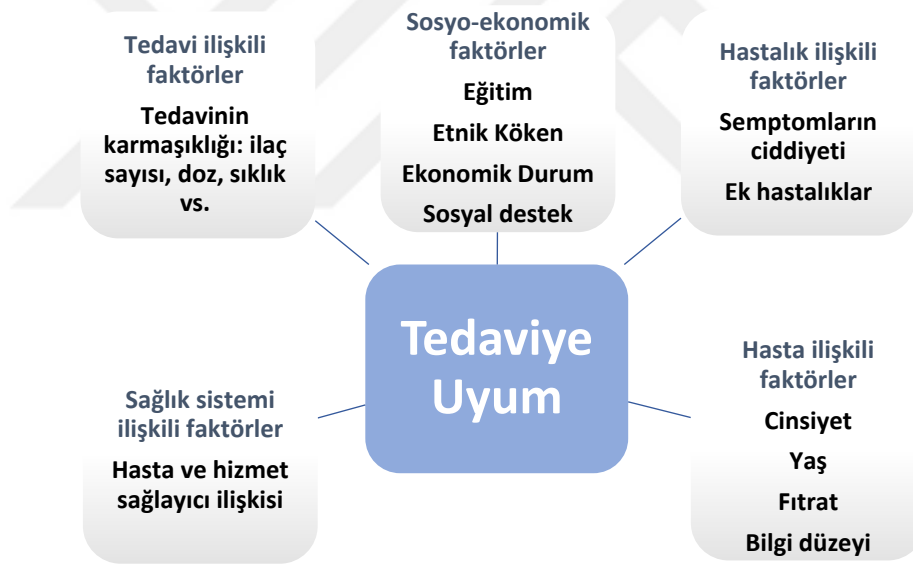
uygulama yöntemlerinin bulunmasına rağmen bazı talasemi hastalarında demir yüküne bağlı organ hasarı ve ölümler gerçekleşmeye devam etmiştir. Wolfe ve ark. 1985 yılında yaptıkları çalışmada şelasyon tedavisine uyumu iyi olan hastalarda %5,9 oranında kardiyak komplikasyon gelişirken, kötü olan hastalarda bu oran %63'tü (63). Tedavi uyumu kötü olan hastalardan %37'si çalışma sürecinde hayatını kaybederken iyi olan hastaların hepsi hayattaydı. Gabutti ve ark.'nın 1996 yılındaki çalışmasında ise tedavi uyumu iyi olan hastaların %90'ı 30 yaşında hayattayken kötü olan hastaların hepsi hayatını kaybetmişti (63). Bu gelişmeler şelasyon tedavisine uyumun talasemi hastalarında mortalite ve morbiditeyi daha geniş bir tanımla tedavi başarısını belirleyen temel faktör olduğunu ortaya çıkarmıştır (6, 117).

Tedaviye uyumun önemi bilinmesine karşın uyum teriminin tanımı ve ölçüm metodu hakkında bir uzlaşıya varılamamıştır. Hasta veya bakım verenle yapılan görüşmeler, tedaviye uyum ölçekleri, doktor görüşü, boş ilaç kutusu sayımı, reçete takibi veya serum ferritin gibi biyobelirteçlerin kullanımı sık kullanılan yöntemler arasındadır (5, 6). Arboretti ve ark.'nın 1991 yılındaki çalışmasında hastaların uyumu doktorlar tarafından uygulanan DFX dozu ile değerlendirilmiş; DFX dozu >%80'den fazla uygulanmışsa iyi uyumlu, %50-80 aralığındaysa orta uyumlu ve eğer %50 den azını uygulamışsa kötü uyumlu olarak kabul edilmiştir (118). Hindistan'da 2021'de yapılan bir çalışmada ise hasta ve ailelere bir anket uygulanmış ve reçete edilen ilaç dozunun %75'inden fazlasını uyguladığını ifade edenler tedaviye uyumlu, daha azını uyguladığını beyan edenler ise tedaviye uyumsuz kabul edilmiştir (119). Başka bir çalışmada (120) hem ferritin hem de hasta görüşmeleri yapılmış; hasta görüşmesinde reçete edilen şelasyon dozunun %90'ından fazlasını alanlar tam uyumlu %61-90 ve <%60 altı ise sırasıyla kısmi uyumlu ve uyumsuz olarak kabul edilmiştir. Ferritin değerlerine göre ise son üç ölçümde SF düzeylerinin ortalaması <2500 ng/ml olanlar uyumlu \geq 2500 ng/ml olanlar uyumsuz olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın devamında ise tedaviye uyumu değerlendirmede ferritin kullanımının daha güvenilir ve demir yüküne bağlı hasarı göstermede anlamlı ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Hasta yaşı, ilaç yan etkileri, uygulandığındaki zorluklar (infüzyon vs. p.o.), sürekli ve düzenli kullanım gereksinimi, ilaç teminindeki güçlükler, sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar, sağlık sistemindeki düzenlenmeler gibi etmenler tedaviye uyumu ve dolayısıyla tedavi başarısını etkilemektedir (5, 6). Ward ve ark.'nın çok merkezli uluslararası çalışmasında (121) çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki hastaların adölesanlara göre tedavi uyumu daha yüksektir. Yine aynı çalışmada tedavi uyumsuzluğunun nedenleri sorgulandığında en sık neden tedaviye dair inançsızlıkken (%58) bunu ilaç yan etkileri (%42), ilaca ulaşmada güçlük (%13), aile veya sağlık hizmeti sağlayıcılarından yeterli desteği görememek (%5) izledi. Ürdün'den

bir çalışmada ise ergenlerde, babanın eğitim düzeyinin ve aylık gelirin düşük olduğu ailelere sahip olanlarda, başka bir talasemi hastası kardeş varlığında, geniş aile bireylerinde tedavi uyumsuzluğu anlamlı oranda daha sık görülmekteydi (120). Bir başka çalışmada (122) oral tedavi kombinasyonu (DFP/DFX) subkutan infüzyon (DFP/DFO) ile karşılaştırılmış DFX kullanan grup anlamlı düzeyde daha uyumlu bulunmuştur (%95 vs. %80).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003 yılında tedavi uyumunu çok sayıda engelle karşılaşılabilen bir davranış olarak tanımladı (123). WHO bu engelleri 5 başlık altında topladı: Tedavi ilişkili, sosyo-ekonomik, hastalık ilişkili, sağlık sistemi ilişkili ve hasta ilişkili faktörler. Bu faktörler temelinde “çok boyutlu uyum modeli” oluşturuldu (Şekil 4.4). Tedavi uyumunun bu modele dayandırılarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi aksaklık bulunan ve düzeltilmesi gereken noktaların tespiti için önemlidir. Tespit edilen noktalara gerek hasta bazında gerekse de ulusal çapta müdahale edilebilir. Ancak bu şekilde hastanın tedavi uyumu ve neticede tedavi başarısı artırılabilir (124).



Şekil 4.4: Dünya Sağlık Örgütü çok boyutlu uyum modeli (124)

Türkiye’de önemli bir halk sağlığı problemi olan Talasemi Majör hastalarında tedavi olarak uygulanan düzenli kan transfüzyonuna bağlı olarak vücutta artmış demir yükü bu hasta grubunda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Demir yükünün önlenmesinin temel tedavisi düzenli demir şelasyon tedavisidir. Şelasyon tedavisinin başarısı serum ferritin düzeyi, kardiyak ve karaciğer T2*MRI gibi yöntemlerle takip edilebilmektedir. Şelasyon tedavisinin başarısını ise tedaviye uyum belirlemekte ve hastadan hastaya değişiklik gösteren pek çok faktörden etkilenmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Yöntemi

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2006- Aralık 2021 tarihleri arasında talasemi majör tanısıyla takip edilmiş hastaların dosyaları ve hastane bilgi işletim sistemi kayıtları geriye dönük olarak incelenerek yapılmıştır. Takip formu Ek-1’de sunulmuştur. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: İ01-43-22).

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Çalışmanın Yürütülmesi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan 5 yaşından büyük, merkezimizde en az 3 yıldır şelasyon tedavisi altında tedavi edilen transfüzyon bağımlı β Talasemi hastaları dahil edilmiştir. HKHT uygulanmış olan hastaların ise nakle kadar olan verileri dahil edilmiştir.

Her hasta için demografik bilgiler, şelasyona dair bilgiler, şelasyon tedavisine bağlı yan etki taramasına ait bilgiler demir yükünü değerlendirmeye yönelik bilgiler, transfüzyona bağlı komplikasyonlar, demir yüküne bağlı organ hasarını değerlendirmeye yönelik bilgiler ve şelasyon tedavisine uyumu etkileyen faktörlere dair veriler geriye dönük olarak tarandı.

5.2.1. Demografik Bilgiler

Doğum tarihi, son kontroldeki yaşı, cinsiyet, doğum yeri, hastanın/ailesinin eğitim durumu, ailenin gelir düzeyi, çalışma durumu, hayatta olup olmadığı kayıt altına alınmıştır.

5.2.2. Tanı ve Takip Bilgileri

Tanı tarihi ve yaşı, takip süresi, düzenli takipli olduğu merkez, düzenli transfüzyon başlanan tarih ve yaş, transfüzyon sıklığı ve yıllık transfüzyon sayısı, splenektomi uygulanma durumu ve HKHT uygulanma durumu incelendi. Takip süresi hesaplanırken HHKT uygulanan hastalarda son muayene tarihi HKHT tarihi olarak kabul edildi. Takiplerinin yarıdan fazlasının yapıldığı merkez düzenli takip edildiği (primer) merkez olarak kabul edildi.

5.2.3. Şelasyona Dair Bilgiler

Başlanan şelasyon tedavisi, güncel şelasyon tedavisi ve uygulanan tüm şelasyon tedavilerinin başlanma ve kesilme tarihleri kaydedildi.

Her bir şelasyona bağlı görülen yan etkiler değerlendirmeye alındı. ALT ve AST düzeylerinde 4 kattan daha fazla yükselme KCFT yüksekliği, proteinüri ve kreatin düzeyinin bazal kreatin değerinden %33'ten fazla artış göstermesi nefropati olarak tanımlandı. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı GIS yakınmaları olarak tanımlandı. Oftalmopati, cilt reaksiyonları, işitme kaybı, eklem patolojileri da sorgulandı. Bu gruplar dışında kalan komplikasyonlar diğer başlığı altında toplandı.

5.2.4. Transfüzyona Bağlı Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Transfüzyona bağlı komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrıldı. Transfüzyonu durduracak alerjik reaksiyon, ateş akut transfüzyon reaksiyonu olarak adlandırıldı. Alloimmünizasyon ve geçirilmiş hepatit enfeksiyonu (hepatit B, hepatit C) ve kronik aktif hepatit C enfeksiyonu kronik komplikasyonlar başlığı altına alındı (117). Alloimmünizasyon "steroid tedavisi gerektirecek düzeyde hemolizde hızlanmaya sebep olan bir veya daha fazla spesifik eritrosit antikoru gelişimi" (117) olarak tanımlandı. Kronik aktif hepatit C enfeksiyonu ise süregelen karaciğer hasarına 6 aydan uzun süren anti HCV ve HCV RNA pozitifliğine eşlik etmesi olarak tanımlandı (125).

5.2.5. Demir Yüküne Bağlı Doku Hasarının Belirlenmesi

Klinik olarak kardiyak veya endokrin hasar oluşmuş hastalar kötü kontrollü, oluşmamış hastalar iyi kontrollü hastalar olarak kabul edildi.

Demir yüküne bağlı organ hasarı organ ve doku bazlı araştırıldı. Kardiyak etkilenim inotrop kullanımını gerektirecek kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonun (EF) %50'nin altına düşmesi veya medikal tedavi gerektirecek EKG'de tespit edilen aritmi olarak tanımlandı (115). Bu 3 tanıdan en az birine sahip olan hastalar kardiyak hasara sahip olarak değerlendirildi.

Pankreas hasarı DM, tiroit hasarı levotiroksin kullanımı gerektirecek hipotiroidizm, hipogonadizm hormon replasmanı gerektirecek düzeyde sekonder seks karakterlerinin gelişiminde gecikme veya kazanılmış fonksiyonların kaybı, büyüme hormon eksikliği ise hormon replasmanı gerektiren boy kısalığı olarak tanımlandı. Paratiroit hasarı medikal tedavi gerektiren Ca, P ve ALP düzeylerinde bozukluğa eşlik eden hipoparatiroidizm olarak değerlendirildi (24). Bu 5 tanıdan en az birine sahip hastalarda endokrin doku hasarı oluşmuş olarak kabul edildi.

5.2.6. Demir Yükünün Değerlendirilmesi

Ferritin düzeyi, karaciğer ve kalp T2*MR tetkik sonuçları değerlendirildi.

5.2.6.1. Serum Ferritin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Her bir hastanın takibi sürecinde yapılmış olan tüm ferritin düzeyleri kayıt altına alındı. Her yılın ferritin düzey ölçümlerinin ortalamaları alındı. Bu noktadan sonra ferritin değerlendirmesi için iki yol izlendi:

- **Ferritin Ortancası:** Yıllık ortalama ferritin değerlerinin izlem süresindeki ortancaları belirlendi. Hastalar ortanca değerlerine göre risk gruplarına ayrıldı. Bu değerler ≤ 1500 ng/ml ise demir birikimi açısından düşük riskli, 1500-2500 ng/ml ise orta riskli, ≥ 2500 ng/ml ise yüksek riskli olarak kaydedildi (115). Yıllık ortalamanın ortancası bu noktadan sonra ferritin ortancası olarak adlandırılacaktır.

- **Ferritin Seyri:** Takip süresi 4 yıllık periyotlara bölündü. Seyir analizi hasta takibi en az 2 periyot süresince devam eden ve son periyotta ise en az 3 yıldır takip edilen hastalara uygulandı. Her bir periyotta yıllık ortalama ferritin değerlerinin ortalaması hesaplandı. Her bir periyot ortalama ferritin değeri ≤ 1500 ng/ml ise 1, 1500-2500 ng/ml ise 2, ≥ 2500 ng/ml ise 3 olarak derecelendirildi. Bu derecelere göre risk sınıfları belirlendi (115). Son periyot derecesi 1, ondan önceki periyot derecesi en fazla 2 ve periyotlarının ortalaması 2'nin altında olanlar düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Son periyot derecesi 3 veya periyotlarının ortalaması 2'nin üstünde olanlar yüksek riskli, diğerleri orta riskli olarak sınıflandırıldı.

5.2.6.2. T2* MRI Değerlendirmesi

Her bir hastanın takibi sürecinde yapılmış olan karaciğer ve kardiyak T2*MRI sonuçları kayıt altına alındı. T2* MRI tetkiki merkezimizde yapılamadığı için tetkiklerin tamamına yakını dış merkezlerde yapılmıştır. Standardizasyonu sağlamak için sadece Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bilim Dalında 1.5 T MRI cihazında uygulanıp değerlendirilen görüntülemeler çalışmaya dahil edildi. Değerlendirmeler hastaların son MRI sonuçları üzerinden yapıldı.

- **Kardiyak T2* MRI:** Hastalar Tablo 5.1'deki şemaya göre değerlendirildi (114).

Tablo 5.1: Kardiyak MRI değerlendirme şeması

Birikim derecesi	T2* (ms) 1.5 T	Sınıflandırma
Normal	≥ 20	Normal
Hafif- Orta	10-20	Orta
Ağır	<10	Ağır

- **Karaciğer T2*MRI:** Altın standart kabul edilen karaciğer biyopsisinde LIC<7,0 olması prognoz açısından anlamlı kabul edildiği için değerlendirmede hafif birikim de “normal” olarak sınıflandırıldı (116, 126). Kategorizasyon tablo 5.2'deki şemaya göre yapıldı.

Tablo 5.2: Karaciğer MRI değerlendirme tablosu

Birikim derecesi	T2* (ms) 1.5 T	LIC (mg/g kuru ağırlık)	Sınıflama
Normal	≥15,4	<2,0	Normal
Hafif	4,5-15,4	2,0-7,0	
Orta	2.1-4.5	7,0-15,0	Orta
Ağır	<2.1	>15,0	Ağır

Kardiyak ve karaciğer T2*MRI sonuçları birlikte ele alındığında ise MRI sonuçları üç grupta toplanmıştır (Tablo 5.3).

Tablo 5.3: MRI sonuçlarına göre organlardaki demir yükünü belirleme şeması

	MRI'a Göre Demir Yükü		
	Normal	Orta	Ağır
MRI sonuçları	Normal kardiyak MRI <u>VE</u> Normal karaciğer MRI	Diğerleri	Orta veya ağır kardiyak MRI <u>VEYA</u> Ağır karaciğer MRI

Ferritin ortancası ve varsa MRI prognozu belirlemek için kullanılmıştır (Tablo 5.4).

Tablo 5.4: Ferritin ve MRI'a göre risk gruplarını belirleme şeması

	Ferritin ve MRI'a göre prognoz grupları		
	İyi	Orta	Kötü
Ferritin	Ferritin ortancası ≤ 1500 ng/ml	Diğerleri	Ferritin ortancası ≥ 2500
ve	<u>VE</u>		<u>VEYA</u>
MRI değerleri	Normal MRI		Ağır MRI

Tedavi başarısı ve uyumu nihai olarak değerlendirmek için ferritin ortancası, klinik durum ve varsa MRI değerlendirildi (Tablo 5.5). Çalışmanın sonraki bir aşamasında şelasyon başarısına etki eden faktörleri belirlerken hastalar bu sınıflamaya göre kategorize edildi.

Tablo 5.5: Ferritin, Klinik Durum ve varsa MRI'a göre prognoz gruplarını belirleme şeması

	Ferritin, Klinik Durum ve varsa MRI'a göre prognoz grupları		
	İyi	Orta	Kötü
Doku Hasarı ve	Doku hasarı yok		Doku hasarı var
Ferritin	<u>VE</u>		<u>VEYA</u>
±MRI	Ferritin ortancası ≤ 1500 ng/ml	Diğerleri	Ferritin ortancası ≥ 2500
	<u>VE</u>		<u>VEYA</u>
	Normal MRI		Ağır MRI

5.2.7. Ferritin Ortancası ve T2*MRI'nin Birbirleri ve Doku Hasarı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Ferritin ortancasının demir yüküne bağlı doku hasarı ile ilişkisi incelendi. Bunun için 3 farklı yöntem uygulandı. Birinci yöntemde hastalar ferritin ortancası; <1500 ng/ml, $1500-2500$ ng/ml ve ≥ 2500 ng/ml olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. İkinci yöntemde hastalar ferritin ortancası ≤ 1500 ng/ml ve >1500 ng/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Üçüncü yöntemde ise hastalar ferritin ortancası ≤ 2500 ng/ml ve >2500 ng/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Böylece farklı ferritin sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir ferritin ortancası sınır değerini belirlemek amaçlandı.

MRI sonuçlarının demir yüküne bağlı doku hasarı ile ilişkisi incelendi. Bunun için 2 farklı yöntem uygulandı. Birinci yöntemde hastalar MRI sonuçları hafif/normal, orta ve ileri

demir birikimi olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. İkinci yöntemde hastalar MRI sonuçları Hafif/normal ve orta/ileri düzey demir birikimine sahip olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Böylece farklı ferritin sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir MRI incelemesine ait sınır gruplama değerini belirlemek amaçlandı.

Son olarak ise MRI sonuçları ve ferritin ortancasının birbiri ile ilişkisi incelendi.

5.2.8. Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ferritin ortancası, klinik durum ve varsa MRI sonucunun ortak değerlendirilmesiyle tedaviye uyumu iyi, orta ve kötü olarak kategorize edilen hastalar buna etki eden faktörler açısından değerlendirildi. Tedaviye uyuma etki edebilecek faktörler şu şekilde sıralandı: Doğum yılı, primer takibinin yapıldığı merkez, ilk başlanan şelasyon preparatı ve güncel şelasyon preparatı. Doğum yılı için sınır değeri olarak 2000 yılı belirlendi. Hasta grubumuzu oluşturan 49 hastadan 46'sı DFO pompası ülkemizde ulaşılabilir olduktan sonra doğmuş olduğu için, bu tarih oral şelatörler olan DFP ve DFX'in ülkemizde ruhsatlandırıldığı tarihler (sırasıyla 2004-2007) göz önünde bulundurularak seçildi.

5.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanıldı. İki bağımlı nitel değişken arasındaki fark incelenmek istendiğinde ise Mc-Nemar testi kullanıldı. Bağımlı nitel değişken için değişkenlerin öngörü/tahmin oranlarını hesaplamak için ise Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

6. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan 5 yaşından büyük, merkezimizde en az 3 yıldır şelasyon tedavisi altında takip edilen transfüzyon bağımlı talasemi hastaları dahil edilmiştir. HKHT uygulanmış olan hastaların ise nakle kadar olan verileri dahil edildi. Bu kriterleri sağlayan 54 hasta mevcut olup tüm bilgilerine ulaşılamaması nedeniyle 5 hasta çalışmaya dahil edilemedi. Sonuç olarak çalışma 49 hasta üzerinden yapıldı.

6.1. Demografik Bulguların Değerlendirilmesi

Hastaların 18'i (%36,7) kadın ve 31'i (%63,3) erkekti. Son kontroldeki yaş dağılımına bakıldığında ortalama 16,4 yıldır (min. 5,20, maks. 44,56). Hastaların %51,0'i 2000 öncesi, %49,0'u ise 2000 sonrası doğdu. Doğum yerleri incelendiğinde; %14,3'ü Akdeniz, %40,7'si İç Anadolu, %4,1'i Ege, %6,1'i Marmara, %8,2'si Karadeniz, %8,2'si Doğu Anadolu, %14,3'ü Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, %4,1'i ise ülke dışında doğmuştu (Tablo 6.1).

Tablo 6.1: Demografik Bilgiler

Toplam Hasta Sayısı		49
Cinsiyet, n (%)	Kadın	18 (36,7)
	Erkek	31 (63,3)
Son Kontroldeki Yaş	Ortanca (min.-maks.)	16,44 (5,20-44,56)
Doğum Tarihi, n (%)	<2000	25 (51,0)
	≥2000	24 (49,0)
Doğum Yeri, n (%)	Akdeniz	7 (14,3)
	İç Anadolu	20 (40,)
	Ege	2 (4,1)
	Marmara	3 (6,1)
	Karadeniz	4 (8,2)
	Doğu Anadolu	4 (8,2)
	Güneydoğu Anadolu	7 (14,3)
	Ülke Dışı	2 (4,1)

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

6.2. Tanı ve Takip Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastalara ait tanı yaşı ortancası 0,63 (0,00-3,50) yılıdır. En erken tanı alan hasta; TM kardeş öyküsü olması nedeniyle doğduğu gün yapılan tetkiklerle tanı aldı. Takip süresi ortancası 6,59 (3,00-35,79) yıl olarak bulundu. Birincil takip merkezi AÜTF Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı olan hasta sayısı 23'tü ve bu hastalar tüm hastaların %46,9'unu oluşturdu. HKHT uygulanma oranları birincil takip merkezi AÜTF olanlarda %21,7 (5/23), dış merkezden başvuranlarda %57,7 (15/26) olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,019). HKHT uygulanan hasta sayısı 20 (%40,8), splenektomi olan hasta sayısı ise 17'dir (%34,7) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2: Tanı ve Takibe Ait Bulgular

Toplam Hasta Sayısı		49
Tanı Yaşı (yıl)	Ortalama ± SS	0,88±0,79
	Ortanca (min.-maks.)	0,63 (0,00-3,50)
Takip Süresi (yıl)	Ortalama ± SS	11,06±9,41
	Ortanca (min.-maks.)	6,59 (3,00-35,79)
Takipli Olduğu Merkez, n (%)	AÜTF	23 (46,9)
	Diğer	26 (53,1)
HKHT, n (%)	Hayır	29 (59,2)
	Evet	20 (40,8)
Splenektomi, n (%)	Hayır	32 (65,3)
	Evet	17 (34,7)

SS: Standart Sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, HKHT: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

6.3. Şelasyon Tedavisine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Şelasyon tedavisi başlama yaşı ortancası 3,00 (0,77 -16,42 yaş arasında) yılıdır. Tedaviye en geç başlayan hasta 1967 doğumlu olup DFO infüzyon tedavisinin ülkemizde uygulamaya girdiği 1984'te 16,42 yaşındaydı. Şelasyon tedavi süresi değerlendirildiğinde ortanca süre 10,57 yıl (3,00 -37,98 yıl arasında) olarak bulundu. İlk başlanan şelatör preparatının 34 hastada (%69,4) DFO, 15 (30,6) hastada DFX olduğu saptandı. Güncel şelasyon preparatı değerlendirildiğinde, 23 (%46,9) hasta DFX, 21 hasta (%42,9) DFO+DFP kombinasyonu ve 5 (%10) hasta ise DFO tedavisi almaktaydı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3: Şelasyon Tedavisine Ait Bulgular

Toplam Hasta Sayısı		49
Şelasyon Tedavisi Başlama Yaşı (yıl)	Ortanca (min.-maks.)	3,00 (0,77 -16,42)
Şelasyon Tedavisi Süresi (yıl)	Ortanca (min.-maks.)	10,57 (3,00 -37,98)
Başlanan Şelasyon Tedavisi, n (%)	DFO	34 (69,4)
	DFX	15 (30,6)
Güncel Şelasyon Tedavisi, n (%)	DFX	23 (46,9)
	DFO+DFP	21 (42,9)
	DFO	5 (10,2)

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, DFO: Desferrioksamin, DFX: Deferasiroks, DFO+DFP: Desferrioksamin Deferopiron kombinasyonu

Şelasyona bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde tedavisinin herhangi bir aşamasında DFO kullanan 35 hastanın 13'ünde (%37,1) DFO'ya bağlı en az bir yan etki gelişti. DFO kullanan hastaların 7'sinde (%20) lokal cilt reaksiyonları, 6'sında (%17,1) işitsel komplikasyonlar, 3'ünde (%8,6) oftalmik komplikasyonlar ve 1'inde (%2,9) diğer bir komplikasyon gözlemlendi (Tablo 6.4). DFP kullanmış olan 30 hastanın ise 8'inde (%26,7) bu preparata bağlı yan etki gözlemlendi. Bu hastaların 5'inde (%16,6) artrit, 1'inde (%3,3) lökopeni ve 3'ünde (%10) diğer yan etkiler gözlemlendi. DFX kullanmış olan 36 hasta incelendiğinde ise 19'ünde (%52,8) en az bir yan etki görüldü. 8'inde (%22,2) nefropati, 8'inde (%22,2) KCFT yüksekliği, 4'ünde (%11,1) GIS yakınması ve 3'ünde (%8,3) diğer yan etkiler izlendi (Tablo 6.4-6).

Tablo 6.4: DFO'ya Bağlı Yan Etkiler

Toplam Hasta Sayısı		35
Lokal Cilt Reaksiyonları, n (%)	Yok	28 (80)
	Var	7 (20)
İşitme Komplikasyonu, n (%)	Yok	29 (82,9)
	Var	6 (17,1)
Oftalmik Komplikasyon, n (%)	Yok	32 (91,4)
	Var	3 (8,6)
Diğer Komplikasyonlar, n (%)	Yok	34 (97,1)
	Var	1 (2,9)
Şelasyona Bağlı Komplikasyon Özeti, n (%)	Yok	22 (62,9)
	Var	13 (37,1)

Tablo 6.5: DFP'ye Bağlı Yan Etkiler

Toplam Hasta Sayısı		30
Artrit, n (%)	Yok	25 (83,4)
	Var	5 (16,6)
Lökopeni, n (%)	Yok	29 (96,7)
	Var	1 (3,3)
Diğer Komplikasyonlar, n (%)	Yok	27 (90,0)
	Var	3 (10,0)
Şelasyona Bağlı Komplikasyon Özeti, n (%)	Yok	22 (73,3)
	Var	8 (26,7)

Tablo 6.6: DFX'e Bağlı Yan Etkiler

Toplam Hasta Sayısı		36
Nefropati, n (%)	Yok	28 (77,8)
	Var	8 (22,2)
KCFT Yüksekliği, n (%)	Yok	28 (77,8)
	Var	8 (22,2)
GIS Yakınlmaları, n (%)	Yok	32 (88,9)
	Var	4 (11,1)
Diğer, n (%)	Yok	33 (91,7)
	Var	3 (8,3)
Şelasyona Bağlı Komplikasyon Özeti, n (%)	Yok	17 (47,2)
	Var	19 (52,8)

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, GIS: Gastrointestinal sistem

Kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar temel olarak akut ve kronik transfüzyon reaksiyonları olarak ele alındı (Tablo 6.7). Toplam 49 hastanın 25'inde (%51,0) transfüzyona bağlı komplikasyon gelişirken, akut transfüzyon reaksiyonu gelişen hasta sayısı 11'di (%22,4). Kronik transfüzyon reaksiyonu geçiren 18 (%36,7) hastanın 13'ünde (%26,5) alloimmünizasyon, 6'sında (%12,2) geçirilmiş Hepatit C, 4'ünde (%8,2) geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu ve 4'ünde (%8,2) kronik aktif hepatit C enfeksiyonu gelişti.

Tablo 6.7: Transfüzyona Bağlı Komplikasyonlar

Toplam Hasta Sayısı		49
Akut Transfüzyon Reaksiyonu, n (%)	Yok	38 (77,6)
	Var	11 (22,4)
Kronik Transfüzyon Reaksiyonu	Yok	31 (63,3)
	Var	18 (36,7)
Alloimmünizasyon, n (%)	Yok	36 (73,5)
	Var	13 (26,5)
Geçirilmiş Hepatit B, n (%)	Yok	45 (91,8)
	Var	4 (8,2)
Geçirilmiş Hepatit C, n (%)	Yok	43 (87,8)
	Var	6 (12,2)
Kronik Aktif Hepatit C, n (%)	Yok	45 (91,8)
	Var	4 (8,2)
Transfüzyona Bağlı Komplikasyon Özet, n (%)	Yok	24 (49,0)
	Var	25 (51,0)

6.4. Demir Yüküne Bağlı Gelişen Doku Hasarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Demir yüküne bağlı doku hasarı değerlendirilirken komplikasyonlar kardiyak ve endokrin hasar ana başlıkları altında değerlendirildi (Tablo 6.10).

Kardiyak hasar aritmi, inotrop ihtiyacı ve sistolik fonksiyona göre değerlendirildi. Hastaların 6'sında (%12,2) aritmi, 1'inde (%2,0) inotrop ihtiyacı görülürken hiçbir hastada sistolik disfonksiyon görülmedi. Aritmi gelişen tüm hastalarda anti-aritmik medikal tedavi uygulanıyordu. İnotrop ihtiyacı olan 1 hasta eş zamanlı aritmi tanısı aldı ve tedavi başlandı (Tablo 6.8). Özetle 6 hastada demir birikimine bağlı kardiyak hasar geliştiği saptandı.

Tablo 6.8: Kardiyak Hasar Tiplerine Ait Bulgular

Toplam Hasta Sayısı		49
Aritmi, n (%)	Yok	43 (87,8)
	Var	6 (12,2)
İnotrop İhtiyacı, n (%)	Yok	48 (98,0)
	Var	1 (2,0)
Sistolik Disfonksiyon, n (%)	Yok	49 (100,0)
	Var	0 (0)
Kardiyak Komplikasyon Özet, n (%)	Yok	43 (87,8)
	Var	6 (12,2)

Endokrin hasar etkilenen doku tiplerine göre detaylandırıldığında ise hastaların 1'inde (%2,0) Tip 1 diyabetes mellitus, 6'sında (%12,2) hipotiroidizm, 4'ünde (%8,2) hipoparatiroidizm, 9'unda (%18,4) hipogonadizm, 3'ünde (%6,1) büyüme hormonu eksikliği görüldü (Tablo 6.9).

Tablo 6.9: Endokrin Hasar Tiplerine Ait Bulgular

Toplam Hasta Sayısı		49
Tip 1 Diyabet, n (%)	Yok	48 (98,0)
	Var	1 (2,0)
Hipotiroidizm, n (%)	Yok	43 (87,8)
	Var	6 (12,2)
Hipoparatiroidizm, n (%)	Yok	45 (91,8)
	Var	4 (8,2)
Hipogonadizm, n (%)	Yok	40 (81,6)
	Var	9 (18,4)
Büyüme Hormonu Eksikliği, n (%)	Yok	46 (93,9)
	Var	3 (6,1)
Endokrin Komplikasyon Özet, n (%)	Yok	36 (73,5)
	Var	13 (26,5)

Toplam 49 hastanın 6'sında (%12,2) kardiyak hasar, 13'ünde (%26,5) endokrin dokularda hasar tanımlandı. Hem kardiyak hem endokrin hasar izlenen hasta sayısı 3 (%6,1) olarak saptandı. Kardiyak veya endokrin etkilenimi olan hasta sayısı 16'dır (%32,7) (Tablo 6.10). Bu hasta grubu doku hasarı gelişmiş ve klinik olarak kötü şelasyon başarısına sahip hasta grubu olarak kabul edildi.

Tablo 6.10: Doku Hasarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Toplam Hasta Sayısı		49
Kardiyak Hasar, n (%)	Yok	43 (87,8)
	Var	6 (12,2)
Endokrin Hasar, n (%)	Yok	36 (73,5)
	Var	13 (26,5)
Endokrin ve Kardiyak Hasar, n (%)	Yok	46 (93,9)
	Var	3 (6,1)
Endokrin veya Kardiyak Hasar, n (%)	Yok	33 (67,3)
	Var	16 (32,7)

6.5. Demir Yüküne Ait Bulguların Değerlendirilmesi

6.5.1. Serum Ferritin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya dahil olan 49 talasemi majör hastasının 3,0 ile 25,8 yıllık izlem süresince yıllık ortalama serum ferritin değeri en düşük 186 ng/ml ile en yüksek 11376 ng/ml olarak hesaplandı. Her bir hastanın yıllık ortalama ferritin değerlerinin tüm izlem süresindeki ortanca değeri 1678 ng/ml olmak üzere en düşük 721 ng/ml en yüksek 7788 ng/ml idi. Ortanca değerlerine göre her bir hastanın risk grubu değerlendirildi. Ortanca ≤ 1500 ng/ml ise düşük risk (iyi şelasyon), 1500-2500 ng/ml ise orta risk (orta şelasyon), >2500 ng/ml ise yüksek risk (kötü şelasyon) olarak sınıflandırıldı. Ferritin ortancasına göre demir birikimi açısından 16 hasta (%32,6) düşük risk, 14 hasta (%28,6) orta risk ve 19 hasta (%38,8) yüksek riskli idi (Tablo 6.11).

Tablo 6.11: Ferritin Ortancasına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam Hasta Sayısı		49
Ferritin Ortancası	Ortanca (min.-maks.)	1678,00 (721,00-7788,00)
Ferritin Sınıflaması, n (%)	Düşük Risk (≤ 1500 ng/ml)	16 (32,6)
	Orta Risk (1500-2500 ng/ml)	14 (28,6)
	Yüksek Risk (≥ 2500 ng/ml)	19 (38,8)

min.: Minimum, maks.: Maksimum

Serum ferritin düzeyi ayrıca ferritin seyir analizi yapmak için de kullanıldı. Her biri 4 yıllık periyotlarda en az 2 periyot süresince izlenen 26 hastada ferritin seyri değerlendirildi. Her bir periyot, ortalama ferritin değeri ≤ 1500 ng/ml ise 1, 1500-2500 ng/ml ise 2, ≥ 2500 ng/ml ise 3 olarak derecelendirildi. Bu derecelere göre risk sınıfları “Gereç ve Yöntem” bölümünde tanımlandığı şekliyle belirlendi (Tablo 6.12). Ferritin seyrine göre değerlendirilen 26 hastanın 8’i (%30,8) düşük risk, 8’i (%30,8) orta risk, 10’u (%38,4) yüksek riskli olarak bulundu (Tablo 6.13).

Tablo 6.12: Ferritin seyrine göre risk grubu belirleme şeması

	Ferritin seyri		
	Düşük Risk (n: 8)	Orta Risk (n:8)	Yüksek Risk (n:10)
Ortalama Ferritin Dereceleri	1-1-1-1-1-1, 2-1-1-1-1, 2-1, 2-1, 1-2-1, 1-1-1, 1-1-1, 1-1-1	3-2-2-1, 3-2-1-1-1-1-1, 3-1-1, 2-2-3-2-1-1, 2-2-2, 2-1-1-1-2-2, 1-1-1-1-1-1-1-2, 1-2-1-1-1-2-2	3-3-3-3-3-3, 3-3-3, 3-3-3, 3-3-3, 3-3-3, 3-3-3, 3-3, 3-3, 2-3-3-3-3, 2-3-3-2,

Tablo 6.13: Ferritin Seyrine Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam Hasta Sayısı		26
Ferritin Seyri, n (%)	Düşük Risk	8 (30,8)
	Orta Risk	8 (30,8)
	Yüksek Risk	10 (38,4)

Ferritin seyrine ve ortanca ferritin değerlerine göre yapılan risk grupları 26 hastada karşılaştırıldığında şu şekilde bir değerlendirme yapıldı: ferritin seyrine göre düşük risk olarak sınıflanan hastaların %87,5'i ferritin ortancasına göre de düşük riskli olarak sınıflanmıştır. Ferritin seyrine göre orta risk olarak sınıflanan hastaların %50,0'si ferritin ortancasına göre de orta risk olarak sınıflanmıştır. Ferritin seyrine göre yüksek risk olarak sınıflanan hastaların ise hepsi ferritin ortancasına göre de yüksek risk olarak sınıflanmıştır (Tablo 6.14). Ferritin seyri ile ferritin sınıflaması arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,180$). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ve ayrıca ferritin seyrine göre risk sınıflaması toplam 49 hastanın sadece 26'sında (%53,06) yapılabildiği için bu aşamadan sonraki değerlendirmelerde ferritin ortancası baz alınarak yapılan ferritin sınıflaması kullanıldı.

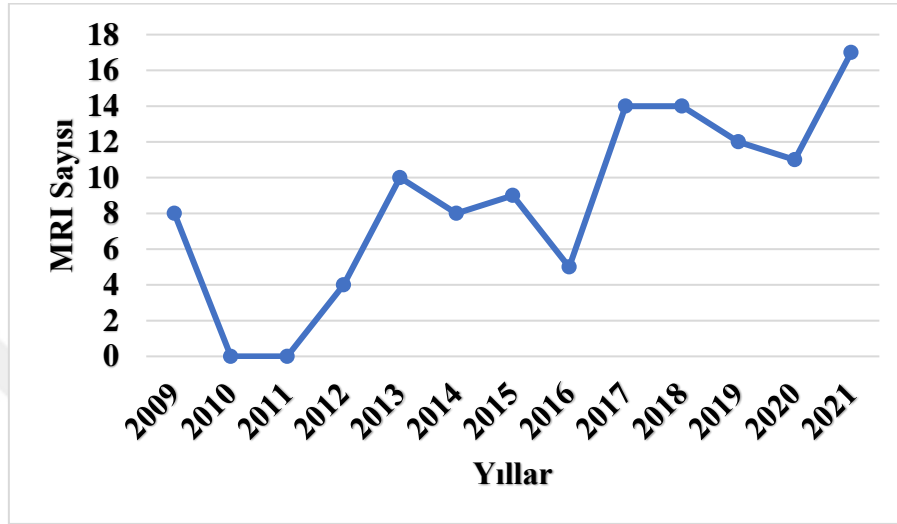
Tablo 6.14: Ferritin Seyri ile Ferritin Ortancasının Karşılaştırılması

		Ferritin Seyri (n: 26)			
		Düşük Risk, n (%)	Orta Risk, n (%)	Yüksek Risk, n (%)	p değeri
Ferritin Ortancası (n: 26)	Düşük Risk	7 (87,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	0,180 ^a
	Orta Risk	1 (12,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	
	Yüksek Risk	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	

a: Mc-Nemar testi

6.5.2. T2*MRI Sonuçlarının Değerlendirilmesi

T2*MRI sonuçları incelendiğinde 31 hastanın en az 1 MR görüntülemesi mevcuttu. Bu 31 hasta için toplamda 112, ortalama $3,61 \pm 2,26$ kez görüntüledi. Hasta başına ortalama MR sayısı 3 iken bir hasta için en fazla 11 adet görüntüleme yapıldı. Hastalarımızda ilk kez 2009 yılından itibaren MR görüntülenmesi uygulanmaya başlandı. MRI görüntülemelerinin yıllar içerisindeki dağılımına bakıldığında MRI kullanımının arttığı gözlemlendi (Şekil 6.1).



Şekil 6.1: MRI Görüntülemelerinin Yıllara Göre Dağılımı

Karaciğer MRI yorumuna göre hastaların 14'ünde (%45,2) normal, 10'unda (%32,3) orta ve 7'sinde (%22,5) ağır düzeyde demir birikimi mevcuttu. Kalp MR yorumuna göre ise hastaların 27'sinde (%90,0) normal, 2'sinde (%6,7) orta ve 1'inde (%3,3) ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Kardiyak ve karaciğer MRI sonuçları "Gereç ve Yöntem" bölümünde Tablo 5.3'te belirtildiği gibi tek bir başlıkta değerlendirildiğinde ise hastaların 14'ü (%45,2) normal, 9'u (%29,0) orta, 8'i (%25,8) ileri düzeyde demir birikimine sahipti (Tablo 6.15).

Tablo 6.15: Kalp ve Karaciğer T2*MRI Sonuçlarına Ait Bilgiler

Toplam Hasta Sayısı		31
Kalp MR Yorumu, n (%)	Normal	27 (90,0)
	Orta	2 (6,7)
	Ağır	1 (3,3)
Karaciğer MR Yorumu, n (%)	Normal	14 (45,2)
	Orta	10 (32,3)
	Ağır	7 (22,5)
Kalp ve karaciğer MR Sonucuna Göre Değerlendirmesi, n (%)	Normal	14 (45,2)
	Orta	9 (29,0)
	İleri	8 (25,8)

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

MR görüntülemesi olan 31 hasta “Gereç ve Yöntem” bölümünde Tablo 5.4’te tanımlandığı şekilde ferritin ortancası ve MRI sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde 8’i (%25,8) iyi, 8’i (%25,8) orta ve 15’i (%48,4) ise kötü şelasyon başarısına sahip olarak yorumlandı (Tablo 6.16). Tüm hastalar ferritin ve varsa MRI sonuçlarına göre değerlendirildiğinde hastaların 11’i (%22,4) iyi, 15’i (%23,6) orta, 23’ü (%46,9) kötü şelasyon başarısı olarak değerlendirildi (Tablo 6.17). Tüm hastalar (n:49) “Gereç ve Yöntem” bölümünde Tablo 5.4’te tanımlandığı şekilde ferritin, doku hasarı ve varsa MRI sonucu ile değerlendirildiğinde ise hastaların 10’u (%20,4) iyi, 9’u (%18,4) orta ve 30’u (%61,2) kötü şelasyon başarısı sınıflandırıldı (Tablo 6.18). Bu sınıflandırma aynı zamanda hastaların tedavi uyumunu ve başarısının asıl göstergesi olarak kabul edildi.

Tablo 6.16: MR görüntülemesi Olan Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin ile Birlikte Değerlendirilmesi

Değerlendirme	MRI, n (%)	Ferritin Ortancası, n (%)	Ferritin ve MRI, n (%)
İyi	14 (45,2)	13 (41,9)	8 (25,8)
Orta	9 (29,0)	7 (22,6)	8 (25,8)
Kötü	8 (25,8)	11 (35,5)	15 (48,4)
TOPLAM	31 (%100)	31 (%100)	31 (%100)

Tablo 6.17: Tüm Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin ve eğer Varsa MRI ile Birlikte Değerlendirilmesi

Değerlendirme	MRI, n (%)	Ferritin Ortancası, n (%)	Ferritin Ortancası ±MRI, n (%)
İyi	14 (45,2)	16 (32,6)	11 (22,4)
Orta	9 (29,0)	14 (28,6)	15 (23,6)
Kötü	8 (25,8)	19 (38,8)	23 (46,9)
TOPLAM	31 (%100)	49 (%100)	49 (%100)

Tablo 6.18: Tüm Hastalarda Şelasyon Başarısının Ferritin, Doku Hasarı ve eğer Varsa MRI ile Birlikte Değerlendirilmesi

Toplam Hasta Sayısı		49
Doku Hasarı ve Ferritin ± MR, n (%)	İyi	10 (20,4)
	Orta	9 (18,4)
	Kötü	30 (61,2)

Ferritin ortancasının demir yüküne bağlı doku hasarı ile ilişkisi incelendi. Bunun için 3 farklı yöntem uygulandı. Birinci yöntemde hastalar ferritin ortancası; ≤ 1500 ng/ml, 1500-2500 ng/ml ve ≥ 2500 ng/ml olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. İkinci yöntemde hastalar ferritin ortancası ≤ 1500 ng/ml ve > 1500 ng/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Üçüncü yöntemde ise hastalar ferritin ortancası ≤ 2500 ng/ml ve > 2500 ng/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Böylece farklı ferritin sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir ferritin ortancası sınır değerini belirlemek amaçlandı. Ancak her üç yöntemde de endokrin veya kardiyak hasar ile ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 6.19 ve 20).

Tablo 6.19: Üçlü Gruplara Ayrılmış Ferritin Ortancası ile Endokrin, Kardiyak ve Doku Hasarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Ferritin Ortancası			p değeri
		≤ 1500 ng/ml (n:16)	(1500-2500 ng/ml) (n:14)	≥ 2500 ng/ml (n:19)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Kardiyak Hasar	Yok (n:43)	13 (81,3)	12 (85,7)	18 (94,7)	0,482 ^a
	Var (n:6)	3 (18,8)	2 (14,3)	1 (5,3)	
Endokrin Hasar	Yok (n:36)	13 (81,3)	11 (78,6)	12 (63,2)	0,471 ^a
	Var (n:13)	3 (18,8)	3 (21,4)	7 (36,8)	
Kardiyak veya Endokrin Hasar	Yok (n:33)	12 (75)	9 (64,3)	12 (63,2)	0,727 ^b
	Var (n:16)	4 (25)	5 (35,7)	7 (36,8)	

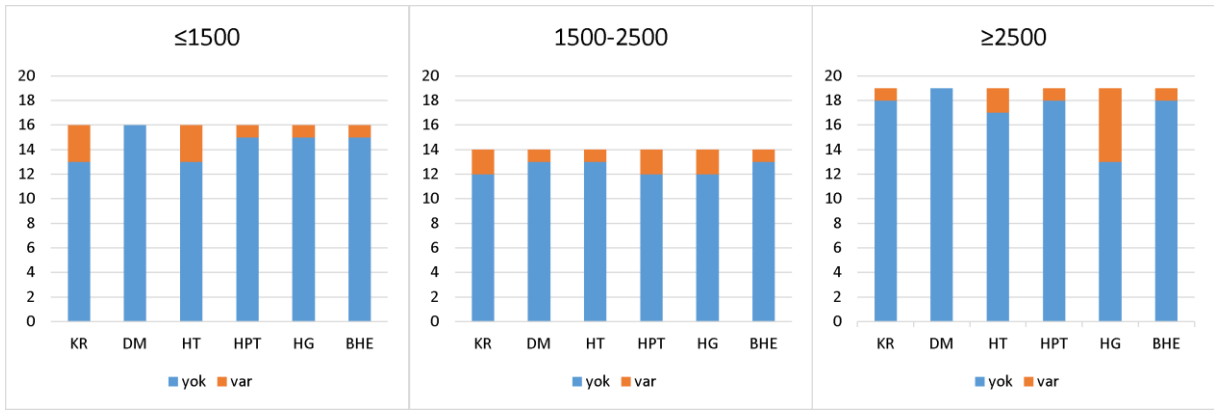
a: Fisher-exact testi, b: Ki-kare testi

Tablo 6.20: İkili Gruplara Ayrılan Ferritin Ortancası ile Endokrin Kardiyak ve Doku Hasarının İlişkinin Değerlendirilmesi

		Ferritin Ortancası		p	Ferritin Ortancası		p
		≤ 1500 ng/ml (n: 16)	> 1500 ng/ml (n:33)		≤ 2500 ng/ml (n:30)	> 2500 ng/ml (n:19)	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Kardiyak Hasar	Yok (n:43)	13 (81,3)	30 (90,9)	0,377 ^a	25 (83,3)	18 (94,7)	0,384 ^a
	Var (n:6)	3 (18,7)	3 (9,1)		5 (16,7)	1 (5,3)	
Endokrin Hasar	Yok (n:36)	13 (81,3)	23 (69,7)	0,502 ^a	24 (80)	12 (63,2)	0,193 ^b
	Var (n:13)	3 (18,7)	10 (30,3)		6 (20)	7 (36,8)	
Kardiyak veya Endokrin Hasar	Yok (n:33)	12 (75,0)	21 (63,6)	0,426 ^b	21 (70,0)	12 (63,2)	0,619 ^b
	Var (n:16)	4 (25,0)	12 (36,4)		9 (30,0)	7 (36,8)	

a: Fisher-exact testi, b: Ki-kare testi

Demir yüküne bağlı komplikasyonların farklı ferritin ortancası gruplarında dağılımı incelendiğinde; ferritin ortancası ≤ 1500 ng/ml olan 16 hastanın 3'ünde kardiyak hasar, 3'ünde hipotiroidizm, 1'inde hipoparatiroidizm, 1'inde hipogonadizm, 1'inde büyüme hormonu eksikliği görülürken hiçbirinde diyabetes mellitus görülmedi. Ferritin ortancası 1500-2500 ng/ml olan 14 hastanın 2'sinde kardiyak hasar, 1'inde diyabetes mellitus, 1'inde hipotiroidizm, 2'sinde hipoparatiroidizm, 2'sinde hipogonadizm ve 1'inde büyüme hormonu eksikliği görüldü. Ferritin ortancası ≥ 2500 ng/ml olan 19 hastanın ise 1'inde kardiyak hasar, 2'sinde hipotiroidizm, 1'inde hipoparatiroidizm, 6'sında hipogonadizm, 1'inde büyüme hormonu eksikliği gözlenirken DM saptanmadı (Şekil 6.2).



Şekil 6.2: Ferritin ortancası ve Doku Hasarının Dağılımı

KR: Kardiyak hasar, **DM:** Diyabetes mellitus, **HT:** Hipotiroidizm, **HPT:** Hipoparatiroidizm, **HG:** Hipogonadizm, **BHE:** Büyüme hormonu eksikliği.

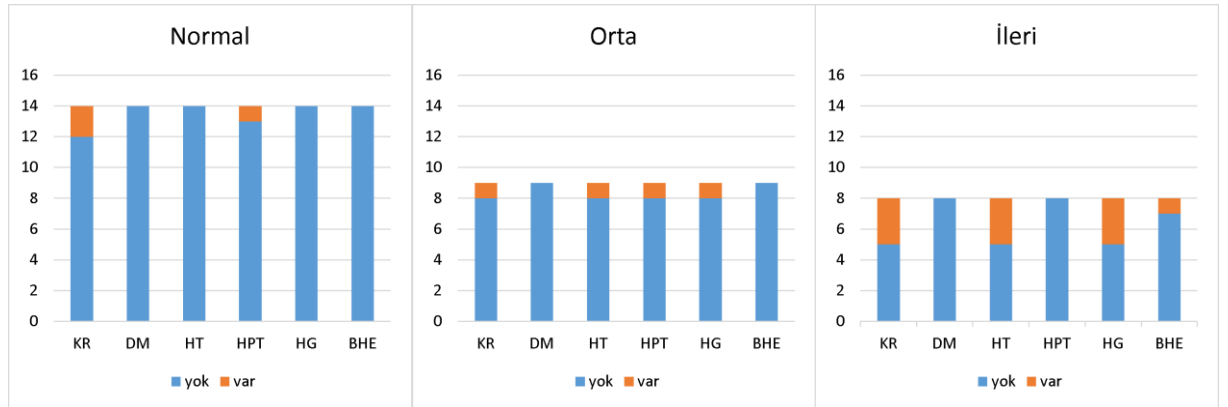
MRI sonuçlarının demir yüküne bağlı doku hasarı ile ilişkisi incelendi. Bunun için 2 farklı yöntem uygulandı. Birinci yöntemde hastalar MRI sonuçları normal, orta ve ileri demir birikimi olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. İkinci yöntemde hastalar MRI sonuçları normal ve orta/ileri düzey demir birikimine sahip olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Böylece farklı MRI sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir MRI incelemesine ait sınır gruplama değerini belirlemek amaçlandı. Üçlü gruplara ayrılarak yapılan MRI incelemesinin Endokrin hasar ile anlamlı ilişkisi bulundu ($p=0,014$). Ancak aynı yöntemin kardiyak ve doku hasarı ile arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$). İkili MRI sonucu yönteminin endokrin, kardiyak veya doku hasarı ile ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 6.21).

Tablo 6.21: Üçlü ve İkili Gruplara Ayrılan MRI Sonuçları ile Endokrin ve Kardiyak Hasar İlişkisinin Değerlendirilmesi

		MRI			p değeri	MRI		p değeri
		Normal (n:14)	Orta (n:9)	İleri (n:8)		Normal (n: 14)	Orta/İleri (n:17)	
		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Kardiyak Hasar	Yok (n:25)	12 (85,7)	8 (88,9)	5 (62,5)	0,428 ^a	12 (85,7)	13 (76,5)	0,664 ^a
	Var (n: 6)	2 (14,3)	1 (11,1)	3 (37,5)		2 (14,3)	4 (23,5)	
Endokrin Hasar	Yok (n:24)	13 (92,9)	8 (88,9)	3 (37,5)	0,014^a	13 (92,9)	11 (64,7)	0,094 ^a
	Var (n:7)	1 (7,1)	1 (11,1)	5 (62,5)		1 (7,1)	6 (35,3)	
Kardiyak veya Endokrin Hasar	Yok (n:21)	11 (78,6)	7 (77,8)	3 (37,5)	0,121 ^a	11 (78,6)	10 (58,8)	0,280 ^a
	Var (n:10)	3 (21,4)	2 (22,2)	5 (62,5)		3 (21,4)	7 (41,2)	

a: Fisher-exact testi

Demir yüküne bağlı komplikasyonların farklı MRI gruplarında dağılımı incelendiğinde; normal demir birikimi olan 14 hastanın 2'sinde kardiyak hasar, 1'inde hipoparatiroidizm hiçbirinde diyabetes mellitus, hipotiroidizm, hipogonadizm büyüme hormonu eksikliği görülmedi. Orta düzey demir yükü saptanmış 11 hastanın 1'inde kardiyak hasar, 1'inde hipotiroidizm, 1'inde hipoparatiroidizm, 1'sinde hipogonadizm görülürken hiçbirinde diyabetes mellitus ve hormon eksikliği görülmedi. Son olarak ileri düzey demir birikimi saptanan 8 hastanın 3'ünde kardiyak hasar, 3'ünde hipotiroidizm, 3'ünde hipogonadizm, 1'inde büyüme hormonu eksikliği gözlenirken diyabetes mellitus ve hipoparatiroidizm saptanmadı (Şekil 6.3).



Şekil 6.3: MRI ve Doku Hasarının Dağılımı

KR: Kardiyak hasar, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipotiroidizm, HPT: Hipoparatiroidizm, HG: Hipogonadizm, BHE: Büyüme hormonu eksikliği.

Son olarak ferritin ortancası ve MRI sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. MRI sonucu normal demir birikimi ve orta/ileri olarak 2'ye ayrıldı. Ferritin ortancası için 1500 ve 2500 ng/ml olmak üzere iki sınır değeri belirlendi. Böylece MRI'nın normal/hafif dışına çıktığı sonuçlar ile farklı ferritin ortanca sınırları arasındaki ilişki araştırıldı. Ancak iki ferritin sınıflaması ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Her bir ferritin sınıflamasının ayrı ayrı MRI sonucunu öngörme oranına tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile bakıldı. ≤ 1500 ve >1500 ng/ml olarak sınıflanan ferritin sonuçlarına göre yapılacak MR sınıflamasının öngörü oranı %64,5 olarak bulundu. ≤ 2500 ve >2500 ng/ml olarak sınıflanan ferritin sonuçlarına göre yapılacak MR sınıflamasının öngörü oranı ise %67,7 ile daha yüksek bir orana sahipti (Tablo 6.22).

Tablo 6.22: Ferritin ortancası ve MRI sonuçları arasındaki ilişki

		Ferritin Ortancası		p değeri	Ferritin Ortancası		p değeri
		≤ 1500	>1500		≤ 2500	>2500	
		(n: 14)	(n: 17)		(n: 20)	(n: 11)	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
MR Sınıflaması (n: 31)	Normal (n:14)	8 (61,5)	6 (33,3)	0,119 ^a	12 (60,0)	2 (18,2)	0,057 ^b
	Orta/İleri (n:17)	5 (38,5)	12 (66,7)		8 (40,0)	9 (81,8)	
Öngörü Oranı		%64,5 ^c			%67,7 ^c		

a: Ki-kare testi, b: Fisher-exact testi, c: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Özetle çalışmamızda şelasyon başarısını belirlemek için hastalarımız 4 farklı yöntemle değerlendirilmiştir. Bu yöntemler “Tablo 6.23”te bir arada gösterilmiştir. Tüm bu değerlendirilmelere göre doku hasarı gelişmesine göre 49 hastanın %32,6’sı, ferritin ortancasına göre %67,4’ü ve MR görüntülemesi olan 31 hastanın MRI sonuçlarına göre %54’8 iyi şelasyon grubunda değildi. Tüm parametreler tek bir başlık altında toplanıp (Kardiyak/Endokrin Hasar ve Ferritin ortancası \pm MRI) değerlendirildiğinde ise hastaların %20,4’ü iyi, %18,4’ü orta ve %61,2’si ise kötü şelasyon başarısına sahipti. Tedavi başarısı ve tedaviye uyumu değerlendirmek için bu parametre temel alındı.

Tablo 6.23: Farklı parametrelere göre şelasyon başarısı

Değerlendirme	İyi	Orta	Kötü	TOPLAM
Kardiyak/Endokrin Hasar, n (%)	33 (67,3)	-	16 (32,7)	49 (100,0)
Ferritin Ortancası, n (%)	16 (32,6)	14 (28,6)	19 (38,8)	49 (100,0)
MRI, n (%)	14 (45,2)	9 (29,0)	8 (25,8)	31 (100,0)
Kardiyak/Endokrin Hasar ve Ferritin ± MRI, n (%)	10 (20,4)	9 (18,4)	30 (61,2)	49 (100,0)

6.6. Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi başarısı ve tedavi uyumu tablo 6.16'daki gibi ferritin ortancası, doku hasarı ve varsa MRI sonucuna göre belirlendi. Buna göre tedaviye uyumu iyi olan 10, orta olan 9 ve kötü olan 30 hasta mevcuttu. Tedaviye uyuma etki edebilecek değişkenler bakımından farklara bakıldığında doğum yılı, ilk başlanan ve güncel şelasyon tedavisi bakımından anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,001$ ve $p = 0,034$). 2000 yılından önce doğan hastaların %88,0'inin uyumu kötü iken bu oran 2000 yılından sonra doğan hastalarda bu oran %33,3'tü. DFO tedavisi başlanan hastaların %76,5'i kötü olarak yorumlanırken, bu oran DFX tedavisi başlanan hastalarda %26,7'yd. Güncel şelasyon tedavisi olarak DFO verilen hastaların %76,9'u kötü olarak sınıflanırken, bu oran DFX tedavisi alan hastalarda %43,5 olarak bulundu (Tablo 6.24).

Tablo 6.24: Tedaviye Uyuma Etki Eden Faktörler

		Ferritin Doku Birlikte Varsa MR			p değeri
		İyi (n:10)	Orta (n:9)	Kötü (n:30)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum Yılı	<2000 (n: 25)	1 (4,0)	2 (8,0)	22 (88,0)	<0,001 ^a
	≥2000 (n: 24)	9 (37,5)	7 (29,2)	8 (33,3)	
Düzenli Takipli Olduğu Merkez	AÜTF (n: 26)	5 (19,2)	6 (23,1)	15 (57,7)	0,719 ^a
	Diğer (n: 23)	5 (21,7)	3 (13,0)	15 (65,2)	
Başlanan Şelasyon Tedavisi	DFO (n:34)	3 (8,8)	5 (14,7)	26 (76,5)	0,001 ^a
	DFX (n: 15)	7 (46,6)	4 (26,7)	4 (26,7)	
Güncel Şelasyon Tedavisi	DFO (n:26)	2 (7,7)	4 (15,4)	20 (76,9)	0,034 ^a
	DFX (n: 23)	8 (34,8)	5 (21,7)	10 (43,5)	

a: Fisher-exact testi

7. TARTIŞMA

Talasemi majör hemoglobin (Hb) yapısındaki globin zincir sentezinin kısmen veya tamamen bozulması nedeniyle gelişen hemolitik aneminin görüldüğü otozomal resesif bir hastalıktır. Akriba evliliğinin sık olduğu ülkemiz %2,6 gibi görece yüksek bir taşıyıcılık oranına sahip olması nedeniyle TM ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemidir.

Günümüzde düzenli kan transfüzyonları sonucunda vücutta artan demire bağlı doku hasarı en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Aritmi, ventrikül disfonksiyonu gibi kardiyopatiler ve hipogonadizm, hipotiroidizm, diyabetes mellitus, büyüme hormon eksikliği ve hipoparatiroidizm gibi endokrinopatiler sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Şelatörlerin bulunması ve tedavi protokollerinde yerini almasıyla birlikte hayatta kalım oranları önemli oranda artış gösterse de bu hasta grubunda demir yüküne bağlı komplikasyonlarla karşılaşmaya devam edilmektedir. Bu noktada demir yükünün belirlenmesi gerekli müdahalelerin yapılabilmesi için önem kazanmaktadır. Serum ferritin (SF) düzey takibi, karaciğer ve kardiyak T2*MRI sıklıkla kullanılan kıymetli yöntemler olup prognozu belirlemede eşik değerlerin belirlenmesi için tartışmalar devam etmektedir.

Yapılan çalışmalar tedavi başarısının hastaların temelde tedaviye uyumuna bağlı olduğunu göstermektedir. Talasemi ömür boyu düzenli transfüzyon ve medikal tedavi gerektiren kronik bir hastalık olması nedeniyle tedaviye uyum; hasta yaşı, ilaç yan etkileri, şelasyon uygulama yöntemine özgü zorluklar (infüzyon vs. p.o.), sürekli ve düzenli kullanım gereksinimi, ilaç teminindeki güçlükler, sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar, sağlık sistemindeki düzenlenmeler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan 5 yaşından büyük, merkezimizde en az 3 yıldır şelasyon tedavisi altında takip edilen toplam 49 transfüzyon bağımlı talasemi hastasının verileri retrospektif olarak incelendi.

Son kontroldeki yaş dağılımına bakıldığında ortalama 16,44 (min. 5,20, maks. 44,56) yıldır. Hastaların 25'i (%51,0) 2000 yılı öncesinde, 24'ü (%49,0) ise sonrasında doğmuştu. Oral yolla uygulanabilen şelatörler olan deferopiron ve deferasiroks ülkemizde sırasıyla 2004 ve 2006 yıllarında ruhsatlandırılmıştır ve ancak 2000 sonrasında doğan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilebilmiştir. Şelasyon uygulanma yolunun tedavi uyumu ve dolayısıyla tedavi başarısına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandığından bu ayrıma gidildi. Doğum yerleri incelendiğinde her ne kadar hasta dağılımı homojen olmasa da Türkiye'nin tüm coğrafi

bölgelerinden başvuran hasta mevcuttu. Bu durum Türkiye'deki genel işleyiş ve sorunlar hakkında fikir sahibi olunmasına olanak sağlamıştır.

Hastalara ait tanı yaşı ortancası 0,63 (0,00-3,50) yılıdır. En erken tanı alan hasta; TM kardeş öyküsü olması nedeniyle doğduğu gün yapılan tetkiklerle tanı aldı. Birincil takipli olunun merkez AÜTF Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'ydı ve bu hastalar tüm hastaların %46,9'unu oluşturdu. HKHT uygulanma oranları birincil takip merkezi AÜTF olanlarda %21,7 dış merkezden başvuranlarda %57,7 olarak saptandı (p=0,019). Talasemi majör tedavisine 3-4 haftalık aralıklarla yapılan düzenli transfüzyon tedavinin ayrılmaz bir parçası olduğundan hastalar genellikle ikamet ettikleri veya yakın büyük şehirlerde takip edilirler. Bu bilgiler ışığında esas olarak dış merkezlerde takip edilen 26 hastanın merkezimize başvurusunda, kliniğimizin HKHT konusundaki tecrübesinden faydalanma istediğinin de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Splenektomi uygulanan 17 hasta ve uygulanmayan 32 hastanın yaş ortalaması karşılaştırıldığında sırasıyla 22,85 ve 10,86 yıl olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01). Bu bulgu yıllar içinde merkezimizde düzenli ve yeterli transfüzyon konusunda tecrübenin arttığına bir göstergesi olabilir.

Şelasyon tedavisi başlama yaşı ortancası 3,00 (0,77 -16,42 yaş arasında) yılıdır. Tedaviye en geç başlayan hasta 1967 doğumlu olup DFO infüzyon tedavisinin ülkemizde uygulamaya girdiği 1984'te 16,42 yaşındaydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 34(%69,4) hastaya DFO başlanmışken ve DFX başlanan hasta sayısı 15'ti (%30,6). Doğum yılı 2000 öncesi olan 25 hastanın tümüne DFO başlanmışken, 2000 yılından sonra doğan 24 hastanın 15'inde (%62,5) DFX ilk tercihti.

Güncel şelasyon preparatı değerlendirildiğinde 23 (%46,9) hasta DFX, 26 hasta ise (%53,1) tek başına DFO veya DFP ile kombinasyon halinde alıyordu. DFX tedavisi başlanan hiçbir hasta DFO'ya geçiş yapmamışken, oral şelatörlerin ulaşılabilir olmasıyla birlikte DFO başlanan 8 (%16,3) hasta DFX tedavisine geçti. Halihazırda DFO içeren protokol uygulanan 5 (10,2) hasta için DFX'e geçiş denendi ancak ciddi yan etkiler nedeniyle DFO'ya dönüş yapıldı. Kwiatkowski ve arkadaşlarının Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada verilerini inceledikleri 327 hastalık çok merkezli bir çalışmada (85) hastaların %52,6'sı DFX kullanıyordu. Yine aynı çalışmada hastaların şelasyon değişiklikleri değerlendirildiğinde %14,7'si DFO'dan DFX'e geçiş yaparken, %9'u DFX'ten DFO'ya dönüş yapmak durumunda kalmıştı. Literatürdeki bu verilere bakıldığında merkezimizin gelir düzeyinin yüksek olduğu bu ülkelerle benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Şelasyona bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde tedavisinin herhangi bir aşamasında DFO kullanan 35 hastanın 13'ünde (%37,1) DFO'ya bağlı en az bir yan etki gelişti. DFO kullanan hastaların 7'sinde (%20) lokal cilt reaksiyonları, 6'sında (%17,1) işitsel komplikasyonlar, 3'ünde (%8,6) oftalmik komplikasyonlar gözlemlendi. Avrupa'da prospektif çok uluslu CORDELIA çalışmasında herhangi bir yan etki görülme oranı %75,8 ilaç ilişkili olduğu düşünülen yan etki oranıysa %30,8'dir (82). Pignatti'nin 2015 yılında Cochrane metanalizini baz alarak hazırladığı ve DFO, DFP ve DFX'i karşılaştırdığı bir derlemede enjeksiyon bölgesinde lokal cilt reaksiyonları %18-85, işitsel komplikasyonlar %20-26, oftalmik komplikasyonlar ise %1-4 oranında tespit edilmiştir (62, 127). Çalışmamızda cilt reaksiyonları ve işitsel komplikasyonlar literatür ile uyumludur. Oftalmik komplikasyonların daha yüksek oranda saptanmasında çalışma popülasyonunun darlığı etkili olduğu düşünülmektedir.

DFP kullanmış olan 30 hastanın ise 8'inde (%26,7) bu preparata bağlı yan etki gözlemlendi. Bu hastaların 5'inde (%16,6) artrit, 1'inde (%3,3) lökopeni ve 3'ünde (%10) diğer yan etkiler gözlemlendi. Hiçbir hastada Agranülositoz ile karşılaşılmadı. Pignatti'nin çalışmasında (127) ise artropati %4-8,5, lökopeni %0,5-1,5, Agranülositoz %0,5-%0,9, GIS yakınmaları ise %14-33 sıklıkla gözlemlendi. Çalışmamızda komplikasyon görülme sıklıklarının daha yüksek olması hasta sayısının azlığı ve takip süresinin uzunluğu ile açıklanabilir.

DFX kullanmış olan 36 hasta incelendiğinde ise 19'ünde (%52,8) en az bir yan etki görüldü. 8'inde (%22,2) nefropati, 8'inde (%22,2) transaminaz yüksekliği, 4'ünde (%11,1) GIS yakınması gözlemlenmiş. CORDELIA çalışmasına göre herhangi bir yan etki görülme oranı %67,7 ilaç ilişkili olduğu düşünülen yan etki oranıysa %35,4'tür (82). Yine aynı çalışmada yan etkiler incelendiğinde nefropati %15,6, GIS yakınması %16,6, transaminaz yüksekliği ise %6,6 sıklıkla görülmüştür. Merkezimizde yapılan çalışma literatür ile uyumludur.

Toplam 49 hastanın 25'inde (%51,0) transfüzyona bağlı komplikasyon gelişirken akut transfüzyon reaksiyonu gelişen hasta sayısı 11'dir (%22,4). Kronik transfüzyon reaksiyonu gelişen 18 (%36,7) hastanın 13'ünde (%26,5) alloimmünizasyon, 6'sında (%12,2) viral hepatit enfeksiyonu 8 (%16,3) ve 4'ünde (%8,2) kronik aktif hepatit c enfeksiyonu geliştiği görüldü. Tayvan'dan çok merkezli bir çalışmada 1 yıl boyunca transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında transfüzyon reaksiyonları incelenmiş ve hastaların %35,7'sinde en az bir reaksiyon geliştiği görülmüştür (128). Hastaların %19,1'inde akut transfüzyonu gelişirken %15,4'ünde alloimmünizasyon gelişmiş, transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonlar hastaların %0,4'ünde görülmüştür. Çalışmamızla karşılaştırıldığında akut transfüzyon reaksiyonu ve alloimmünizasyon gelişme oranları benzerlik göstermektedir. Viral enfeksiyon oranının bizim çalışmamızda yüksek olması Tayvan çalışmasının kapsadığı süre 1 yılken çalışmamızın daha

geniş bir takip süresini kapsamıyla (ortanca 10,57 yıl, min. 3,00 yıl – maks. 37,98 yıl) açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda viral hepatit saptanan bu 8 hastanın hepsi 2000 yılından önce doğmuştu. 2000 yılından sonra doğanlar enfeksiyon saptanmaması hepatit enfeksiyonlarının tanısının kolaylaşması, kan bankalarında daha etkili tanı testlerinin kullanılması ve hepatit B aşısının zorunlu aşı programına girmesiyle açıklanabilir.

Toplam 49 hastanın 6'sında (%12,2) kardiyak hasar, 13'ünde (%26,5) endokrin dokularda hasar tanındı. Kardiyak veya endokrin etkilenimi olan hasta 16 (%32,7) mevcuttu ve bu grup klinik olarak kötü şelasyon uygulanmış hasta grubu olarak kabul edildi. Aydınok ve ark.'ın talasemi majörde şelasyona uyumu değerlendirdikleri çalışmada kardiyak, hepatik veya endokrin dokulardan en az birinde hasar gelişen hasta oranı %42'dir (129). Doku etkilenimi gelişim oranları yüksek olsa da Türkiye literatürü ile uyumludur.

Kardiyopatiler tiplendirildiğinde ise hastaların 6'sında (%12,2) aritmi, 1'inde (%2,0) inotrop ihtiyacı görülürken hiçbir hastada sistolik disfonksiyon görülmedi. Telfer ve ark.'ın serum ferritin düzeyi ve karaciğer biyopsisinin doku hasarını belirlemedeki yerini belirlemek için yaptığı bir çalışmada kardiyopati sistolik disfonksiyon olarak tanımlanmış ve hastaların %23,8'inde saptanmıştır ancak aynı çalışma farklı kardiyopatilerin sıklıklarına yer vermemiştir (115). 1979-2019 yılları arasındaki çalışmaları inceleyen bir meta-analize göre hastaların %24-%45'inde kardiyak komplikasyonlar gelişmektedir (130). Kalp yetmezliği ve aritmi görülme sıklığı sırasıyla %9 ve %10'dur. Merkezimizde aritmi görülme oranı literatür ile uyumluysen, sol kalp yetmezliği ile daha az karşılaşılması şelasyon hasta grubunun tamamına yakınında küçük yaşlardan itibaren şelasyon temin edilebilmesiyle açıklanabilir.

Endokrinopatiler detaylandırıldığında hastaların %2,0'sinde tip 1 diyabetes mellitus, %12,2'sinde hipotiroidizm, %8,2'inde hipoparatiroidizm, %18,4'ünde hipogonadizm, %6,1'inde büyüme hormonu eksikliği saptanmıştır. Telfer ve ark.'ın çalışmasında DM %23,8, hipotiroidizm %11,9 hipoparatiroidizm ise %9,5 sıklıkla görülmüştür. Türkiye'den bir tez çalışmasında talasemi majör ile izlenen 66 hasta incelenmiş hastaların %42'sinde hipogonadizm, %15,15'inde hipotiroidizm, %10,61'inde DM, %4,55'inde hipoparatiroidizm tespit edilmiştir. Bu yönüyle merkezimizde karşılaşılan endokrinopati oranları literatür ile uyumludur.

Toplam 49 hasta için hesaplanan yıllık ortalama serum ferritin değerlerinin ortancasına göre demir birikimi açısından 16 hasta (%32,6) düşük risk, 14 hasta (%28,6) orta risk ve 19 hasta (%38,8) yüksek riskliydi. Ferritin seyrine göre değerlendirilen 26 hastanın 8'i (%30,8) düşük risk, 8'i (%30,8) orta risk, 10'u (%38,4) yüksek riskli olarak bulundu. Ferritin ortancasına göre orta riskli olan bir hasta ferritin seyrine göre düşük riskli olarak değerlendirilmiş ve bu

hastada doku hasarı gelişmemiştir. Ancak ferritin ortancasına göre düşük riskli olan 4 hasta, ferritin seyrine göre orta riskli olarak sınıflandırılmış ve bu hastaların ikisinde aritmi gelişmiştir. Her ne kadar ferritin ortancası ve ferritin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da ferritin seyrini de değerlendirmenin bir parçası haline getirmek mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyak komplikasyonları saptamada daha etkili bir yöntem olabilir.

Farklı ferritin sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir ferritin ortancası sınır değerini belirlemek amaçlandı. Ancak her üç yöntemde de kardiyak veya endokrin hasar ile ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Telfer'in çalışmasında ferritin ortalaması $<1500\text{ng/ml}$, $1500-2500\text{ ng/ml}$ ve $>2500\text{ ng/ml}$ olan hastaların kardiyak hastalısız yaşam oranları karşılaştırılmış ve sırasıyla %90,0, %78,6 ve %12,5 olarak saptanmıştır ($p=0,0004$). Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlılık saptanamaması çalışmamızın retrospektif tasarımından kaynaklanıyor olabilir. Telfer çalışmasında hasta takibi herhangi bir kardiyak komplikasyon geliştiği noktada sonlandırılmış bizim çalışmamızda ise kliniğimizde takibe edilen tüm süre dahil edilmiştir. Bu durum komplikasyon geliştikten sonra yapılan müdahaleler neticesinde ferritin düzeyinde gerçekleşen düşüşün etkisiyle açıklanabilir.

Demir yükünü değerlendirmek üzere karaciğer ve kardiyak T2*MR görüntülemelerinin hasta takibinde giderek artan bir şekilde kullanmaya başlanmasıyla komplikasyonlar gelişmeden dokulardaki demir yükünün erken teşhisi ve gereken müdahalelerin yapılması mümkün olmuştur (113, 116). Çalışma grubumuzdaki en az bir MR görüntülemesi olan 31 hasta mevcuttu. T2*MR kullanımının ilk kez 2009 yılında başladığı ve kullanım sıklığının yıllar içinde giderek arttığı görüldü.

MRI sonuçlarının demir yüküne bağlı doku hasarı ile ilişkisinin incelenmesi için MRI sonuçları normal, orta, ileri ve normal, orta/ileri olmak üzere üçe ve ikiye ayrıldı. Böylece farklı MRI sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir MRI incelemesine ait sınır gruplama değerini belirlemek amaçlandı. Üçlü gruplara ayrılarak yapılan MRI incelemesinin endokrin hasar ile anlamlı ilişkisi bulundu ($p=0,014$). Ancak aynı yöntemin kardiyak ve doku hasarı ile arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$). İkili MRI sınıflamasının endokrin veya kardiyak hasar ile ilişkisi incelendiğinde hem kardiyak hem endokrin hasar sırasıyla %14,3 vs. 23,5 ve %7,1 vs. 35,3 gibi farklı oranlardaysa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oranlar arasında yaklaşık iki kattan fazla fark olsa da anlamlı sonuç elde edilememesi hasta sayısının yeterli olmamasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca birden fazla MRI incelemesi olan hastalarda son MRI değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların bir kısmında önceki MRI sonuçlarında demir birikimi daha ileri düzeydedir ve gerekli

müdahaleler sonrasındaki MRI'larda demir yükünde azalma görülmüştür. Bu durumun da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

MRI'nın normal dışına çıktığı sonuçlar ile farklı ferritin ortanca sınırları arasındaki ilişki araştırılması amacıyla ferritin ortancası ve MRI sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. MRI sonucu normal ve orta/ileri demir birikimi olarak 2'ye ayrıldı. Ferritin ortancası için 1500 ve 2500 ng/ml olmak üzere iki sınır değeri belirlendi. Ancak iki ferritin sınıflaması ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Ferritin ortancası için sınır 2500 ng/ml olduğunda öngörü oranı, 1500 ng/ml için olan öngörü oranından daha yüksek (%67,7 vs. %64,5) olsa da ilk durumda bu ferritin değerine göre iyi şelasyon olarak değerlendirilmesine rağmen klinik hasar olan hasta sayısı daha fazlaydı (8 vs. 5). Talasemi takibinde doku hasarı oluşmadan demir yükünü tespit edebilmek amaçlandığından ferritin ortancası için sınır değerin 1500 ng/ml olarak tercih edilmelidir. Ferritin ortancası 1500 ng/ml olmasına karşın 5/14 (%38,5) hastada MRI incelemesinde orta/ileri düzeyde demir birikimi gösterilmiş olması demir yükünün takibinde ferritin düzey takibinin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle MRI incelemesine girebilen her hastaya yılda en az bir kez MRI incelenmesi yapılmalıdır. Ferritin düzeyi kabul edilebilir düzeylerde olsa da demir birikimi tespit edilen hastalarda gerekli müdahalelerde bulunulup MRI incelemesi 6 aylık aralıkla tekrar edilmelidir.

Şelasyon başarısı özetlenirse doku hasarına gelişmesine göre 49 hastanın %32,6'sı, ferritin ortancasına göre %67,4'ü ve MR görüntülemesi olan 31 hastanın MRI sonuçlarına göre %54'8 iyi şelasyon grubunda değildi. Tüm hastalar (n:49) ferritin, doku hasarı ve varsa MRI sonucu ile değerlendirildiğinde ise hastaların %79,6'sı orta-kötü şelasyon başarısı grubundaydı. Ülkemizde ruhsatlandırılmış ilk şelatör olan DFO'nun ulaşılabilir olduğu 1984 yılında 2 yaşından büyük olan 4 hasta mevcuttu. Bu hastalar dışarıda bırakılarak yapılan değerlendirmede doku hasarına gelişmesine göre 45 hastanın %26,7'si, ferritin ortancasına göre %67,7'si ve MR görüntülemesi olan 30 hastanın MRI sonuçlarına göre %56'7'si iyi şelasyon grubunda değildi. Aynı 45 hasta ferritin, doku hasarı ve varsa MRI sonucu ile değerlendirildiğinde ise hastaların %77,8'i orta-kötü şelasyon başarısı grubundaydı. Doğum yılı 1982 öncesinde ve sonrasında olan grup arasında belirgin fark olmaması nedeniyle uyumun değerlendirmesi 49 hastanın tamamını üzerinden yapıldı.

Hastaların tedavi başarısı ve tedavi uyumu tablo ferritin ortancası, doku hasarı ve varsa MRI sonucuna göre belirlendiğinde hastaların %20,4'ü iyi, %18,4'ü orta ve %61,2'si ise kötü uyumluydu. Tedaviye uyuma etki edebilecek değişkenler bakımından farklara bakıldığında doğum yılı, ilk başlanan ve güncel şelasyon tedavisi bakımından anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,034$). DFO tedavisi başlanan hastaların %76,5'i kötü olarak

yorumlanırken, bu oran DFX tedavisi başlanan hastalarda %26,7'ydi. Güncel şelasyon tedavisi olarak DFO verilen hastaların %76,9'u kötü olarak sınıflanırken, bu oran DFX tedavisi alan hastalarda %43,5 olarak bulundu. Bu fark oral şelatör kullanımının tedavi uyumunu artırdığının kuvvetli bir göstergesi olabilir. 2000 yılından önce doğan hastaların %88,0'inin uyumu kötü iken bu oran 2000 yılından sonra doğan hastalarda %33,3'tü. 2000 yılından sonra doğan hastalar her üç şelatöre ücretsiz ulaşma şansına sahip olsalar da kötü uyumu olan hatırı sayılır oranda hasta olması, tedaviye uyumu etkileyen sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar, sağlık sistemindeki düzenlenmeler gibi başka faktörler olabileceğini ve her hastanın tedaviye uyum açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamız ışığında bundan sonra merkezimizde talasemi majör hastalarının izleminde demir yükü açısından dikkat edilecek noktalar şöyle özetlenebilir:

1. Tüm hastalarda serum ferritin düzeyi >1000ng/ml üzerine çıktığında oral şelatöre (DFX) 20-25mg/kg/g dozundan başlanarak etkin olduğu bilinen 28-30mg/kg/g dozuna 2-3 ay içerisinde çıkılmalıdır. Genellikle bu serum ferritin düzeyine 1,5 yaşta ulaşılmakta ancak ülkemizde DFX 2 yaş üzerinde olduğundan bu hasta grubunda ilaç temininde güçlük yaşanmaktadır.
2. Serum ferritin düzeyi her 2 transfüzyonda bir kez ölçülmeli ve her yıl için ferritin ortalaması hesaplanmalıdır. Yıllık ortalama ferritin düzeyi 1500 ng/ml altında tutmak hedeflenmeli, artış görülen durumlarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Ferritin düzeyi 1500 ng/ml üzerinde olan hastalarda tedavi uyumu veya hemakromatozis açısından sorgulanmalıdır.
3. Hastalar 6-8 yaşına ulaştığında veya MRI cihazına girebilir oldukları ilk anda MR görüntülemeleri en az yılda bir kez yapılmalı, demir birikimi açısından değerlendirilmeli ve gereken müdahalelerde bulunmalıdır. Demir birikimi saptanan hastalarda MRI 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.
4. Tüm hastalarda organ fonksiyonları açısından uluslararası rehberlerin önerdiği aralıklarla değerlendirilmelidir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan 5 yaşından büyük, merkezimizde en az 3 yıldır şelasyon tedavisi uygulanan transfüzyon bağımlı 49 talasemi hastasının verileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

- Toplam 49 hastanın 6'sında (%12,2) kardiyak, 13'ünde (%26,5) endokrin dokularda hasar saptanmıştır. Kardiyak veya endokrin etkilenimi olan hasta sayısı 16'dır (%32,7) ve bu hastalar klinik olarak kötü şelasyon başarısına sahiptir.
- Her bir hastanın yıllık ortalama ferritin değerlerinin tüm izlem süresindeki ortanca değerine göre sınıflandırıldığında 16 hasta (%32,6) iyi, 14 hasta (%28,6) orta ve 19 hasta (%38,8) kötü şelasyon başarısını sahipti.
- Ferritin seyir analizi 26 hastada yapılabilmiş ve bu hastaların 8'i (%30,8) iyi, 8'i (%30,8) orta, 10'u (%38,4) kötü şelasyon başarısına sahipti. Sınıflandırmada ferritin ortancası ve ferritin seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ancak ferritin ortancasına göre düşük riskli olan 4 hasta, ferritin seyrine göre orta riskli olarak sınıflandırılmış ve bu hastaların ikisinde aritmi gelişmiştir. Bu nedenle hasta takibinde iki yöntem birlikte kullanılmalı ve hastaların iki sınıflandırma sistemine göre de düşük risk grubunda olması hedeflenmelidir.
- T2*MRI sonuçları incelendiğinde 31 hastanın en az 1 MR görüntülemesi mevcuttu. Bu 31 hasta toplamda 112, ortalama $3,61 \pm 2,26$ kez görüntüledi. MRI görüntülemelerinin yıllar içerisindeki dağılımına bakıldığında, MRI kullanımının arttığı gözlemlendi.
- Karaciğer MRI yorumuna göre hastaların 14'ünde (%45,2) normal, 10'unda (%32,3) orta ve 7'sinde (%22,5) ağır düzeyde demir birikimi mevcuttu. Kalp MR yorumuna göre ise hastaların 27'sinde (%90,0) normal, 2'sinde (%6,7) orta ve 1'inde (%3,3) ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Kardiyak ve karaciğer MRI sonuçlarına göre tek bir başlık altında değerlendirildiğinde ise hastaların 14'ü (%45,2) iyi, 9'u (%29,0) orta, 8'i (%25,8) kötü şelasyon başarısına sahipti.
- Hastaların tamamı doku hasarı, ferritin ortancası ve varsa T2*MRI sonuçları tek bir başlık altında toplanıp değerlendirildiğinde hastaların 10'u (%20,4) iyi, 9'u (%18,4) orta ve 30'u (%61,2) kötü şelasyon başarısına sahipti.
- Farklı ferritin sınıflandırmaları ile endokrin ve kardiyak hasar arasındaki ilişki saptanarak eğer varsa hastalar için bir ferritin ortancası sınır değerini belirlemek amaçlandı. Ancak her üç yöntemde de kardiyak veya endokrin hasar ile ilişki

incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Literatürden farklı olarak elde edilen bu sonuç çalışmanın retrospektif olması ve dizaynındaki eksikliklerden kaynaklanıyor olabilir.

- T2*MRI kardiyak veya endokrin hasar ile ilişkisi incelenmesi amacıyla sonuçlar normal, orta, ileri ve normal, orta/ileri olmak üzere üçe ve ikiye ayrıldığında üçlü gruplara ayrılarak yapılan MRI incelemesinin endokrin hasar ile anlamlı ilişkisi bulundu ($p=0,014$). İkili MRI sınıflamasında ise normal ve normal dışı MRI sonuçları ile endokrin veya kardiyak hasar arasında oransal bir fark olsa da istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu durumun hasta sayısının kısıtlılığı ve çalışma tasarımından kaynaklandığı öngörüldü.
- Ferritin ortancasının T2*MRI sonuçlarını tahmin edebilme gücü 1500 ng/ml ve 2500ng/ml sınır olarak belirlendiğinde sırasıyla %64,5 ve %67,7 olarak saptandı.
- Tedavi başarısına etki eden faktörler incelendiğinde; doğum yılı 2000'den sonra olanlarda, ilk olarak DFX başlananlarda ve güncel olarak DFX kullananlarda tedavi başarısı daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,034$).
- 2000 yılından sonra doğan hastalar her üç şelatöre ücretsiz ulaşma şansına sahip olsalar da kötü uyumu olan hatırı sayılır oranda hasta olması, tedaviye uyumu etkileyen sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar, sağlık sistemindeki düzenlenmeler gibi başka faktörler olabileceğini ve her hastanın tedaviye uyum açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
- Tüm hastalarda serum ferritin düzeyi >1000 ng/ml üzerine çıktığında oral şelatöre (DFX) 20-25mg/kg/g dozundan başlanarak etkin olduğu bilinen 28-30 mg/kg/g dozuna 2-3 ay içerisinde çıkılmalıdır.
- Serum ferritin düzeyi her 2 transfüzyonda bir kez ölçülmeli ve her yıl için ferritin ortalaması hesaplanmalıdır. Yıllık ortalama ferritin düzeyi 1500 ng/ml altında tutmak hedeflenmeli, artış görülen durumlarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Ferritin düzeyi 1500 ng/ml üzerinde olan hastalarda tedavi uyumu veya hemakromatozis açısından sorgulanmalıdır.
- Hastalar 6-8 yaşına ulaştığında veya MRI cihazına girebilir oldukları ilk anda MR görüntülemeleri en az yılda bir kez yapılmalı, demir birikimi açısından değerlendirilmeli ve gereken müdahalelerde bulunmalıdır. Demir birikimi saptanan hastalarda MRI 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir.
- Tüm hastalar organ fonksiyonları uluslararası rehberlerin önerdiği aralıklarla değerlendirilmelidir.
- Her hasta kendi özelinde, hastanın ve ihtiyaçlarının merkezde olduğu bütüncül bir yaklaşımla izlenmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation*. 1964;30(5):698-705.
2. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion- dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *European journal of haematology*. 2011;86(4):332-8.
3. Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, Kourakli A, Chalkia P, Diamantidis M, et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol*. 2019;98(1):55-66.
4. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(4):536-41.
5. Reddy PS, Locke M, Badawy SM. A systematic review of adherence to iron chelation therapy among children and adolescents with thalassemia. *Ann Med*. 2022;54(1):326-42.
6. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion*. 2007;47(10):1919-29.
7. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes*. 4th Edition ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2008.
8. Moncrieff A. Anaemia of Von Jaksch. *Proc R Soc Med*. 1933;26(10):1359.
9. Cooley TB, Witwer ER, Lee P. Anemia In Children: With Splenomegaly And Peculiar Changes In The Bones Report Of Cases. *American Journal of Diseases of Children*. 1927;34(3):347-63.
10. Wollstein M, Kreidel KV. Familial Hemolytic Anemia Of Childhood—Von Jaksch. *American Journal of Diseases of Children*. 1930;39(1):115-30.
11. Whipple GH, Bradford WL. Racial Or Familial Anemia Of Children: Associated With Fundamental Disturbances Of Bone And Pigment Metabolism (Cooley-Von Jaksch). *American Journal of Diseases of Children*. 1932;44(2):336-65.

12. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr.* 1991;33(3):195-7.
13. Community control of hereditary anaemias: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1983;61(1):63-80.
14. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(1):103-17.
15. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
16. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):692-703.
17. Aydinok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydoğan G, Yeşilipek A, Ünal S, et al. A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Turk J Haematol.* 2018;35(1):12-8.
18. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. beta-Thalassemias. *N Engl J Med.* 2021;384(8):727-43.
19. Normal Hematopoiesis and the Physiology of Blood. In: Monagle P, Wynn R, Bhat R, editors. *Pediatric Hematology: A Practical Guide.* Cambridge: Cambridge University Press; 2017. p. 1-6.
20. Taher AT. Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):xv-xvi.
21. Steinberg MH. Pathophysiology Of Hemoglobin And Its Disorders. In: Forget BG, Weatherall DJ, Higgs DR, Steinberg MH, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 137-8.
22. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1135-46.
23. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood.* 2002;99(1):36-43.
24. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *HemaSphere.* 2022;6(8).
25. Khandros E, Kwiatkowski JL. Chapter 9 - Hemoglobinopathies. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Seventh Edition):* Academic Press; 2022. p. 161-92.

26. Donnall Thomas E, Sanders JE, Buckner CD, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow Transplantation For Thalassaemia. *The Lancet*. 1982;320(8292):227-9.
27. Thomas ED, Sanders JE, Buckner CD, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *The Lancet*. 1982;320(8292):227-9.
28. Rachmilewitz DRME. β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-46.
29. Locatelli F, Littera R, Pagliara D, Contoli B, Giorgiani G, Bernardo ME, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia major patients. *Blood*. 2011;118(21):149.
30. Locatelli F, Merli P, Strocchio L. Transplantation for thalassemia major: alternative donors. *Current Opinion in Hematology*. 2016;23(6):515-23.
31. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(7):417-21.
32. Yesilipek MA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2020;44(6):377-84.
33. Lee J, Kang H, Kim E, Kim H, Shin H, Ahn H. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone marrow transplantation*. 2009;44(12):793-7.
34. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *haematologica*. 2014;99(5):811.
35. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood*. 1980;55(1):55-60.
36. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Network TCR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-9.
37. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997;37(2):135-40.

38. Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*. 2003;43(11):1604-10.
39. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2017;176(3):395-411.
40. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986-95.
41. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;202(2):199-211.
42. Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):683-701, vi.
43. Pilo F, Angelucci E. A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Reviews*. 2018;32(1):29-35.
44. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late Cardiac Complications Of Chronic, Severe, Refractory Anemia With Hemochromatosis. *Circulation*. 1964;30:698-705.
45. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):479-89.
46. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival And Complications In Patients With Thalassemia Major Treated With Transfusion And Deferoxamine. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
47. Kirk P, Sheppard M, Carpenter J-P, Anderson L, He T, St Pierre T, et al. Post-mortem study of the association between cardiac iron and fibrosis in transfusion dependent anaemia. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):36.
48. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(9):574-8.
49. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331(9):567-73.
50. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000;355(9220):2051-2.

51. Bannerman RM, Callender ST, Williams DL. Effect of Desferrioxamine and D.T.P.A. in Iron Overload. *Br Med J.* 1962;2(5319):1573-7.
52. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, et al. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med.* 1977;297(8):418-23.
53. Hershko C, Rachmilewitz EA. Mechanism of desferrioxamine-induced iron excretion in thalassaemia. *Br J Haematol.* 1979;42(1):125-32.
54. Drysdale JW, Munro HN. Regulation of synthesis and turnover of ferritin in rat liver. *J Biol Chem.* 1966;241(15):3630-7.
55. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;232(0):201-10.
56. O'Brien RT. Ascorbic acid enhancement of desferrioxamine-induced urinary iron excretion in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;232(0):221-5.
57. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet.* 1983;2(8343):181-4.
58. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol.* 1989;73(3):403-9.
59. Badfar G, Mansouri A, Shohani M, Karimi H, Khalighi Z, Rahmati S, et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis. *babol-caspjim.* 2017;8(4):239-49.
60. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006;107(9):3738-44.
61. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus Deferoxamine in Patients with Thalassemia Major: A Randomized Clinical Trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2002;28(2):196-208.
62. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Gooding S, Chowdhury O, Roberts DJ. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion- dependent thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(8).

63. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95(1):26-36.
64. Davis BA, Porter JB. Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. *Adv Exp Med Biol.* 2002;509:91-125.
65. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in β -thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *The Lancet.* 2000;355(9220):2051-2.
66. Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Hoffbrand AV, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T, et al. Effective chelation of iron in beta thalassaemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6612):1509-12.
67. al-Refaie FN, Sheppard LN, Nortey P, Wonke B, Hoffbrand AV. Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload. *Br J Haematol.* 1995;89(2):403-8.
68. Matsui D, Klein J, Hermann C, Grunau V, McClelland R, Chung D, et al. Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassaemia. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(3):294-8.
69. Kontoghiorghes GJ, Goddard JG, Bartlett AN, Sheppard L. Pharmacokinetic studies in humans with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48(3):255-61.
70. Anderson L, Porter J, Wonke B, Walker J, Holden S, Davis B, et al. Relationship of myocardial iron overload to right and left ventricular function in homozygous beta-thalassaemia. *Blood.* 2000;96(11):605A-+.
71. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Malcolm Walker J, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *The Lancet.* 2002;360(9332):516-20.
72. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 1998;103(2):361-4.
73. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Chowdhury O, Gooding S, Roberts DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(8).

74. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Long-term sequential deferiprone–deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *British Journal of Haematology*. 2009;145(2):245-54.
75. Nick H, editor Deferasirox (Exjade®), ICL670) preclinical overview. *Seminars in hematology*; 2007: Elsevier.
76. Waldmeier F, Bruin GJ, Glaenzel U, Hazell K, Sechaud R, Warrington S, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in β -thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(5):808-16.
77. Nick H, Acklin P, Lattmann R, Buehlmayer P, Hauffe S, Schupp J, et al. Development of tridentate iron chelators: from desferrithiocin to ICL670. *Current medicinal chemistry*. 2003;10(12):1065-76.
78. Daar S, Pathare A, Nick H, Kriemler- Krahn U, Hmissi A, Habr D, et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once- daily oral iron chelator, in heavily iron- overloaded patients with β - thalassaemia. *European journal of haematology*. 2009;82(6):454-7.
79. Moukalled NM, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Deferasirox: Over a Decade of Experience in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018066.
80. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li C-K, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *haematologica*. 2010;95(4):557.
81. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(5):970-7.
82. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014;123(10):1447-54.
83. Wood JC, Glynos T, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Kang BP, et al. Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial. *haematologica*. 2011;96(7):1055.

84. Trachtenberg FL, Gerstenberger E, Xu Y, Mednick L, Sobota A, Ware H, et al. Relationship among chelator adherence, change in chelators, and quality of life in thalassemia. *Quality of Life Research*. 2014;23(8):2277-88.
85. Kwiatkowski JL, Kim HY, Thompson AA, Quinn CT, Mueller BU, Odame I, et al. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Blood*. 2012;119(12):2746-53.
86. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(13):3479-88.
87. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Reviews*. 2012;26:S31-S4.
88. Taher AT, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, Coriu D, Musallam KM. Hypercoagulability and Vascular Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):237-45.
89. Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *The American journal of medicine*. 2008;121(5):371-5.
90. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, Duca L, Inati A, Koussa S, et al. Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*. 2009;146(5):569-72.
91. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Beydoun A. Covert brain ischaemia in splenectomised adults with thalassemia intermedia: An emerging entity. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(09):652-3.
92. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-47.
93. Markham A. Luspatercept: First Approval. *Drugs*. 2020;80(1):85-90.
94. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140-51.
95. Reichel C, Gmeiner G, Thevis M. Antibody-based strategies for the detection of Luspatercept (ACE-536) in human serum. *Drug Test Anal*. 2017;9(11-12):1721-30.

96. Komrokji RS. Luspatercept in Myelodysplastic Syndromes: Who and When? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(2):393-400.
97. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1219-31.
98. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, Stefano PD, Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and Complications in Thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005;1054.
99. Weidlich D, Kefalas P, Guest JF. Healthcare costs and outcomes of managing β -thalassemia major over 50 years in the United Kingdom. *Transfusion.* 2016;56(5):1038-45.
100. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(5):327-31.
101. Khaled A, Ezzat DA, Salem HA, Seif HM, Rabee H. Effective method of evaluating myocardial iron concentration in pediatric patients with thalassemia major. *J Blood Med.* 2019;10:227-33.
102. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127(3):348-55.
103. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology.* 1986;6(1):24-9.
104. Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, Paci E, Ripalti M, Muretto P, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 1997;90(12):4736-42.
105. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjær H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with desferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood.* 2003;101(11):4632-9.
106. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with

- deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. 2003;101(11):4632-9.
107. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, et al. Magnetic-Susceptibility Measurement of Human Iron Stores. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(27):1671-5.
 108. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Côté J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol*. 1996;25(2):172-7.
 109. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood*. 2010;116(9):1574-84.
 110. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 2021;13(5).
 111. Arosio P, Yokota M, Drysdale JW. Characterization of serum ferritin in iron overload: possible identity to natural apoferritin. *Br J Haematol*. 1977;36(2):199-207.
 112. Lee DH, Jacobs DR, Jr. Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: a focus on serum ferritin. *Med Hypotheses*. 2004;62(3):442-5.
 113. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(1):42.
 114. Fernandes JL. MRI for iron overload in thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2018;32(2):277-95.
 115. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110(4):971-7.
 116. Bayraktaroglu S, Karadaş N, Onen S, Karapinar D, Aydinok Y. Correction to: Modern management of iron overload in thalassemia major patients guided by MRI techniques: real- world data from a long- term cohort study. *Annals of Hematology*. 2022;101:1-.
 117. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus; 2014.

118. Arboretti R, Tognoni G, Alberti D. Pharmacosurveillance and quality of care of thalassaemic patients. A large scale epidemiological survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56(12):915-22.
119. Sidhu S, Kakkar S, Dewan P, Bansal N, Sobti PC. Adherence to Iron Chelation Therapy and Its Determinants. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2021;15(1):27-34.
120. Al-Kloub MI, MA AB, Al Khawaldeh OA, Al Tawarah YM, Froelicher ES. Predictors of non-adherence to follow-up visits and deferasirox chelation therapy among jordanian adolescents with Thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(7):624-37.
121. Ward A, Caro JJ, Green TC, Huybrechts K, Arana A, Wait S, et al. An international survey of patients with thalassemia major and their views about sustaining life-long desferrioxamine use. *BMC Clin Pharmacol.* 2002;2:3.
122. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):411-20.
123. Sabaté E, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
124. Strike K, Chan A, Iorio A, Maly MR, Stratford PW, Solomon P. Predictors of treatment adherence in patients with chronic disease using the multidimensional adherence model: unique considerations for patients with haemophilia. *The Journal of Haemophilia Practice.* 2020;7(1):92-101.
125. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838-55.
126. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. *Blood.* 1997;89(3):739-61.
127. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron Chelation in Thalassemia Major. *Clin Ther.* 2015;37(12):2866-77.
128. Teawtrakul N, Songdej D, Hantaweeant C, Tantiworawit A, Lauhasurayotin S, Torcharus K, et al. Red blood cell alloimmunization and other transfusion-related complications in patients with transfusion-dependent thalassemia: A multi-center study in Thailand. *Transfusion.* 2022;62(10):2039-47.

129. Aydinok Y, Erermis S, Bukusoglu N, Yilmaz D, Solak U. Psychosocial implications of Thalassemia Major. *Pediatrics International*. 2005;47(1):84-9.
130. Koohi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients—a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2019;98:1323-31.



10. EKLER

Ek-1: Hasta İzlem Formu

TALASEMİ MAJÖR - HASTA İZLEM FORMU

Adı ve Soyadı / Protokol numarası		
Cinsiyet / Doğum tarihi / Yaşı		

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastanın / Ailesinin Eğitim Durumu:

Ailenin Gelir Düzeyi:

Çalışma durumu:

Hasta vefat etti mi?

Vefat etti ise vefat tarihi / yaşı:

Vefat etti ise nedeni:

TANI VE TAKİP BİLGİLERİ

Tanı tarihi / yaşı:

Takip süresi:

Takipli olduğu merkez:

İlk transfüzyon tarihi:

Transfüzyon sıklığı / Yıllık transfüzyon sayısı:

Splenektomi uygulandı mı?

Uygulandı ise tarihi / takip yılı:

HKHT uygulandı mı?

HKHT uygulandı ise tarih:

HKHT öncesi takip süresi:

ŞELASYON BİLGİLERİ

Başlanan şelasyon tedavisi:

Güncel şelasyon tedavisi:

Şelasyon tedavisi:	Başlama tarihi / yaş (+...ay)	DOZ
a) DFO		
b) Deferasirox		
c) Deferopiron		

DEMİR YÜKÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ferritin düzeyi: (yılda 3-4 kez)

Tarih	Ferritin düzeyi	CRP	Tarih	Ferritin düzeyi	CRP	Tarih	Ferritin düzeyi	CRP

KARDİYAK T2* MR GÖRÜNTÜLEMELERİ

Tarih	Görüntüleme Merkezi	Sonuç (sayı / yorum)

KARACİĞER T2* MR GÖRÜNTÜLEMELERİ

Tarih	Görüntüleme Merkezi	Sonuç (sayı / yorum)

DEMİR BİRİKİMİNE BAĞLI ORGAN KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

a. Kardiyak değerlendirme (yıllık)

Tarih	EKG'de aritmi	EKO 'da LVEF		Tarih	EKG'de aritmi	EKO 'da LVEF

İnotrop ilaç kullanımı / Başlanma tarihi:

b. Pankreas (Diyabet) (yıllık)

Tarih	Açlık Kan Glukozu	OGTT		Tarih	Açlık Kan Glukozu	OGTT

İnsülin kullanımı / başlanma tarihi:

c. Tiroit (Hipotiroidizm) (yıllık)

Tarih	TSH	ST4		Tarih	TSH	ST4

LT4 kullanımı / başlanma tarihi:

d. Paratiroid (Hipoparatiroidizm) (Ca, P, ALP üç aylık PTH yıllık):

Tarih	Ca	P	ALP	PTH		Tarih	Ca	P	ALP	PTH

e. Hipogonadizm saptandı mı? / tipi nedir?

f. Büyüme hormon eksikliği saptandı mı / tedavi aldı mı?

TRANSFÜZYONA BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Transfüzyon reaksiyonu gelişti mi:

Alloimmünizasyon gelişti mi?

Hepatit serolojisi (GEÇİRİLMİŞ Hep A, B veya C):

→Yok

→Var (varsa hangisi?)

Kronik aktif hepatit gelişti mi?

Kullandığı ilaç:

ŞELASYONA BAĞLI YAN ETKİ TARAMASI:

Şelasyon tedavisi:	Kullanım süresi	Doz	Görülen yan Etki
DFO, Deferasirox, Deferopiron			
a) DFO			
b) Deferasirox			
a) Deferopiron			

Eşlik eden hastalık mevcut mu? / Eşlik eden hastalık mevcutsa tanısı nedir?