

Talasemide Komplikasyonlar

Complications in Thalassemia

 Mustafa BİLİCİ^a,
 Serap KARAMAN^a

^aİstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serap KARAMAN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD,
İstanbul, TÜRKİYE
drkaramans@yahoo.com

ÖZET Talasemi hastalarının yaşam süresi ve hayat kalitesi giderek daha iyi hâle gelse de hastalığa ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar, hâlâ önemli bir sorundur. Kalp yetmezliği, aritmi, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar; büyüme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik, diyabet gibi endokrin hastalıklar; safra taşı, hepatit, siroz, hepatoselüler kanser gibi karaciğer hastalıkları; transfüzyon ilişkili/ilişkisiz enfeksiyonlara yatkınlık; ekstremitelerde hematopoez; bacak ülserleri; tromboza yatkınlık; renal komplikasyonlar; kemik hastalıkları ve şelasyon ilişkili komplikasyonlar görülebilir. Uygun yönetimi için komplikasyonların nasıl geliştiğinin iyi anlaşılması, multidisipliner yaklaşım ile tedavilerinin planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi; komplikasyonlar

ABSTRACT Although the life span and quality of life of thalassemia patients are getting better, complications due to the disease and treatment are still significant. Complications include heart diseases such as heart failure, arrhythmia, pulmonary hypertension; endocrine diseases such as growth retardation, hypothyroidism, hypogonadism, adrenal insufficiency, diabetes; liver diseases such as gallstones, hepatitis, cirrhosis, hepatocellular cancer, susceptibility to transfusion-related/unrelated infections; extramedullary hematopoiesis; leg ulcers; a tendency to thrombosis; renal complications; bone diseases, and chelation-related complications can be seen. It is necessary for proper management to understand how the complications develop and must plan their treatments with a multidisciplinary approach.

Keywords: Thalassemia; complications

Talasemi dünyada en sık rastlanan tek gen hastalıklarından biridir. Epidemiyolojik olarak Akdeniz, Kuzey Afrika, Güney Asya'da yaygın görülse de günümüzde göçler sonucunda sıklığı değişkendir.¹ Alfa ve nonalfa globin zincirlerinin arasındaki dengesizlik derecesine göre hastalık ciddiyeti değişkenlik gösterir. Transfüzyon bağımlı talasemi ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi şeklinde iki klinik fenotipe ayrılır.^{2,3} Transfüzyon bağımlı talasemi hastaları tedavisiz bırakılırsa; büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali, hiperbilirubinemi, safra taşı, kas yapısında zayıflık ve bacak ülserleri gelişir. Kemik iliği genişlemesine bağlı, hastaya karakteristik görünümünü veren kemik değişiklikleri meydana gelir. Anemi, enfeksiyon ve bunlara bağlı gelişen kalp yetmezliği ile de yaşamın ilk yıllarında ölüm gerçekleşir.³ Bu hastalarda standart tedavi; hayat boyu transfüzyon ve demir şelasyonudur. Transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) seviyesi 9,5-10 g/dL arasında tutularak, splenomegali ve kemik değişikliklerinin gelişmesi önlenir. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastaları ise yaşamları için düzenli eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duymazlar, ancak Hb seviyesinin 7-10 g/dL arasında değişkenlik göstermesi nedeni ile aralıklı transfüzyon ihtiyacı olabilir. Kemik iliğinde eritropoezde artış mevcuttur ve intestinal demir emiliminde artış gözlenir.^{2,3} Demir yükü mevcut olan hastalarda plazmada non-hem demirinde artış gerçekleşir, kan dolaşımında reaktif radikaller oluşur ve oksidatif ürünler artar. Sonuçta,

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Bilici M, Karaman S. Talasemide komplikasyonlar. Antmen AB, editör. Talasemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.35-41.

parankimal hücre hasarı gelişerek organ toksisiteleri meydana gelir.⁴ Demir toksisitesinden korunmak için şelasyon tedavisi gerekir. Şelatörler hem serbest demiri bağlayarak hem de organlarda biriken demirin atılmasını sağlayarak etki gösterirler.

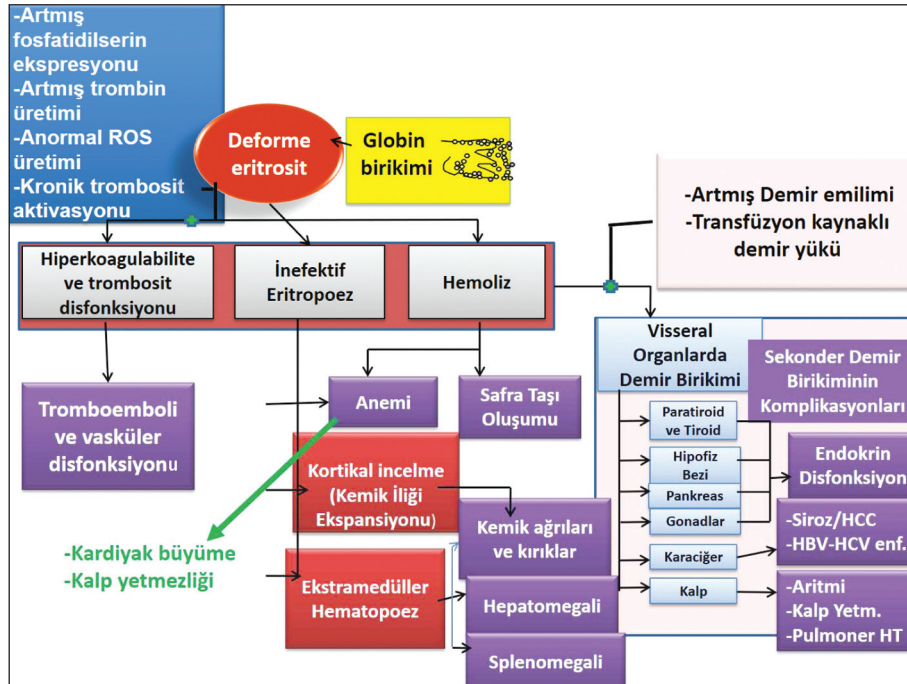
Günümüzde kan transfüzyonuna ve demir şelatörlerine ulaşmak mümkün olmasına rağmen hastalığın kendisine, tekrarlayan transfüzyonlara ve yetersiz şelasyona bağlı komplikasyonlar gelişmekte, gelişmiş ülkelerde bile hastaların yarısına yakınında ciddi morbidite ve mortalite gözlenmektedir.⁵

TALASEMİ HASTALARINDA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE PATOFİZYOLOJİ

Hastalarda alfa-beta globin zincirlerindeki dengesizliğe bağlı başlangıçta ortak patolojik yolak ile hastalık gelişir. Kronik anemiye ikincil eritropoetin düzeyi artar, JAK2 kaskadı üzerinden kemik iliği eritroid seri uyarılır ve kemik iliğinde genişleme olur, ancak bu değişikliklere rağmen yeterli ve etkili eritrosit üretilmez.¹ Transfüzyon bağımlılığı, birçok talasemi sendromu arasındaki en önemli klinik fenotipik durumdur. Ayrıca başlangıçta transfüzyon bağımlı olmayan talasemi olarak tanımlanan bir hastanın transfüzyon ihtiyacı değişkenlik göstererek, hasta transfüzyon bağımlı hâle de gelebilir.⁶ Hastalığın fenotipik ağırlığına göre benzer mekanizma ile klinik bulgular gelişir.

Beta talasemide alfa zincir fazlalığı, alfa talasemide beta zincir fazlalığı nedeni ile eritrositlerde globin zincir birikimi olur ve deformasyon gelişir. Eritrosit öncülleri kemik iliğinde apoptoza uğrar (inefektif eritropoez). Periferik kanda ise membranları hasarlı bu eritrositler, dalakta yıkılır. Sonuç olarak derin anemi ve doku hipoksisi gelişir, eritropoetin üretimi uyarılır. Bu durum, belirgin eritroid hiperplazi ve ekstrapredüller hematopoez ile sonuçlanır. İskelet deformiteleri, osteoporoz, osteopeni, ekstrapredüller kitleler (torakal, paraspinal) ve splenomegali gelişir. Anemi nedeni ile kalp yetmezliği gelişebilir. İnefektif eritropoeze bağlı intestinal demir emilimi artar. Kronik trombosit aktivasyonu ve hemolize uğramış eritrositlerin trombin üretimini artırması ve birçok mekanizma ile tromboza yatkınlık gelişir. Hemogloblin seviyesi ne kadar düşük ise komplikasyon olasılığı o kadar yüksektir (Şekil 1).^{2,7,8}

İnsan vücudunda fazla demirin atılmasını sağlayan bir sistem yoktur. Eritrositler öncelikle dalak makrofajları tarafından, sonra da karaciğer makrofajları tarafından (Kupffer hücreleri) yıkılır. Demir birikimi de bu sırayı takip eder. Makrofajların kapasitesi aşıldığında demir, hepatositler içerisinde birikir ve dolaşıma salınır. Bu salınma sonrasında normalde %45'in altında olan transferrin saturasyonu hızla artar ve %100'e kadar ulaşır. Bu durum özellikle karaciğer, kalp ve pankreasta demir birikimine neden olur.² Transfüzyon bağımlı ve bağımsız talasemi



ŞEKİL 1: ????

hastalarında demir birikimi birbirinden farklı mekanizmalar ile gerçekleşir. Karaciğerde sentezlenen hepsidin, plazmaya demir salınımını ve demir emilimini azaltır. Et-kisini duodenal enterosit, makrofaj, hepatosit hücrelerindeki demir kanal proteini “ferroportin” aracılığı ile gerçekleştirir. Hepsidin ile uyarıldığında hücre duvarındaki ferroportin proteini azalır ve plazmaya demir salınımı azaltılmış olur.^{9,10} Plazma demir seviyesi ve demir deposu arttığında hepsidin sentezi uyarılır, intestinal demir emilimi azalır. Eritropoetik aktivite arttığında (inefektif eritropoez), eritropoezin sağlanması için gerekli olan demirin karşılanması amacıyla hepsidin baskılanır ve demir emilimi artar. Hepsidin baskılandığında; intestinal emilimden 10-20 kat daha fazla miktarda dalaktan plazmaya demir salınımı gerçekleşir.^{3,10} Transfüzyon bağımlı olmayan hastalarda inefektif eritropoezin baskın olması nedeni ile intestinal demir emiliminin artması ve dalaktan plazmaya demir salınımı ile demir yükü gelişirken; transfüzyon bağımlı hastalarda ise kronik transfüzyona bağlı demir birikimi olur.^{2,3}

Transfüzyon bağımlı olmayan hastalarda daha çok hastalığın kendisine bağlı komplikasyonlar görülürken, transfüzyon bağımlı hastalarda, hastalığa bağlı komplikasyonlar (Tedavi uyumuna bağlı değişkenlik gösterir.) ile birlikte transfüzyon ve şelasyona bağlı komplikasyonlar görülmektedir.

Talasemide görülen komplikasyonlar, aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Kardiyak ve vasküler hastalıklar (kalp yetmezliği, aritmi, pulmoner hipertansiyon),
2. Tromboz,
3. Karaciğer hastalıkları (akut nekroz, kolestaz, sekestrasyon, siroz, kanser),
4. Enfeksiyonlar,
5. Ekstramedüller hematopoez,
6. Bacak ülserleri,
7. Renal komplikasyonlar (tübülopati, nefrolitiazis, kronik böbrek yetmezliği, proteinüri),
8. Şelatör komplikasyonları,
9. Kemik hastalıkları (osteoporoz, avasküler nekroz, osteopeni),
10. Endokrin hastalıkları (büyüme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik, diyabet).

Bu yazıda, endokrin ve kemik hastalıkları dışındaki komplikasyonlar tartışılacaktır.

KARDİYAK VE VASKÜLER HASTALIKLAR

Kalp hastalıkları hem transfüzyon bağımlı talasemi hem de transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında ölümün en önemli sebebidir.^{1,11} Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında ana bulgu, kalpte demir birikimidir. Sol ventrikül yetmezliği, kalp yetmezliği ve kardiyojenik ölüme neden olur. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında ise daha çok pulmoner hipertansiyona ikincil sağ kalp yetmezliği görülür. Düzensiz kan transfüzyonu alan transfüzyon bağımlı talasemi ya da transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında kompensatuar mekanizmalar ile artmış kardiyak output gelişir.^{1,12}

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında, kanda uzun süre bulunan demire maruziyet önemli risk faktörüdür. İlk zamanlarda demir kalbe girdiğinde ferritine bağlanarak hemosiderine yıkılır. Bir tamponlama mekanizması ile kardiyak demir depoları artsa da toksik serbest demir yoktur ve klinik olarak stabil seyreder. Demir birikimi devam ederse miyositler içinde L-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile serbest demir iyonları artar ve oksidatif hasar oluşur. Kardiyak disfonksiyon, aritmiler, fibroz gelişir ve vasküler kompiyansın bozulmasına neden olur.^{2,12}

Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında ise yüksek kardiyak output, pulmoner vasküler dirençte artış ve pulmoner hipertansiyon en önemli kardiyak bulgulardır. Kronik anemi/hipoksiye bağlı kardiyak output artışı olur ve vasküler sistemde dilatasyon gelişir. Pulmoner vasküler dirençte artışın nedenleri; yüksek kardiyak outputa bağlı endotel hasarı gelişmesi, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve ekstramedüller hematopoeze bağlı kitlelerdir. Demir birikimi de kalp yetmezliğine katkıda bulunur.^{1,12}

Miyokard disfonksiyonu gelişene kadar hastalar semptomsuz olabilir. Ventriküler hasarın derecesi ile klinik bulgular ağırlaşabilir. Erken dönemde hafif belirtiler anemi semptomları (egzersiz ile gelişen nefes darlığı gibi) ile karıştırılabilir. Ancak, demir yüklenmesine bağlı kalp yetersizliğinin en önemli ayırt edici özelliği, uygun şelasyon ile kalp fonksiyonlarının tamamen normale gelebilme kapasitesidir. Dispne, egzersiz intoleransı, çarpıntı, ortopne gibi sol kalp yetmezliği bulguları ve hepatomegali, boyun venlerinde dolgunluk, periferik ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Kalp yetersizliğine ait biyokimyasal testler (brain natriüretik peptid; BNP) kullanılabilir. Dekompanse kalp yetersizliği varlığında hasta yatırılarak izlenmeli, BNP düzeyleri normale gelene kadar takip edilmelidir.^{2,12}

Talasemi hastalarında çarpıntı sık görülür; anemiye bağlı olabileceği gibi, kalp yetmezliğine ve demir toksisi-

tesine bağlı da olabilir. Aritminin prognostik önemi, demir birikimi ile birlikte kalp yetmezliği olan hastalarda de-kompansasyona gidişin habercisi olmasıdır. Çoğunlukla supraventriküler ve ventriküler aritmiler ile iletim blokları görülür. Aritmi riski, kardiyak siderozis ile ilişkili olarak artar. Aritmi yönetiminde amiodoron, antikoagülasyon, kardiyak defibrilasyon, “pacemaker” tedavileri kullanılabilir. ¹² Bir çalışmada, 652 talasemi majör hastasında kardiyak ve karaciğer T2* manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerlendirildiğinde, yıllık rölatif aritmi riskinin T2*<20 ms ise 4,6; T2*<6 ms ise 8,8 olduğu gösterilmiştir. T2*<6 ms olan hastaların %14’ünde aritmi gelişmiştir, aritmi gelişen tüm vakaların %83’ünde ise T2*<20 ms saptanmıştır. ¹³

Pulmoner hipertansiyon, transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarına göre beş kat fazla görülür. Hastalık progresyonunun göstergesidir. Bir çalışmada, düzenli transfüzyon almayan transfüzyon bağımlı talasemili hastaların %66’sında pulmoner hipertansiyon geliştiği görülmüştür. ¹⁴ Splenektomi yapılması, şelasyon, transfüzyon ve hidroksiüre tedavisine uyumsuzluk, daha önce tromboembolik olay geçirme öyküsü ve ileri yaş pulmoner hipertansiyon gelişmesi için önemli risk faktörleridir. Yıllık EKO ile triküspid jet akım ölçümü yapılmalı, değer 3,2 m/s üzerinde ise anlamlı kabul edilmelidir. Tedavide düzenli transfüzyon, uygun şelasyon, hidroksiüre, sildenafil ve antikoagülasyon uygulanabilir.

Kalpde demir birikimi T2* MRG tekniği ile hesaplanabilmektedir. T2*>20 ms olduğunda kardiyak etkilenme yoktur. T2* 10-20 ms arasında hafif kardiyak etkilenme vardır. T2*<10 ms ise kalpte ağır demir birikimi mevcut olarak değerlendirilir. Miyokardit olasılığını değerlendirmek için kardiyak enzimler, pulmoner emboli için D-dimer düzeyi çalışılmalıdır. ²

Kardiyak komplikasyonların yönetiminde en önemli strateji, tedavi uyumunun sağlanması ve hastanın 10 yaşından itibaren talasemi konusunda deneyimli bir kardiolog tarafından yıllık düzenli takibe alınmasıdır. Yetmezlik varlığında, Hb değeri 10 g/dL’nin üzerinde tutulmalıdır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu, genellikle kardiyak demir birikiminden birkaç yıl sonra gelişir. Üç aylık aralarla serum ferritin kontrolü, sedasyon gerektirmeyecek en erken yaşta (6-10 yaş) kardiyak T2* MRG çekilmesi önerilmektedir. T2*>20 ms ise iki üç yılda bir, T2*<10 ms ise altı ayda bir MRG kontrolü yapılmalıdır. Şelasyon öncesi yıllarda hastalar ikinci dekada ölümler (1960’ta, hastaların ancak %37’si ikinci dekada ulaşmakta idi.), şelatörlerin kullanımı ile hastaların hayat süreleri ve kaliteleri belirgin şekilde düzelmiştir. Bu dramatik iyileşmedeki ana etken,

kardiyak mortalitenin azaltılmasıdır. Kardiyak demir yükü geliştiğinde, hastanın şelasyonu kombinasyon tedavileri uygulanarak yoğunlaştırılmalıdır. Kalp fonksiyonlarını düzeltmek için kardiyak spesifik tedaviler uygulanmalıdır. Son yıllarda, standart şelasyon tedavisine ek olarak amlodipin tedavisi ile yan etki profilinde artış olmadan daha etkili şelasyon sağlandığını gösteren çalışmalar vardır. ^{12,15,16}

TROMBOZ

Talasemi hastalarında tromboza yatkınlık görülür, özellikle transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında daha sıktır. İtalya’da yapılan bir çalışmada, 683 transfüzyon bağımlı talasemi hastasının %4’ünde, 52 transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastasının ise %9,6’sında trombotik olay geçirildiği saptanmıştır. ¹⁷ Derin ven trombozu, portal ven trombozu, pulmoner tromboemboli, serebral tromboz ve tekrarlayan arteriyel trombozlar görülebilir. İskemik inme-ler daha çok kalp kapak anomalileri ile ilişkilidir. ¹⁶ Tromboz patofizyolojisinde üç önemli faktör vardır; eritrosit morfolojisinde bozukluklar, trombosit anormallikleri ve endotelial hasar gelişimidir. Globin zincir dengesizliğine bağlı membran deformitesi geliştiği bilinmektedir. Ayrıca serbest demir iyonları membran proteinlerinde oksidasyon gerçekleştirir, fosfatidilserin açığa çıkar ve eritrositler erken yıkılır. Eritrositler sert, deforme ve agregasyona yatkın hâle gelirler. Bununla birlikte, talasemik eritrositler trombin üretimini artırır. Splenektomize hastalarda eritrosit deformiteleri daha belirgin olduğundan tromboza daha yatkındırlar. ⁶ Trombositlerde kronik aktivasyon mevcuttur. İn vivo çalışmalarda P-selektin, CD63 düzeylerinde artış gösterilmiş olup, prostasiklin, tromboksan A2 düzeyinde sağlıklı insanlara göre 4-10 kat artış olduğu gösterilmiştir. ¹⁸ Splenektomize hastalarda yüksek trombosit sayısı görülmektedir. Tüm bunlarla birlikte serbest demir iyonları, vasküler endotelial sisteme hasar verir. Lipid peroksidasyonu gerçekleştirir ve LDL depolanması ile ateroskleroz geliştirir. ⁶

Splenektomize hastalar, transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastaları, trombositoz (>500x10⁹/L), demir yükü olan hastalar, daha önce pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler olay ya da tromboz öyküsü olan hastalar tromboz açısından yüksek riskli kabul edilmelidir. Asemptomatik hastalara profilaktik tedavi başlanması, takip eden hekimine bırakılmış olup, tromboz gelişen vakalarda rehberlere göre hareket edilmelidir. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemili splenektomize hastalarda trombosit sayısı >500x10⁹/L olduğunda profilaktik aspirin başlanmalıdır. Hemoglobün <9 g/dL ve trombotik olay öyküsü varsa transfüzyon tedavisi başlanması düşünülmelidir. ⁶

KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer, serbest demir iyonları için en önemli hedef ve depolama organıdır. Bu nedenle, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında hasar gelişen ana organ karaciğerdir. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları sık olmasa da önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Hastaların %4-85'inde anti-HCV pozitif saptanır. HBV enfeksiyonu ise %0,3-5,7 hastada saptanmaktadır.¹⁹ Hepatosit içerisinde biriken demir hücreyi nekroza götürür. Fibroz, siroz ve en sonunda hepatoselüler kanser [hepatocellular cancer (HCC)] gelişir. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarına göre HCC prevalansı daha yüksektir. HCV enfeksiyonu varlığında fibroz gelişmesi daha hızlı olur. Karaciğer demir birikimi 300 µmol/g değerine ulaştığında transaminazlarda yükselme; 400 µmol/g değerine ulaştığında ise fibroz gelişimi görülür. Serum ferritin değeri, demir birikimi için iyi bir göstergedir, ancak enfeksiyon ve inflamasyondan da etkilenir, karaciğer demir birikimi ile korele olmayabilir. Anlamlı karaciğer demir birikiminde, hepatoselüler yetmezlik veya kolestaz bulgusu olmadan, transaminaz değerleri iki üç kat artış gösterebilir. Karaciğer biyopsisi, fibroz varlığını ve evresini göstermede en tanınal yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntemdir. Karaciğer ultrasonografisi ile sirozun direkt ve indirekt özellikleri görülebilir, fibroz varlığı değerlendirilebilir ancak evresi net olarak değerlendirilememektedir.^{2,6} Son yıllarda geliştirilen transient elastografi tekniği ile de noninvaziv şekilde karaciğer fibrozu değerlendirilebilmektedir. Vibrasyon ile mekanik bir dalga oluşturulur, karaciğer parankiminde dalganın yayılımına göre elastikiyeti değerlendirilir. Karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında sonuçlar tatmin edicidir.²⁰ Karaciğer T2* R2* MRG tekniği ile "liver iron concentration (LIC)" değerleri noninvaziv olarak belirlenebilir. Değer 1,5-7 mg/g arasında ise hafif, 7-15 mg/g arasında ise orta, 15 mg/g ve üzerinde ise ciddi hepatosit hasarı, fibroz ve siroz riski vardır.²¹ Karaciğer demir birikiminin kontrolü sadece karaciğerin korunması için değil, tüm vücudu demir toksisitesinden korumak için önemlidir. Özellikle transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında kronik hemolitik anemiye bağlı safra taşları görülebilmektedir.^{1,2}

ENFEKSİYONLAR

Talasemi hastalarında kardiyak ölümlerin azalmasından sonra gelişmiş ülkelerde enfeksiyonlara bağlı ölümler ilk sıraya yerleşmiştir. Kan merkezlerinin stratejilerine, teknolojik altyapılarına ve kan bağışçıların özelliklerine göre enfeksiyon riski değişkenlik göstermektedir. Transfüzyon ilişkili enfeksiyonların gelişmesinde allojenik eritrosit transfüzyonu, transfüzyon ilişkili immün modülasyon ve demir birikimi risk

oluşturur. HBV, HCV, HIV ve sifiliz, eritrosit transfüzyonu ile en sık bulaşan etkenlerdir.²² Gönüllü bağışçıların enfeksiyon açısından daha düşük risk taşıması nedeni ile ülke bazında kan bağışı özendirilmelidir. Kan bağışçıların rutin testleri, geçerli bir teknoloji ile yapılmalıdır. Transfüzyon bağımlı talasemili tüm hastalar HBV'ye karşı aşı ile korunmalıdır.²³ Eritrosit süspansiyonu içerisinde immün modülasyon sağlayan mononükleer hücreler ya da çözünebilir maddeler ile enfeksiyona yatkınlık gelişebilir. Splenektomi yapılan hastalarda özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık vardır. Enfeksiyon şüphesi olan hastalara, ampirik antibiyoterapi (üçüncü kuşak sefalosporin, gentamisin ya da siprofloksasin) başlamak ve aşılarını tamamlamak gereklidir. Uzamış eritrosit depolama süresi nozokomiyal enfeksiyon riskinde artış ile birlikte. On dört günden daha taze eritrosit süspansiyonlarının kullanılması ile bu risk azaltılabilir.²⁴ Hemen hemen tüm parazit ve bakteriler, yaşamak ve çoğalmak için demire ihtiyaç duyarlar. Talasemi hastalarındaki demir yükü nedeni ile enfeksiyona yatkınlık geliştiği değerlendirilmiştir. Bazı hastalarda santral venöz kateter varlığı bağımsız risk faktörüdür. İnefektif eritropoez ve hemolize bağlı hasarlı eritrositleri ortadan kaldırmak için monosit/makrofaj sistemi aktivasyonu artmıştır. Ancak mikroorganizmalara karşı fagositik sistem kapasitesinde azalma gelişebilir. Ağır anemi tablosu da tek başına bakteriyel enfeksiyon için risk faktörü oluşturur. Ayrıca ateşli enfeksiyonlar sırasında deferoksamin tedavisinin kesilmesi gerekir, oral şelatörler deferasiroks ve deferipronun kesilmesine gerek yoktur.^{2,25,26}

EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZİS

Kronik inefektif eritropoez sonucunda pasif durumdaki hematopoietik alanların reaktif olmasıdır. transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarının yaklaşık %20'sinde görülürken, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının %1'inden azında görülür. Düzenli kan transfüzyonları ile ekstramedüller hematopoez baskılanır.²⁷ Hematopoietik dokuda genişleme meydana gelir ve kitle oluşturur. Vücuttaki hemen hemen tüm dokularda meydana gelebilir. Dalak, karaciğer, lenf nodları, timüs, kalp, meme, prostat, böbrekler, adrenal bezler, plevra, retroperitoneal bölge, cilt, periferik ve kranial sinirler, beyin ve spinal kanal yerleşimli olabilir.⁶ Paraspinal bölgede %11-15 oranında tutulum görülmektedir. Tedavisinde transfüzyon, hidroksiüre, radyoterapi ve cerrahi dekompresyon yapılabilir.^{28,29}

BACAK ÜLSERLERİ

Bacak ülserleri, transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında daha sıktır. Özellikle hastalık kontrolü iyi olmadığında görülür.³⁰ Tipik yerleşim yeri malleol mediali ya

da lateralidir. Çoğunlukla yaşamın ikinci dekadında görülür ve yaşla görülme riski artar. Tekrarlayıcı ve yavaş iyileşmesi nedeni ile ağrılıdır ve yürümeye engel teşkil edebilir.³¹ Patogenezinde etkili faktörler; kronik anemi, hiperkoagülabilité, karaciğer hasarı ya da sağ kalp yetmezliğine bağlı venöz basınçta artış, eritrosit membran hasarına bağlı doku oksijenizasyonunda bozulma ve buna bağlı olarak minimal travma ile cildin fragil hâle gelmesi olarak sayılabilir.^{1,6} Ayrıca demir yükü fazla olan hastalarda bacak ülserlerinin sıklığı artmaktadır.³² Tedavi ve izleminde kesin öneriler olmasa da hastalık iyi kontrol altına alınmalıdır. Her muayenede cilt mutlaka bu gözle değerlendirilmelidir. Yatmadan bir iki saat önce bacakları kalp seviyesinden yukarıda tutmak koruyucu olabilir. Kan transfüzyonu, demir şelasyonu ve hidroksiüre tedavisinden fayda sağlanabilir. Pentoksifilin, oksijen desteği, cilt grefti, dilazep (vazodilatör-adenozin geri alım inhibitörü), platelet kaynaklı yara iyileşme faktörleri, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörler ve antikoagülasyonun faydalı olabileceği gösterilmiştir. Vaka bazında değerlendirilerek uygulanabilir.⁶

RENAL KOMPLİKASYONLAR

Renal hastalıklar hakkında veriler sınırlı olup, son zamanlarda yapılan bir çalışmada, sıklığı %1,8 olarak belirtilmiştir.³³ Bu duruma hem demir birikimi hem de şelatörler neden olabilir. Renal komplikasyonlar; hematüri, tübüler disfonksiyon, glomerüler disfonksiyon ve nefrolitiazis şeklinde kendini gösterir.³⁴ Kronik anemi/hipoksi nedeni ile sistemik vasküler direnç azalır, hiperdinamik kan dolaşımı meydana gelir ve böbrek kan akımı artar. Bu hızlı akım mezengial alanlarda skleroza neden olur.³⁵ Bir çalışmada, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında serum sistatin C yüksekliği ve idrarda beta 2 mikroglobulin artışı gösterilmiş ve bunun, glomerülopati ve tübüler disfonksiyonun erken göstergesi olduğu bildirilmiştir.³⁶ Oksidatif strese artış nedeni ile endotelial hücrelerde hasar ve peritübüler kapillerlerde kayıp gelişir.³⁴ Tübülopati, D vitamini ve kalsiyum replasmanı, idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşlarının gelişmesine katkıda bulunurlar. Demir birikimi ve şelatörler nefrotoksisiteye neden olur.³⁴ Bir çalışmada, kök

hücre transplantasyonu uygulanan 29 transfüzyon bağımlı talasemi hastası ile benzer yaş ve hastalık ağırlığında 39 hasta böbrek fonksiyonları açısından karşılaştırılmış olup, nakil yapılan olgularda tübüler fonksiyonlar daha iyi bulunmuştur.^{34,37} Deferasiroks ve deferoksamin alan hastaların izleminde renal fonksiyonlar her üç ayda bir görülmelidir. Kreatinin seviyesi normalin iki katına çıkınca ilaç kesilmeli, normalin yarısı kadar artarsa veya idrar protein/kreatinin >0,6 mg/mg ise tedaviye ara verilmeli, kreatininde %33-50 arası artış varsa doz azaltılmalıdır.

ŞELATÖR KOMPLİKASYONLARI

Bilinen üç şelatör vardır; deferoksamin, deferipron ve deferasiroks. Deferoksamin, ilk bulunan şelatördür. Subkütan ya da intravenöz yoldan uygulanır. Yarı ömrü nedeni ile infüzyon şeklinde kullanılır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları, *Yersinia* enfeksiyonları, işitme kaybı, retinopati, gelişme geriliği ve alerjik şikâyetlere neden olabilir. Deferipronun yarılanma ömrü üç dört saat olup, günde üç doz olarak ağızdan kullanılır. Agranülositoz, takip edilmesi gereken en önemli durumdur. Enfeksiyon varlığında nötropeniye dikkat edilmelidir. Transaminazlarda artış ve artralji görülebilir. Deferasiroks, ağız yoluyla günde tek doz olarak kullanılan bir şelatördür (yarılanma ömrü 8-16 saat). Cilt döküntüleri, karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem yan etkileri, karaciğer ve böbrek toksisitesi görülebilir. Yıllık işitme ve görme değerlendirmesi yapılmalıdır.³⁸

SONUÇ

Talasemi kronik bir hastalık olduğundan, hastalık yönetimi ile birlikte komplikasyonların yönetimi de çok önemlidir. Transfüzyon bağımlı ve bağımsız talasemi hastalarında komplikasyonlar farklılık gösterir. Hayat kalitesini korumak için hastalar çok yakın takip edilmeli, komplikasyonların nasıl geliştiği iyi anlaşılmalı ve erkenden tanınmalıdır. Talasemi konusunda tecrübeli multidisipliner yaklaşım (hematoloji, kardiyoloji, endokrinoloji, gastroenterolog, kadın-doğum, diş hekimi, psikolog ve uzman hemşireler) ile hasta tedavisi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia, 3rd Ed (2014). 2014; Available from: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014/>.
- Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Review of Hematology*. 2011;4(3):p. 353-66.
- Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003;102(7):p. 2670-7.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zahao H, Cappellini MD, Cnaan A, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):p. 1187-93.
- Taher A, Musallam K, Cappellini md. guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (ntdt) 2nd edition. 2017; available from: <https://www.thalassemia.org/boduwp-content/uploads/2011/09/Guidelines-for-Mgmt-of-NTDT-TIF-2017.pdf>.
- Cappellini MD, Erika P, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. 2012;5(5):p. 505-12.
- Aydinok Y, Bölüm 16. Hemoglobinopatiler, Yeşilipek MA. *Yurdakök Pediatri*; 2017. p. 3332-6.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):p.1721-41.
- Rossi E. Hepcidin—the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(3):p. 47-9.
- Amoozgar H, Zeighami S, Haghpanah S, Karimi M. A comparison of heart function and arrhythmia in clinically asymptomatic patients with beta thalassemia intermedia and beta thalassemia major. *Hematology*. 2017;22(1):p. 25-29.
- Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(4):p. 479-89.
- Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Pennell DJ, et al. Cardiac T2* Magnetic Resonance for Prediction of Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Circulation*. 2009;120(20):p.1961-8.
- Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab E, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J*. 1997;134(3):p. 532-7.
- Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coleho OR, Loggetto S, Saad ST, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med*. 2013;126(9):p. 834-7.
- Khaled A, Salem HA, Ezzat D, Seif HM, Rabee H. A randomized controlled trial evaluating the effects of amlodipine on myocardial iron deposition in pediatric patients with thalassemia major. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; Volume 13: p. 2427-36.
- Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Masumeci S, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol*. 1998. 99(2):p. 76-9.
- Ruf A, Pick M, Deutsch V, Patscheke H, Goldfarb A, Eldor A, et al. In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol*. 1997;98(1):p. 51-6.
- Di Marco V, Capra M, Angulecci E, Borgna-Pignatti C, Telfer P, Maggio A et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood*. 2010;116(16):p. 2875-83.
- Fraquelli M, Cassinero E, Roghi A, Rigamonti C, Casazza G, Cappellini MD, et al. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients. *Am J Hematol*. 2010;85(8):p. 564-8.
- Angulo IL, Covas DT, Carneiro AA, Baffa O, Elias Junior J, Vilela G. Determination of iron-overload in thalassemia by hepatic MRI and ferritin. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(6).
- Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Reesink HW, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals*. 2009;37(2):p. 71-7.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113(15):p. 3406-17.
- Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):p. 694-701.
- Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6):p. 581-7.
- Wiener E, Wanachiwanawin W, Chinprasertsuk S, Siripanyaphinyo U, Mawas F, Fucharoen S, et al. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in alpha- and beta-thalassaemia syndromes: correlation with anaemia and monocyte activation. *Eur J Haematol*. 1996;57(5):p. 364-9.
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouli K, Cappellini MD, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115(10):p. 1886-92.
- Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*. 2010; 19(6):p. 871-8.
- Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). D. Weatherall, Ed. 2013, Thalassemia International Federation © 2013 Thalassemia International Federation: Nicosia (Cyprus).
- Haddad A, Tyan P, Radwan A, Mallat N, Taher A. β -Thalassemia Intermedia: A Bird's-Eye View. *Turk J Haematol*. 2014;31(1):p. 5-16.
- Levin C, Koren A. Healing of Refractory Leg Ulcer in a Patient with Thalassemia Intermedia and Hypercoagulability after 14 Years of Unresponsive Therapy. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2011;13: p. 316-8.
- Matta BN, Abbas O, Maakaron JE, Koussa S, Daderian RH, Taher AT. Leg ulcers in patients with β -thalassaemia intermedia: a single centre's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):p. 1245-50.
- Yaghobi M, Miri-Moghaddam E, Majid N, Bazi A, Navidian A, Kalkali A. Complications of Transfusion-Dependent β -Thalassemia Patients in Sistan and Baluchistan, South-East of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(4):p. 268-72.
- Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Sarafidis P et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019;24(1):p. 426-38.
- Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003;23(2):p. 194-9.
- Annayev A, Karakaş Z, Karaman S, Yalçınler A, Yılmaz A, Emre S. Glomerular and Tubular Functions in Children and Adults with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Turk J Haematol*. 2018;35(1):p. 66-70.
- Sumboonnanonanda A, Sanpakit K, Piyaphanee N. Renal tubule function in beta-thalassemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(1):p. 183-7.
- Aydinok Y. Iron Chelation Therapy as a Modality of Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):p. 261-75.