

T.C.  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı

BETA TALASEMİ MAJOR'DE EKLEM TUTULUMU ve  
DESFERRİOKSAMİN TEDAVİSİ İLE İLİŞKİSİ

T829/1-1

UZMANLIK TEZİ

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Dr. Ayşegül KARAHAN FİŞENK

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet İhsan ARMAN

( Tezimden, kaynakça gösterilerek yararlanılabilir. )

Antalya, 1994

S29

## Önsöz

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan ve çalışmalarımın her aşamasında ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof.Dr.Aker AKYOKUŞ, Doç.Dr.Mehmet İhsan ARMAN, Doç.Dr.Tiraje TUNCER ve Yrd.Doç.Dr.Bülent BÜTÜN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum araştırma görevlisi ve fizyoterapist arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Ayşegül KARAHAN FİŞENK

1994, ANTALYA

## İçindekiler

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 19
Materyal ve Metod	20 - 23
Bulgular	24 - 40
Tartışma	41 - 48
Sonuç	49 - 50
Özet	51 - 52
Kaynaklar	53 - 61

## Giriş ve Amaç

Talasemi sendromları bir veya birden fazla normal globin zincirlerinin sentez yokluğu veya sentez hızında azalma ile karakterize genetik bozukluklardır.

Tipik olarak Akdeniz ırkında görülen talasemi sendromlarının kliniği değişik derecelerde anemi, hepatosplenomegali ve erken yaşlarda görülen ölümler ile karakterizedir.

Genellikle yenidoğan döneminden kısa bir süre sonra başlayan anemi, solukluk, halsizlik, büyüme geriliği ve özellikle yüzde belirgin kemik deformiteleri hastalığın bulguları arasında yer almaktadır.

Talasemiler başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere Orta Doğu'dan Uzak Doğu'ya kadar uzanan bir kuşak boyunca yüksek insidans gösterirler. Ülkemiz de bu kuşak içindedir. Türkiye'de insidans % 2 civarındadır. Özellikle Güney ve Batı Anadolu bölgelerimizde oran daha yüksektir. Antalya'da beta talasemi taşıyıcı sıklığı % 10,8 olarak bulunmuştur (3). Türkiye'de Uzak Doğu'dan farklı olarak beta talasemi oranı alfa talasemiye göre daha fazladır. Talasemi tedavisindeki son gelişmeler ve bunun hasta yaşamı üzerindeki olumlu etkileri ile birlikte hastalığın ikincil sorunlarına eğilme gereksinimi daha da artmaktadır (2, 10). Talasemi sendromlarında ortaya çıkan ikincil sorunlardan biri de lokomotor sisteme ait problemlerdir (19, 21).

Talasemideki kemik bulguları uzun zamandır bilinmekte ve iyi tanınmaktadır. Bazı araştırmacılar ise yaklaşık 15 yıldır talasemik osteoartropatiden söz etmektedirler. Bu artropatinin niteliği, yaygınlığı, etyopatogenezi, demir

bağlayıcı tedavi ile ilişkisi konusunda az sayıda gözlem vardır ve bu noktalar açıklık kazanmamıştır.

Bu nedenle bölgemizde yüksek sıklıkta görülen bu hastalıkla ilgili olarak, klinik ve laboratuvar yöntemleriyle talasemik osteoartropati sıklığını ve özelliklerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca eklem bulguları saptanan olgularda rehabilitasyon gereksinimi ve bazı olgularda rehabilitasyona verilen cevabı izledik.

## Genel Bilgiler

### Anemi

Anemi spesifik bir hastalıktan çok klinik bir bulgu olarak ele alınmalıdır. Kanın oksijen transport kapasitesinde azalma ile karakterizedir. Hemoglobin ile birleşmiş oksijen, eritrositlerle taşınır ve böylece dolaşan eritrosit kitlesi anormal olarak düştüğünde anemi ortaya çıkar. Eritrosit kitlesi genellikle hemoglobin konsantrasyonu veya hematokrit ile paraleldir ve, anemi çoğunlukla hemoglobin konsantrasyonunda bir azalma (erkeklerde 13,5 mg/dl'nin altı, kadında 12,0 mg/dl'nin altı) ve hematokritte düşme ile birlikte dir. Aktif kanaması olan (hemoglobin konsantrasyonunda belirgin düşme olmaksızın eritrosit kitlesinde azalma vardır) ve anormal plazma hacmi olan hastalar (konjestif kalp yetmezliği veya gebelikte olduğu gibi) bu kuralın dışındadır.

Hemoglobinin yapısı ile fonksiyonları arasında yakın bir ilişki vardır. Yapıdaki ufak bir değişiklik hemoglobinin bilinen fizyolojik fonksiyonlarını belirgin olarak etkileyebilir.

Hemoglobin eritrositlerin yaş ağırlığının 1/3'ünü, kan ağırlığının % 95'ini yansıtır. Molekülün % 97'sini globin polipeptit zincirleri, % 3'ünü de hem grupları oluşturur. Normal yetişkinde hemoglobinin % 97'sinin yapısı 2 çift polipeptit zinciri içerir. Bunlardan 2 alfa zinciri 141 aminoasitten, 2 beta zinciri 146 aminoasitten oluşmuştur. Buna hemoglobin A adı verilir. % 2'lik küçük bir hemoglobin fraksiyonu hemoglobin A<sub>2</sub>'de bulunabilir, bu fraksiyon farklı bir polipeptit zincir grubu içerir.

Diğer bir hemoglobin, hemoglobin F adı verilen ve fütüsta bulunan hemoglobindir. Eritrositler genellikle yüksek konsantrasyonda 2,3 DPG içerirler. Hemoglobin F'de gama zincirinde Beta 143-Histidin olmadığı için buna 2,3-DPG bağlanması azalır, sonuçta fetal eritrositlerde erişkinlere göre oksijen afinitesi artar. Hemoglobin F infantta, doğumda % 60-90 arasında değişen bir konsantrasyondadır. Genellikle neonatal dönemde konsantrasyonu azalır ve çoğu infantta hemoglobin A'nın baskın olduğu 4. ayda kaybolur.

Adultta hemoglobin F, hemoglobinin kalan % 1'lik kısmını oluşturur. Orak hücreli anemili bireylerdeki, ikinci bir adult insan hemoglobini olan hemoglobin S (60), çoğu kas iskelet problemlerine yol açan hemoglobinopatilere dikkatleri toplamıştır.

Aneminin klinik görünümleri değişkendir ve kardiovasküler, serebrovasküler, renal sistemlerin fonksiyonları ve gelişimleri bunda etkilidir.

Hafif veya yavaş gelişen anemiler, ağır fizik egzersiz dışında belirgin semptom ve bulgu vermez. Yorgunluk, zayıflık, çarpıntı ve iştahsızlık erken ve nonspesifik klinik bulgulardır. Daha karakteristik anormaliteler efor dispnesi, taşikardi, kladikasyo, vertigo ve anjinadır. Bunlar vücut dokularına yeterli oksijen sağlanmadığını gösterir.

Spesifik anemi tipleri bazen kronik hemolitik durumlarda görülen kolelityazis ve kemik iliğine uygun olarak osseoz metastazlara eşlik eden kemik ağrısı ve hassasiyeti içeren tipik klinik işaretlerle birlikte olabilir.

Uygun laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenen fizik bulgular genellikle anemiden sorumlu

hastalığın ön tanısına izin verir. Anemiye bağlı hipoksi, böbrekte oluşan eritropoetin hormonunun etkisi ile eritropoezi arttıran bir stimulus oluşturur. Bu hormon kemik iliğinde ön hücrelerden eritrositlerin oluşumunu hızlandıran hücresel aktivitenin çoğalmasından sorumludur. Kemik iliğinin tümör veya myelofibrozisle infiltrasyonu ile ilişkili olarak, kemik iliği hipoaktivitesi varlığında karaciğer ve dalak gibi extrameduller bölgeler hematopoez için aktifleşirler. Hepatosplenomegali ve hatta paravertebral kitleler bu hematopoezise bağlı olarak görülen radyografik bulgulardır.

### Talasemi

#### Genel Bilgiler :

1925'de Cooley ve Lee (17), splenomegali ve kemik anormaliteleri ile birlikte şiddetli bir anemi şekli olan ve hastaların çoğu Akdeniz kökenli olduğu için adını Yunanca deniz sözcüğünden alan talasemiyi tanımladılar.

Bugün talaseminin tek bir hastalık değil, globin üretiminin kalıtsal bozukluklarıyla ilişkili bir grup hastalık olduğu bilinmektedir (72, 75). Bu hastalıklar globin zincirlerinin birinin yapısındaki kalıtsal anormalite nedeniyle orak hücreli anemiden farklıdır, talasemiler globin zincirlerinden birinin sentez hızındaki kalıtsal defekt sonucu oluşurlar (75). Bu, globin-zincir üretiminde dengesizlikle inefektif eritropoez, hemoliz ve değişik derecelerde anemiye yol açar (75).

Talaseminin iki ana grubu vardır. Alfa talasemi, alfa globin zincir sentezinde eksiklikle karakterizedir. Hemoglobin F, alfa zincirleri içerdiği için fetus alfa



talasemiden etkilenir. Beta talasemi hemoglobin A'nın, hemoglobin F yerine geçtiği yenidoğan dönemi sonrasında ortaya çıkar. Bu gruplar arasında birkaç farklı hastalık vardır. Beta talasemi sendromları 4'e ayrılmaktadır.

Bunlar ;

- 1- **Talasemi Major** : Beta talaseminin en ciddi tipi olup, ciddi anemi ve demir birikiminin yol açtığı hayatı tehdit edici komplikasyonları vardır.
- 2- **Talasemi İntermedia** : Hemolitik anemi daha az ciddidir. Kronik transfüzyon tedavisi gerekmez ve kişi erişkin yaşa ulaşır.
- 3- **Talasemi Minör** : Asemptomatiktir. Anemi yok veya çok azdır. Eritrositlerde belirgin anormallik vardır. Genellikle talasemi major olan ebeveynlerin çocuklarında görülür.
- 4- **Talasemi Minima** : Bunda aile çalışmaları yapmadan teşhis konamaz. Kişide anemi veya anormal eritrosit morfolojisi yoktur. Bunlar sadece talasemi geni taşıyıcılarıdır.

Talasemi "Akdeniz Anemisi" olarak adlandırılmasına karşın Orta Doğudan Uzak Doğuya kadar uzanan bir kuşak boyunca yüksek insidans gösterir. Ülkemizde bu kuşak içindedir.

Türkiye'de insidans % 2 civarındadır. Özellikle Güney ve Batı Anadolu bölgelerimizde oran daha yüksektir. Türkiye'de Uzak Doğudan farklı olarak beta talasemi oranı, alfa talasemiye göre daha fazladır.

Ayrıca Kuzey ve Batı Afrika, Hindistan, Suriye, İran, Pakistan, Filipinler ve Tayland'da olgular saptanmıştır. Amerika kıızılderilileri ve zencilerde etkilenebilir.

### Klinik Özellikler

Tipik olarak Akdeniz ırkında görülen homozigot beta talasemi (talasemi major) belirgin anemi, belirgin hepatosplenomegali ve sıklıkla çocukluk çağında görülen erken ölümlle karakterizedir.

Genellikle yenidoğan döneminden kısa bir süre sonra başlayan anemi, solukluk, halsizlik, ikter, büyüme geriliği ve özellikle yüzde belirgin kemik deformitelerine yol açar.

Aneminin şiddetine ve miyokardiumda hemosiderin birikimine bağlı olarak kalpte büyüme ve yetmezlik sıktır. Tipik hemotolojik özellikler, retükülositoz, hipokrom mikrositer anemi, çekirdekli eritrositler ve target hücrelerdir.

Heterozigot beta talasemi (talasemi minör) hafif veya orta derecede anemi, splenomegali ve sarılık gibi hafif klinik bulgularla birlikte dir. Dünya genelinde en sık Akdeniz popülasyonunda gözlenmektedir. Amerikan zencilerinde yaklaşık % 1 oranındadır ve çoğunda tamamen asemptomatiktir.

Alfa talasemide, alfa zincir üretimi olmayan Barts hemoglobini hidrops fötalisin en şiddetli formunu yansıtır. Güney Asya dışındaki bölgelerde görülen hastalık, intra uterin veya doğumda ölüme yol açar.

Alfa talaseminin daha hafif bir türü hemoglobin H hastalığıdır. Akdeniz, Asya ve Orta Doğuda yaygındır. Klinik bulgular kronik hemolitik anemi, sulfanamidlerin kullanılmasıyla alevlenme ve splenomegalidir.

### Tanı

Talasemi ile talasemiye benzer sendromlar ayırt edilmelidir. Bunun için klinik muayene ve hematolojik bulgular (eritrosit değerleri, bazofilik noktalanma, eritrosit osmatik frajilitesi, minör hemoglobin fonksiyonlarının tayini) gereklidir.

Aile çalışmaları ile genotip belirlenebilir. Semptomatik talasemi sendromlarında tanı problemi pek olmaz.

Alfa talasemi minörde yenidoğanda düşük ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobin Barts'da artma ile tanı kolaydır. Hemoglobin F normal, Hemoglobin A<sub>2</sub> normal veya hafifçe azalmıştır. Aile çalışmaları ve periferik kanda Cresyl mavisi ile eritrositlerde hemoglobin H inklüzyonları gösterilerek konabilir.

Beta talasemi minörde ise hemoglobin A<sub>2</sub> veya hemoglobin F artar. Periferik kanda eritrositlerde mikrositoz, hipokromi ve bazofilik noktalanma vardır. Ortalama eritrosit volümü ve ortalama eritrosit hemoglobini azalmıştır.

### Radyolojik ve Patolojik Özellikler

#### Kemik iliği hiperplazisi

Beta talaseminin radyografik ve patolojik özelliklerinin büyük kısmı kemik iliği hiperplazisine bağlıdır. Başlangıçta hem aksiyel, hemde periferik iskelet değişmiştir. Fakat hasta puberteye eriştiği zaman kemik iliğinin periferik iskelette normal gerilemesine bağlı olarak, periferik iskelet değişiklikleri azalır (10). Talasemi majordaki değişiklikler talasemi minördekilerden çok daha şiddetlidir.

Kafatasında, frontal kemikler en erken ve en çok değişikliği gösterir ve oksiputun alt görünümü genellikle değişmemiştir. Bulgular granüler osteoporoz, diploik alanın genişlemesi ve dış tabakanın incelmesidir.

Kafatasının dış tabulasının kemik proliferasyonu "*hair-on-end*" görünümüne neden olur (35, 63). Talasemi majorda daha sık olan fakat talasemi minörde de görülebilen bu görünüm dış tabulanın yanında uzanan, kalınlaşmış kalvaryumu geçen koyu radial çizgilenmelerle karakterizedir. Histolojik olarak dış tabulanın perikondriumunda ışın şeklinde kemik spikülleri görülür.

Talasemide kafatasının kemik iliği hiperplazisi yalnız kranyumun tepesini değil, yüz kemiklerini de ilgilendirir, bebeklik ve erken çocukluk döneminde nasal ve temporal kemiklerinin genişlemesi, paranazal sinüs boşluklarının obliterasyonuna yol açar. Maxiller kemik değişiklikleri orbitanın laterale kaymasına ve hipertelorizme, çenelerin maloklüzyonuna ve diş yapılarının yer değiştirmesine neden olarak "rodent" yüzü oluşturur. Hastalıkta görülen çarpıcı yüz anormaliteleri diğer anemilerde seyrek ve ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıca "*hair-on-end*" gibi kranlum tepesindeki değişikliklerde diğer anemilerden fazladır.

Vertebralarda osteoporoz korpuslarda en belirgindir. Bu bölgelerde trabekül sayısında azalma, subkondral kemik tabakalarında incelme, dikey trabekülasyonda artma ve bikonkav deformitesi (balık vertebra) görülür. Seyrek olarak santral vertebral depresyon veya H vertebra (orak hücreli anemilerde karakteristiktir) talasemi majorde yayınlanmıştır (13). Bu değişiklikler orak hücreli anemide vasküler bozukluklara bağlansa da, talasemide görülmeleri açıklanamaz. Belki de korpusun osteo-kondral birleşmesindeki

büyüme bozukluğuyla ilişkili olabilirler.

Meduller hiperplazi, kostalar, pelvis, klavikula gibi axial iskeletin diğer kemiklerinde de apendiküler iskeletteki kadar belirgindir. Multipl kostaların arkadan görünümü sıklıkla belirgin genişleme, kortikal incelme ve osteoporozla ilişkilidir. Diğer kosta değişiklikleri, lokalize radyolisent lezyonlar, subkortikal radyolisansis, kosta içinde kosta görünümü ve osteomalardır. Bunlar, hastanın hemoglobin düzeyi transfüzyonla düzenlenemiyorsa daha şiddetlidir (40, 41). Benzer olarak tübüler kemiklerde de kemik iliği kavitesinde genişleme kortikal incelme ve kaba trabeküle görünüm gösterirler (77). Bazı uzun kemiklerin bazı konturları değişmiştir, normal konkavite kaybolmuştur ve kemiklerin düz veya konvex bir görünümü olabilir. Metafiz ve epifizlerin genişlemesi Erlenmayer şişesine benzer. Diffüz kemik iliği hiperplazisi olan talasemili hastalardaki radyonükleid çalışmalar kemik tutulumu olan farmositik ajanların skeletal uptake'inde genel azalma gösterir (74).

#### Ekstramedüller hematopoez

Ekstramedüller hematopoez vücudun kan hücre popülasyonunda önemli bir değişiklik varlığında eritrogenезisi sürdürme çabasının göstergesidir. Genelde süreç kemik iliği içeriğinde bir değişiklik yapan şekildedir. Bu süreçler kemik iliğinin neoplazm veya toksinle destrüksiyonu, myeloproliferatif hastalıklar ve hemolitik anemileri kapsar. Ekstramedüller hematopoezin mekanizması, görünümü ve lokalizasyonu bu hastalıklar arasında değişiktir. Kemik iliği hasarlandığı veya etkisiz

olduğu durumlarda muhtemelen multipotansiyel stemcell'lerden kaynaklanan karaciğer, dalak ve lenf nodlarında fokal hematopoez odakları görölür. Kemik iliğinin hızlanmış aktivite kazandığı talasemi gibi hemolitik hastalıklarda, medüller dokunun ekstraosseöz herniasyonu gözlenir (20, 47).

Talasemide posterior paravertebral mediastinal kitleler, vertebral korpuslar ve kostalardan kaynaklanan meduller dokunun extraosseöz yayılımı sonucundaki extrameduller hematopoez bölgelerini gösterir (41).

Kemik iliği direnci az olan dokulara doğru proliferer olur, bu dokular kostaların ön korteksinin zorlamasıyla posterior mediastinuma uzanır ve pediküllerin ekspansiyonu ile spinal kord içine yayılır. Derin kaslarla tamamen gevriili olan kosta ve pediküllerin arka kenarları korunur (42). Bu tür olgulardaki kosta radyografileri genişlemiş ve incelmış kortekler, lobule yumuşak doku kitleleriyle, kortikal perforasyonları gösterir, bu bulgular en iyi CT ile gösterilir (30, 41).

Ekstradural hematopoetik dokuya bağlı spinal kord kompresyonu en iyi myelografi (1) veya CT ile ayrılabilir (64).

Beta talasemide bu komplikasyon hemen her zaman torakal bölgededir, Sickle cell anemi ve herediter sferositoz gibi diğer hematolojik hastalıklarda bu lokalizasyon not edilmiştir (45).

Diğer anemiler kadar talasemideki ekstramedüller hematopoez de retroperitoneal bölge ve pelvisi içeren başka bölgeleri de tutabilir (54).

### Büyüme Bozuklukları

Şekillenme (modeling) deformitesi olan Erlenmayer flask tübüler kemik, talasemili hastalarda görülen büyüme bozukluklarından yalnızca birisidir. Uzun kemiklerin uçlarına yakın kısımlarda düzensiz, transvers radyodense çizgiler sıktır. Bu dens gölgeler, büyüme çizgisini gösterir ve en azından geçici olarak normal osseöz büyüme ve gelişimiyle ilgili belli bir çocukluk çağı patolojisinin göstergesidir. Diğer hastalıkların hiçbirisinde sınıflandırılmadığı için bunlar hiçbir anlamda spesifik değildir.

Ekstremitte uzun kemiklerinin büyüme plaklarının prematüre füzyonu, talasemi majorlu çocuklarda sık bir bulgudur (18). Hastaların % 10-15'inde bildirilen bu bulgu genellikle 10 yaş sonrasında ortaya çıkar ve proximal humerus ve distal femurda en sıktır (18, 22). Bu füzyonlar en sık geç çocukluk veya adölesan döneme kadar transfüzyon yapılmamış hastalarda en sıktır (42). Tek veya çift taraflı olabilir. Ekstremitede kısalık veya deformite görülebilir. Humerusta varus deformitesi karakteristiktir ve bulgunun patogenezi kemik iliği hiperplazisi, kortikal perforasyon, zayıflamış osteopenik kemiğin iç yüzünün kompresyonu ve son olarak da epifizin prematüre füzyonu gibi görünmektedir(20).

### Fraktürler

İnfraksiyonlar ve spontan fraktürler talasemili hastalarda seyrek değildir (22). Dines ve yardımcıları (22), 75 homozigot beta talasemili hastanın % 33'ünde bir veya daha fazla fraktür bildirmişlerdir, Exarchau ve yardımcıları (25), 62 beta talasemili hastada benzer bir sonuç vermişlerdir. Multipl veya yineleyen kırıklar seyrek

değildir. Fraktürler alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde özellikle femurda, önkol kemiklerinde ve vertabralarda en siktir (27, 28). Çoğu olguda kısmen yavaş iyileşme görülür ve angulasyon ve ekstremitede kısalıkla birlikte olabilir (25).

Fraktürler bu hastalıkta yaygın olan ağır osteopeni seyrinde ve daha yeterli transfüzyon tedavisi ile yaşamlarının uzamasına bağlı olarak beklenmeyen bir bulgu değildir. Talasemik hastalarda kemik zayıflamasıyla ilgili olan metabolizması ve endokrin fonksiyonlarda bozukluk vardır.

Shai ve arkadaşları (70) anormal tiroid fonksiyonlar olasılığını gösterirken, Canale ve arkadaşları (12) pitüiter disfonksiyon ve etkilenen son organların hemokromositozisine bağlı paratiroid ve gonodotropik hormon fonksiyonlarında bozukluk tanımlamışlardır. Ayrıca, artmış protein katabolizması (hidroksiprolinin idrarla atılımıyla artmaya bağlı olarak) gösterilmiştir (46).

Beta talasemide el falankslarının foramina nutrisyenlerinin genişlemesi yayınlanmıştır (26, 43). Gaucher hastalığında da görülen bu bulgu (26), muhtemelen artmış arteryel desteğe, artmış venöz dönüş veya her ikisine, ya da hiperaktif ve hiperemik kemik iliğine (43) bağlı olabilir. Talasemide bu foraminalar erken yaşta transfüzyon tedavisine başlanan hastalarda normal, bu tedaviyi hiç olmayanlarda veya ileri bir yaşa kadar transfüzyonlara başlaması gecikenlerde en geniş şekilde görülmektedir, bir kez genişleyince foramen büyüklüğü gerilememektedir (43). Kafatasında yılankavi ve genişlemiş vasküler kanallarda görülmüştür (43). CT ile iyi dökümante edilebilen bu değişiklikler genellikle kalvaryumun



genişlemesi ve ellerde foramen nütrisiumlarının genişlemesi ile ilgilidir.

Her ikisi de heterozigot beta talasemi olan ve pykrodysostosisi olan üç kardeş rapor edilmiştir (5).

#### Eklemler Bulguları

Yineleyen transfüzyonlara bağlı sekonder hemokromatozis, talasemili hastalarda görülebilir. Bu hastalardaki artropati, metakarpofalangeal eklemler dizler ve kalçalarda eklem aralığında daralma ve sklerozla primer hemokromatozise benzer. Kalsiyumpirofosfatdihidrat (CPPD) kristal depozisyonu kondrokalsinozise yol açabilir. Hiperürisemi ve akut gut artriti talaseminin klinik gidişi sırasında ortaya çıkabilir.

Gratwick ve arkadaşları 1978'de 50 talasemili hastanın 25'inde yük binmesiyle artan ayak bileği ağrısı tanımladı (34). Hassasiyet ve eklem effüzyonları bazı hastalarda gözlemlendi. Benzer değişiklikler talasemi minörde el bilekleri ve dirseklerde de gözlemlendi (Schlumph, 1978).

Gratwick ve arkadaşları sinoviyal doku ve kemikte özellikle büyüme bölgelerinde yaygın demir birikimi ve bunun dokularda etkili olabileceğini göstermiştir. Hemosiderozis multifaktöryel olabilir. Yineleyen transfüzyonlar hemoliz ve artmış intestinal demir emiliminde rol oynayabilir. Sinovitin patogenezi açık değildir, fakat çoğu olguda kemik iliğinin eklem yayılması sonucu olabilir.

Sinoviyada demir birikimi ve urat kristalleride tanımlanmıştır.

Bazı talasemi formlarında özellikle talasemi minörde, birkaç başka eklem anormalitesi rapor edilmiştir. Bunlar septik artrit ve osteomyelit, romatoid artrit (50), iskemik

kemik nekrozu (57, 65) ve kronik bir seronegatif artrittir (23, 66). Bu sonuncusu hafif sinovit ve küçük effüzyonlarla giden pakiartiküler bir prosesle karakterizedir. Tutulan eklemler ; dizler, ayak bilekleri, el bilekleri, dirsekler ve elin küçük eklemleridir. Osteopeni ve eklem aralığı daralması rapor edilen radyografik bulgulardır. Sinoviyal dokunun histolojik görünümü normal veya hafif inflamasyonu gösterir şekildedir ve romatoid artrite benzemez. Talasemi minördeki spesifik bir seronegatif poliartrit türü bütün gözlemcilerce desteklenmemesine karşın (32), önceki açıklamalar böyle bir olasılığı göstermektedir.

Komşu kemik hastalığının öneminde kapsayan bu olayın potansiyel nedeni ve patogenezi kesin değildir. Viral hepatit de akla gelmelidir.

#### Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Basit radyografi rutin kemik anormalitelerini göstermede genellikle yeterli olsa da, xeroradyografi, tübüler kemiklerde kortikal incelmeyi, trabeküler paterndeki değişiklikleri ve kafatasında diploik alandaki genişlemeyi göstermede başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte xeroradyografinin rutin kullanımı gereksizdir (68).

Talasemide yineleyen kan transfüzyonlarına bağlı demir yüklenmesi, fosfor içeren kemiğe spesifik radyofarmostatik ajanların iskelet uptake'lerinde azalma ve renal yumuşak doku radyoaktivitesinde artma ile birlikte (15, 59, 74).

Bu fenomeni açıklayan mekanizmanın kan havuzu işaretlenmesi ile sonuçlanan, Tc işaretli fosfor substansları ile demirli bileşiklerin arasındaki bağlanma olduğu öne sürülmüştür (15).

Bu etki ile ilgili bilgi, değişik anemilerdeki kemik sintigrafisi sırasında değişmiş osseöz radyonüklid aktivite paterni için daha akla yakın analizlere izin verecektir.

Benzer olarak, radyonüklid tekniklerle extramedüller hematopoez bölgelerinin analizi uygun çalışma ile başarılı olabilir. Kemik iliğinin gösterilmesinde iki genel yöntem, R.E.S'in radyoaktif kolloidlerle işaretlenmesi ve demir izotoplarının eritropoetik sistemin gösterilmesinde kullanılmasıdır (36). İndium-111 chloride'in başlangıçta saf eritropoetik elementlerle lokalize olabileceğini gösterdi. Technetium 99 m sulfur colloid de kemik iliği gösterici ajan olarak kullanılmıştır. Bunun avantajları düşük radyasyon dozu, artmış foton verilmesi ve karaciğer ve dalağın aynı zamanda görüntülenmesidir. Dezavantajları nanokolloidin yalnız retiküloendotelyal kemik iliği elemanlarınca tutulmasına bağlı olarak alt torakal ve üst lumbal vertebral kemik iliğinin gizlenmesidir (36).

CT talasemili (veya diğer anemilerde) hastalarda multipl kan transfüzyonlarını izleyen anormal demir depozisyonunu gösterebilir. Bu karaciğer, dalak, barsak, pankreas, lenf nodları ve diğer organlarda gösterilebilir (48, 51). Yüksek attenuation değerleri olan bölgeler CT görüntülerde gösterilmiştir. Bu teknik özellikle posterior mediastinumu, spinal kanal ve pelvis olmak üzere ekstramedüller hematopoez bölgelerini de gösterebilir (30, 41, 61, 64).

MR talasemili hastaların bazılarında ek bir diagnostik yöntem olarak kullanılmıştır. MR ile elde edilen görüntü yoğunluğu, vücut dokularında biriken demir miktarını değerlendirmeyi sağlar (6). Karaciğer ve kemik iliğinde spin eko yoğunluğundaki depresyon ve böbrek ve kaslarda bu

yoğunluklarda artma, demir konsantrasyonu ve her ferritin molekülünün demir içeriğindeki değişikliklerle korelasyon gösterir. Dual enerji-komputerize tomografi diğer noninvaziv teknikler benzer veriler verir (31).

Kemik iliğinde bir sinyal yoğunluğu kaybı tümör veya diğer dokularca yağ replasmanının bir göstergesidir ve lösemi, nöroblastoma, osteosarkom ve diğer neoplazmalarda görülebilir (16). Bu tekniğin çeşitli anemiler (62) ve tümörlerin teröpatik manüplasyonuna kemik iliğinin yanıtını dökümante etmede yararlı olacağı umulmaktadır. Bununla birlikte ihtiyat gereklidir. Bir araştırmada SCA'lı hastalarda MR'ın vasooklüziv komplikasyonları kötüleştirdiğini gösterecek şekilde dikey şekilde dizilmesine yol açtığı bildirilmiştir (8). Talasemi minör ve talasemi intermedia, talasemi majordeki kemik değişikliklerine benzer, fakat daha silik bulgular eşlik eder (73, 75).

### Demir Birikiminin Tedavisi

Progressif demir birikimi transfüzyon tedavisinin yaşamı sınırlayan bir komplikasyonudur. Yeterli şelasyon yapılamadığından transfüzyon uygulanan hastaların gelişme geriliği ve seksüel gelişim eksikliği ile komplike olan yaşamları kalp hastalığı nedeniyle II. dekatta sonlanır. Vücutta total demir yükü 40 gr olunca, organ fonksiyonu bozulmaya başlar, 60 gr ve üstünde tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği başlar.

En etkili demir bağlayan ajan Deferrrioksamin'dir. Bu ; streptomyces pilosus tarafından oluşturulan bir siderophore'dur. Desferrrioksamin verildikten sonraki demir

atılımı vücut demir depolarıyla orantılıdır. Borry ve arkadaşları 1974'de talasemi ve tranfüzyonel demir birikimi olan çocuklarda karaciğer hasarının önlenmesi ve hatta geri döndürülmesinde Desferrioksamin'in etkisini gösterdiler. Bu ilk yayını birçok ek çalışmalar destekledi.

Kalp hastalığı Desferrioksamin'le daha uzun sürede ortaya çıkar veya önlenir ve yaşam süresi anlamlı olarak uzar. Fakat endokrinopati sürebilir ve kalıcıdır.

Desferrioksamin demiri hücre içinde serbest havuzda bağlar. Demiri bağladıktan sonra demir-desferrioksamin kompleksi hücreyi terk ederler, büyük oranda idrarla atılır, ancak az bir miktar bileşik safrada bulunur.

İntramuskuler, subkutan veya intravenöz yolla kullanılabilir. Uygun plazma ve doku konsantrasyonları için geliştirilen pratik yol şelatörün mekanik bir pompayla yavaş, sürekli, subkutan infüzyonudur.

Standart uygulama kilogram başına 30-40 mg ilacın gece boyunca 8-12 saatlik bir sürede verilmesini önerir. Hastalar ilacı haftada en az 5-6 gün kullanmalıdır.

Yeni bilgilere göre anlamlı bir demir birikiminin önlenmesi için düzenli ilaç kullanımının 3-4 yaşında başlanması gereklidir. Transfüzyona bağımlı hastalarda tedavinin 5 yaşında başlanmasına yönelik genel bir görüş vardır. Bazı otörler 3 yaşında başlamasını önerirler.

Desferrioksamin'in toksisitesi düşük demir yükü olan hastalarda daha belirgindir, gerçekte yüksek doz ilaç verilen 3 yaşının altındaki çocuklarda gelişme geriliği ve diğer toksisite bulguları bildirilmiştir.

İlaçla demir atılması oranı düşük olduğundan (günde 60-70 mg elementer demir) ve tedavi sırasında birikim de sürdüğünden tedavinin ilk yıllarında olumlu etki gelişmeyebilir.

Subkutan Desferrioksamin'in uygulanışındaki deneyimler kardiyak hastalığın önlenmesinde ve yaşam süresinin uzatılmasında etkili olduğunu göstermiştir. Bu uygulamadan önceki yaşam süresi yaklaşık 16 yaştı, seyrek olarak hastalar 20'li yaşların ortalarına kadar yaşayabilirlerdi. Bugün yaşam süresinin 4.dekat ortalarına uzatıldığı bildirilmektedir. Desferrioksamin tedavisine ilk dekadın son yıllarında belirgin demir birikiminden sonra başlayan hastalarda endokrin eksiklikler ve gelişme geriliği sürmektedir. Şelasyon tedavisi düzgün uygulanan hastalarda bile glukoz intoleransı ve diabet rapor edilmiştir.

#### Desferrioksamin Toksisitesi

Yan etkiler olarak lokal eritem, inflamatuvar yanıt, nörosensorial toksisite, yüksek frekanslara has işitme kaybı, okuler toksisitedir.

Komplikasyonlar 50 mg/kg'dan fazla günlük dozda sürekli IV infüzyon uygulananlarda en çoktur. Pulmoner infiltrasyon ve solunum yetmezliği 4 hastada rapor edilmiştir. Akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

Bu bildirilen yan etkilere rağmen Desferrioksamin çoğu hastada güvenle önerilir.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapılmıştır.

1992-1993 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğince takip edilen 18'i kız (% 51.4), ve 17'si erkek (% 48.6) olmak üzere toplam 35 beta talasemi major ve intermedia olgusu çalışma programına alınmıştır.

Çalışma grubuna alınan olguların yaşları, cinsi ve memleketleri kaydedilmiş ;

Hastaların ayrıntılı anamnezleri ve lokomotor sistem fizik muayeneleri yapılmıştır.

Fizik muayenede ;

- Ağrı,
- Enflamasyon,
- Hareket kısıtlılığı,
- Krepitasyon ve
- Deformiteler araştırılmıştır.

Fizik muayenedeki bulguların ayrıntılı dereceleri 0, 1, 2, 3 olmak üzere değerlendirilmiştir. Buna göre ;

- Eklem hareketi sırasındaki ağrı için :

0	Ağrı yok
1	Hafif ağrı
2	Orta derecede ağrı
3	Şiddetli ağrı

- Enflamasyon için :

0	Enflamasyon yok
1	Hafif enflamasyon
2	Şiddetli enflamasyon

- Hareket kısıtlılığı için :

0	Hareket kısıtlılığı yok
1	Hafif derecede hareket kısıtlılığı
2	Şiddetli hareket kısıtlılığı

- Krepitasyon ve Deformite için ise :

0	Krepitasyon veya deformite
1	Krepitasyon veya deformite yok

şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

Çalışma grubuna alınan olguların hastalık süreleri, transfüzyon süreleri, transfüzyon sıklıkları ve Desferriksamin kullanma süreleri kaydedilmiştir.

Olguların splenektomi geçirip geçirmediği ve fraktür ve luksasyon öyküleri araştırılmıştır.



Hastaların üç ardışık muayenesinde transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri araştırılmış ve elde edilen üç değerın ortalamaları alınarak transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri tesbit edilmiştir.

Hemoglobin değeri rutin laboratuvar metodu (Counter hemoglobin sayacı -Counter/England) ile değerlendirilmiştir.

Kızlarda 12 gr/lt, erkeklerde 14 gr/lt altındaki hemoglobin değeri anemi olarak kabul edilmiştir.

Çalışma grubuna alınan hastaların DPC ( IRMA ) yöntemi ile serum ferritin değerleri tesbit edilmiştir.

Normal ferritin değeri, kızlarda 10-130 ng/ml, erkeklerde ise 20-400 ng/ml olarak kabul edilmiştir.

Olguların serum ürik asit, kalsiyum, fosfor, alkalen, fosfataz, ALT ve AST değerleri araştırılmıştır. Bu biyokimyasal tetkikler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında "Dacos Chemistry System IL 243 model Flame-Fotometry" cihazlarında spektroskopik ve fotometrik tekniklerle ölçülmüştür. Tüm biyokimyasal tetkikler hastalarda 12 saatlik açlık sonrası çalışılmıştır.

Çalışma grubu için uyguladığımız biyokimyasal tetkiklerde normal değerler olarak ;

Ürik asit	2,3	-	9,0	mg/dl
Kalsiyum	8,8	-	11,1	mg/dl
Fosfor	4	-	7	mg/dl
Alkalen Fosfatöz	41	-	133	U/L
SGOT (AST)	0	-	42	U/L
SGPT (ALT)	0	-	42	U/L

olarak kabul edilmiştir.

Çalışma grubuna dahil ettiğimiz 35 beta talasemi major ve intermedialı olgunun 31 tanesinde ;

- Her iki omuz ön - arka grafisi,
- Her iki el ön - arka grafisi ve
- Her iki ayak lateral grafisi çektilirilmiş,

ayrıca ; pozitif anamnez veya muayene bulgusu olan vücut bölgeleri için o bölgeleri içeren direk grafiler çektilirilmiştir. Bu nedenle, beta talasemi major ve intermedialı olgularda yukarıda sayılan grafilere ilaveten lumbosakral grafi, pelvis grafisi, lateral dorsolomber grafi ve diz grafileri de çektilirilmiştir.

Elde edilen radyografiler, bir Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı ile bir Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı tarafından ortak olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca, çalışma grubuna dahil edilen 35 olgunun 6'sına Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nca nanokolloid sintigrafisi yapılmıştır. Bu tetkikler hastaya 10 m'li Tc 99 m. nanocolloid IV olarak verilerek yaptırılmıştır. Tetkikler Toshiba GCA-602.A cihazı ile yapılmıştır.

Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda yukarıda sayılan tetkik ve muayeneler dışında, hastalıkları nedeniyle aile içi ve sosyal çevre ilişkilerinde problemler ve uyumsuzluklar, eğitim ve mesleki sorunlar, günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılık araştırılmıştır. Ayrıca fonksiyonel engellilik hali saptanan hastaların rehabilitasyon gereksinimi ve bu rehabilitasyona cevapları değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler, Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Bilgi İşlem Merkezinde korelasyon testleri ve Student t testi ile değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 35 olgunun 18 tanesi kız (% 51,4), 17 tanesi erkekti (% 48,6).

Olgularımızın yaş ortalaması  $8,3 \pm 5,2$  olarak bulundu. Bu olguların en büyüğü 21 yaşında, en küçüğü ise 2 yaşında idi (Tablo 1).

Yaş Grubu	Olgu Sayısı
2 - 5 yaş	12
6 - 9 yaş	10
10 - 13 yaş	8
14 - 17 yaş	2
18 - 21 yaş	3

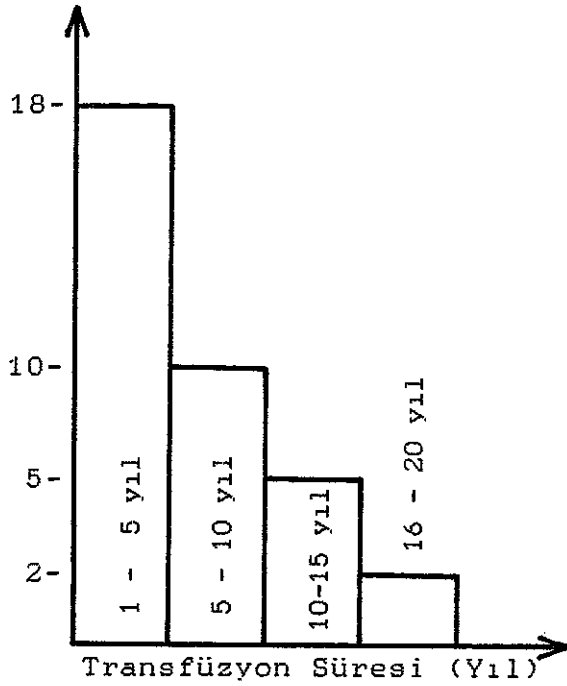
Tablo 1 - Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

Çalışma grubumuza dahil edilen 35 olgunun 33 tanesi (% 94,2) beta talasemi major, 2 tanesi ise (% 5,8) beta talasemi intermedia tanısı almıştı. Major olgulardan 16 (% 48,4) tanesi erkek, 17 tanesi (% 51,5) kız idi. İntermedialli 2 olgu ise kızdı.

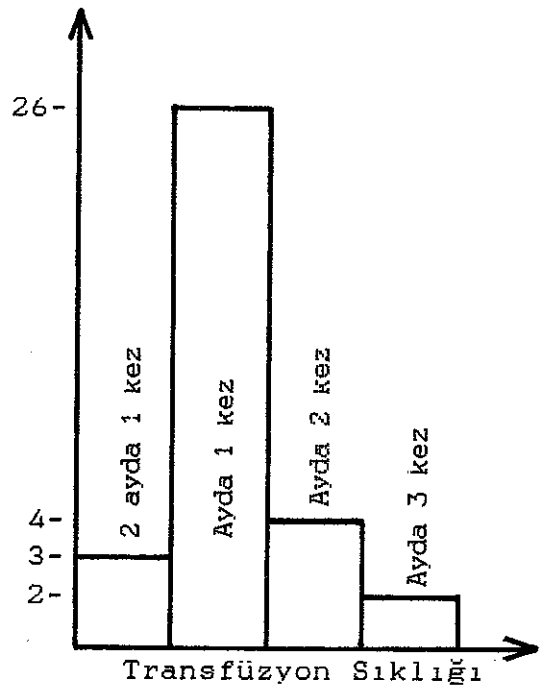
Olguların transfüzyon süreleri ve transfüzyon sıklıkları incelendiğinde ; ortalama transfüzyon süresi  $6,5 \pm 4,5$  yıl olarak bulunmuştur, en kısa transfüzyon uygulama süresi 1 yıl, en uzun transfüzyon uygulama süresi ise 20 yıldır (Grafik 1). Transfüzyon uygulama sıklığı ise ortalama

ayda 1 kez bulunmuştur. Transfüzyon uygulama sıklığı en az olan olgu 2 ayda 1, en çok olan olgu ise ayda 3 kezdir (Grafik 2).

Olgu Sayısı



Olgu Sayısı



**Grafik 1** - Transfüzyon süresinin vaka sayısı dağılımı.

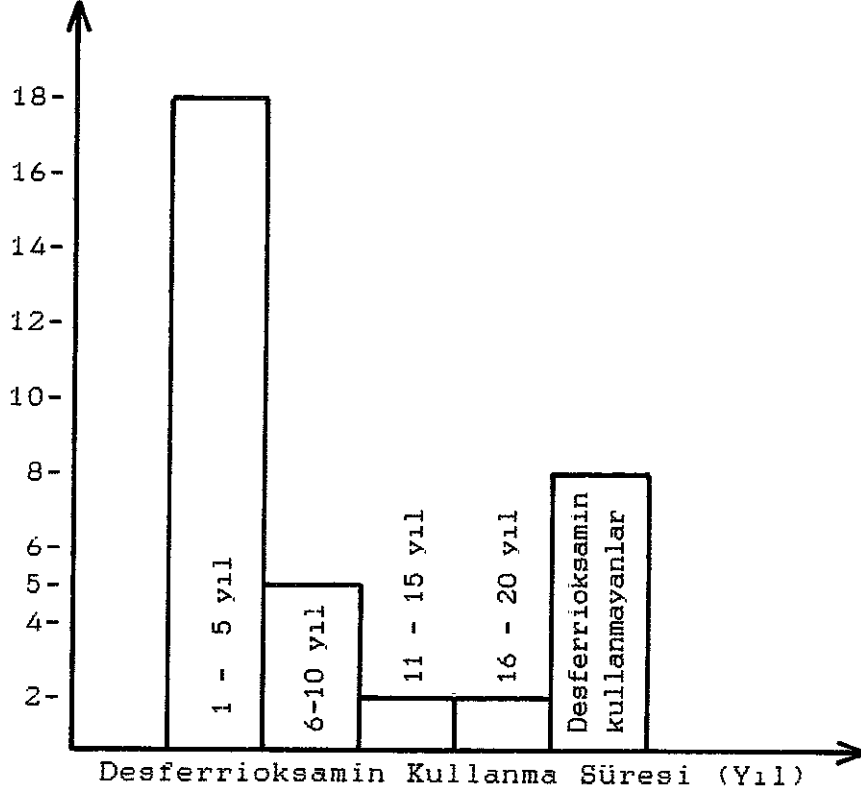
**Grafik 2** - Transfüzyon sıklığının vaka sayısı dağılımı.

Çalışma grubuna dahil edilen olguların Desferrioksamin kullanma süresi ve Desferrioksamin kullanma sıklığı incelendiğinde ise ;

Olguların ortalama Desferrioksamin kullanma süreleri  $5,6 \pm 3,9$  yıl olarak bulunmuştur. Olgular içinde en uzun süre Desferrioksamin kullanımı 20 yıl, en kısa süreli kullanım ise 1 yıldır. Ayrıca 35 olgunun 8 tanesi hiçbir

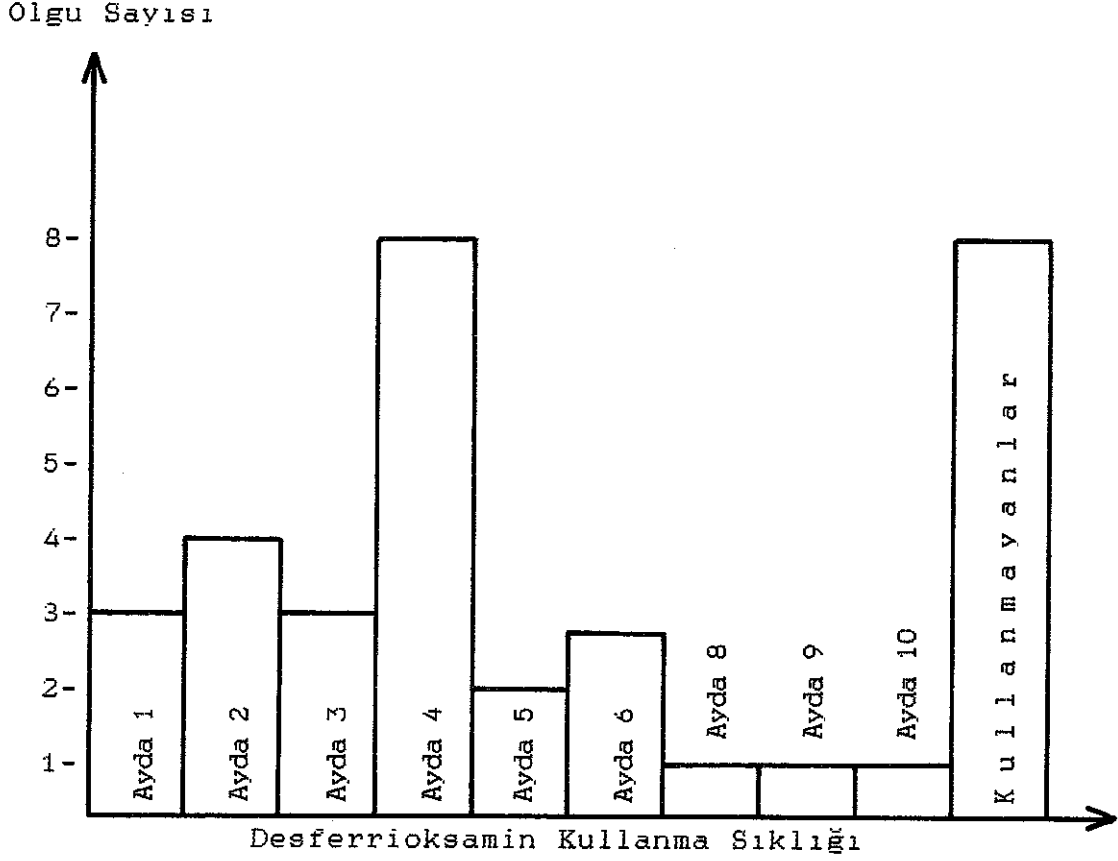
zaman Desferrioksamin tedavisi almamışlardır (% 22) (Grafik 3).

Olgu Sayısı



Grafik 3 - Desferrioksamin kullanma süresinin vaka sayısına dağılımı.

Desferrioksamin kullanma sıklıkları incelendiğinde ise ; olguların ortalama Desferrioksamin kullanma süreleri ayda 4 kez olarak bulunmuştur. Olguların içinde en sık Desferrioksamin kullanımı ayda 10 kez, en az kullanım ise ayda 1 kezdır (Grafik 4).



Grafik 4 - Desferrioksamin kullanma sıklığının vaka sayısına dağılımı.

Çalışma grubundaki 35 olgunun splenektomi, fraktür ve luksasyon öyküsü araştırıldı.

35 olgunun 9 tanesine (% 25,7) splenektomi uygulanmıştı, 3 olguda (% 8,5) fraktür öyküsü, 3 olguda (% 8,5) 4 bölgede tekrarlayan luksasyon öyküsü saptandı.

Tablo 3'de de görüldüğü gibi çalışma grubuna dahil edilen 35 olgunun 22 tanesinde (% 62,8) anamnezde lokomotor sisteme ait yakınmalar tesbit edilmiştir. Yapılan fizik muayenelerde olguların 12 tanesinde (% 34,2) ağrı, 2 tanesinde (% 5,7) enflamasyon, 3 tanesinde (% 8,5) krepitasyon, 3 tanesinde (% 8,5) deformite ve 5 tanesinde (% 14,2) hareket kısıtlılığı tesbit edilmiştir. Olguların 16'sında ( % 45,7 ) fizik muayene bulgusu saptanmıştır.

Sıra	Adı-Soya	Sex	ANAMNEZ BULGULARI	MUAYENE BULGULARI				
				Ağrı	Enflamas-yon	Krepitas-yon	Deformite	Hareket Kısıtlılı
1	F.Ö.	E	--	0	0	0	0	0
2	S.Y.	E	--	0	0	0	0	0
3	N.D.	K	Omuz ve ayak bileklerinde ağrı ( Bilateral)	1	0	0	0	0
4	Z.D.	K	Sol el bileği ve sol dizde ağrı	2	0	0	0	0
5	Ş.Ö.	E	Dizlerde ağrı	0	0	0	0	0
6	M.O	E	Bel ağrısı -	0	0	0	1	0
7	S.G.	K	Dizlerde şişlik	0	0	0	0	0
8	H.Y.	K	--	0	0	0	0	0
9	E.O.	E	Ayak bileklerinde hareketle ağrı	0	0	0	0	0
10	U.O.	E	--	0	0	0	0	0
11	H.A.	K	Dizlerde ağrı	0	0	0	0	0
12	M.Ö.	K	Sağ ayak bileğinde ağrı	1	0	0	0	0

Sıra	Adı- Soya	Sex	ANAMNEZ BULGULARI	MUAYENE BULGULARI				
				Ağrı	Enflamas- yon	Krepitas- yon	Deformite	Hareket Kısıtlılı
13	S.A.	K	--	0	0	0	0	0
14	G.K.	K	Sağ omuz ağrısı	1	0	0	0	0
15	E.K.	K	--	0	0	0	0	0
16	H.A.	E	Ayak bileklerinde ağrı, bel ağrısı	1	0	0	0	1
17	M.H.	E	Sol omuz ve sol dizde ağrı, kısıtlılık, sabah tutukluğu	2	0	1	0	1
18	M.H.	K	Ayak bileklerinde ağrı, şişlik	0	0	0	1	0
19	R.Ö.	E	--	0	0	0	1	0
20	RTG	E	Bel ağrısı	0	0	0	0	0
21	İ.Ç.	K	--	0	0	0	0	0
22	M.S.	K	Sağ ayak bileği ve dizlerde ağrı	1	0	0	0	0
23	P.K.	K	Sağ dirsekte şişlik, ağrı	2	2	0	0	0
24	H.Ö.	K	--	0	0	0	0	0
25	E.K.	K	Bel ağrısı	0	0	0	0	0
26	N.B.	E	Ayak bileklerinde şişlik	0	0	0	0	0
27	E.E.	E	Ayak bileklerinde şişlik	2	2	0	0	1
28	ASK	E	--	0	0	0	0	0
29	H.D.	K	El parmaklarında şişme, diz ağrısı, kalça ağrısı	1	0	1	0	0
30	G.K.	E	Sırt ağrısı	0	0	1	0	1
31	A.A.	K	Sağ diz ağrısı, sol kalça ağrısı	0	0	1	0	0
32	Ş.Y.	E	--	2	0	0	0	0
33	A.A.	E	--	0	0	0	0	0
34	O.B.	E	--	0	0	0	0	0
35	H.Y.	E	Her iki omuzda hareket kısıtlılığı	2	0	0	0	2

Tablo 3 : Olguların anamnez ve fizik muayene bulguları.



Çalışma grubuna dahil edilen 35 olguda en sık gözlenen romatizmal bulguların eklem ve olgu sayısına göre dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

B U L G U L A R	Eklem Sayısı	Olgu Sayısı
Ağrı	30	12
Enflamasyon	4	2
Krepitasyon	6	3
Hareket Kısıtlılığı	11	5
Deformite	6	3

Tablo 4 : Beta Talasemi Major ve İntermedialı Olgularda Romatizmal Bulguların Dağılımı.

Çalışma grubundaki olgularda eklem tutulumu araştırılmıştır (Tablo 5 ).

E K L E M L E R	Eklem Sayısı	Olgu Sayısı
Omuz	12	5
El eklemleri	3	3
Diz	7	4
Ayak eklemleri	17	10
Dirsek	1	1
Lomber omurga	4	4
Dorsal omurga	3	3
Kalça	3	3

Tablo 5 : Beta Talasemi Major ve İntermedialı Olgularda Eklem Tutulumu Dağılımı (Anamnez ve Klinik Muayeneden).

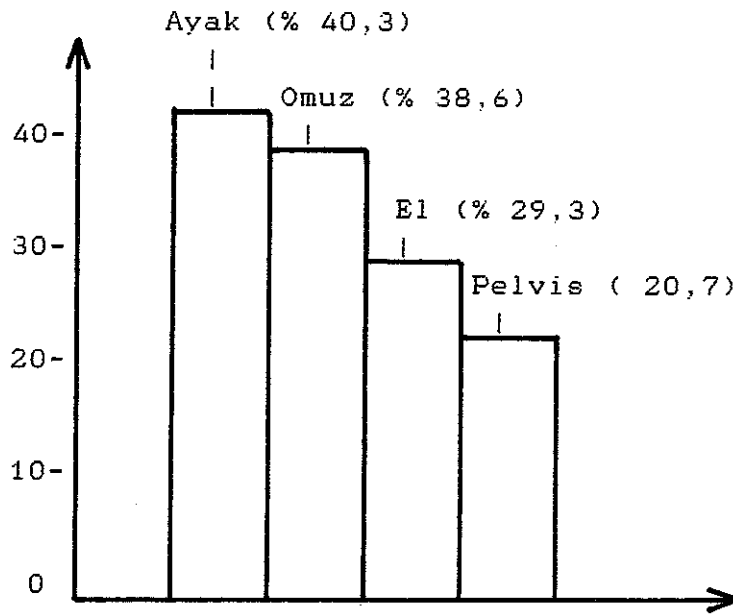
35 Beta Talasemi major ve intermedialı olgunun 31 tanesine (% 88,5) ;

- Her iki omuz ön-arka grafisi,
- Her iki el ön-arka grafisi ve
- Her iki ayak lateral grafisi,

olgulardan 14 tanesine ;

- Pelvis grafisi çektirilmiş (% 40) ayrıca pozitif anamnez veya muayene bulgusu olan vücut bölgeleri için, o bölgeleri içeren direk grafiler çektirilmiştir. Bu nedenle Beta talasemi major ve intermedialı olgulara yukarıda sayılan grafilere ilaveten ; 4 olguya (% 11,4) diz grafisi, 1 olguya (% 2,8) dirsek grafisi, 3 olguya (% 8,5) iki yönlü lumbosakral, 1 olguya da (% 2,8) iki yönlü dorsolomber grafi çektirilmiştir.

Elde edilen radyografilerde görülen patolojik oluşumlar Tablo 6'da görülmektedir. Buna göre en sık radyolojik bulgu ayak grafisinde tesbit edilmiştir (% 40,3). Daha az sıklıkla da (% 38,6) omuz grafislerinde radyolojik bulgu saptanmıştır (Grafik 7).



Grafik 7 : Radyolojik Bulguların Eklemlere Göre Dağılımı

R A D Y O L O J İ K B U L G U L A R										
	KISTİK OLUSUMLAR	TRABEKÜLER KABALASMA	HAFIF OSTEOPOROZ	BELİRGİN OSTEOPOROZ	METAKARPAL KEM. KONVEKLESME (Şişe görünümü)	LOOSER ÇIZGILARI	BAL PETEĞİ GÖRÜNÜMÜ	KORTİKAL İNCELME	BUZLU CAM GÖRÜNÜMÜ	NORMAL RADYOGRAM
	Bilateral A.P El grafisi	7(% 23.3)	8 (% 12)	3 (% 10)	1 (% 3.3)	3 (% 10)	2 (% 6.6)	1 (% 3.3)	1 (% 3.3)	9 (% 30)
	Bilateral-Lateral ayak gra	5(% 16.6)	10(%33.3)	5 (% 16.6)			4 (% 13.3)		2 (% 6.6)	10(% 33.3)
*	Bilateral iki yönlü diz gra						2			2
	Bilateral A.P omuz grafisi	9 (% 30)	2 (% 6.6)	3 (% 10)			4 (% 13.3)			14 (% 46.6)
*	İki yönlü dirsek grafisi		1			1			1	
	A.P Pelvis grafisi		5(% 38.4)	4 (% 30)						5 (% 38.4)
*	İki yönlü lumbosakral graf			2					1	
*	İki yönlü dor solomber graf									

Tablo 6 : Direk Radyografilerde Saptanan Bulgular.

\* Olgu sayısı az olduğundan yüzde miktarlar verilmemiştir.

R A D Y O L O J İ K B U L G U L A R										
EPIFİZ DÜZENSİZLİĞİ	EPIFİZ SKLEROZU	DEFORMİTE	EKLEM ARALIĞINDA DARALMA	ÇİFT KONTUR GÖRÜNÜMÜ	DESTRÜK-SİYON	"Pencil in cup" GÖRÜNÜMÜ	HUMERUS BAŞ BOYUN ACI BOZUKLUĞU	FİÇİ VERTEBRA GÖRÜNÜMÜ	BALIK VERTEBRA	
Bilateral A.P. El grafisi	1 (% 3.3)									
Bilateral-Lateral ayak grafisi										
* Bilateral iki yönlü diz grafisi	2		1							
Bilateral A.P. omuz grafisi	2 (% 6,6)	2 (% 6,6)	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)			
* İki yönlü dirsek grafisi										
A.P Pelvis grafisi	1 (% 7,4)									
* İki yönlü lumbosakral grafisi	1		1						1	
* İki yönlü dorsolomber grafisi								1		

Tablo 6 (Devam) : Direk Grafilerde Saptanan Bulgular

\* Olgu sayısı az olduğundan yüzde miktarlar verilmemiştir

Radyolojik bulgu saptanan vakalarda en sık bilateral bulgu el grafisinde görülürken, ikinci sıklıkta ayak grafisinde görülmektedir (Tablo 7, Tablo 8).

	Bilateral bulgu olan vaka sayısı	Unilateral bulgu olan vaka sayısı
Bilateral A.P el grafisi	19	3
Bilateral lateral ayak grafisi	17	4
Bilateral iki yönlü diz grafisi	2	0
Bilateral A.P. omuz grafisi	15	2

**Tablo 7 :** Radyolojik Bulgu Saptanan Vakalar.

	Vaka Sayısı
İki yönlü dirsek grafisi	1
A.P Pelvis Grafisi	9
İki yönlü lumbosakral grafi	3
İki yönlü dorsolomber grafi	1

**Tablo 8 :** Radyolojik Bulgu Saptanan Vakalar.

RADYOLOJİK BULGULAR	Hasta Sayısı	Eklem Sayısı
Kistik Oluşumlar	11	21
Trabeküler kabalaşma	13	26
Hafif osteoporoz	13	26
Belirgin osteoporoz	7	12
Metakarplarda şişe görün.	1	1
Looser çizgileri	3	4
Bal peteği görünümü	7	13
Kortikal incelme	5	9
Buzlu cam görünümü	3	4
Epifiz düzensizliği	4	6

RADYOLOJİK BULGULAR	Hasta Sayısı	Eklem Sayısı
Deformite	1	2
Eklem aralığında daralma	2	2
Epifiz sklerozu	3	5
Çift kontur görünümü	1	1
Destrüksiyon	1	1
"Pencil in cup görünümü"	1	1
Humerus baş - boyun açısında bozukluk	1	1
Fıçı vertebra görünümü	1	1
Balık vertebra	1	1
Normal radyogram	6	1

Tablo 9 : Radyolojik Bulgulara Göre Eklem ve Hasta Sayısı.

Tablo 9'da radyolojik tetkikler sonucunda elde edilen bulgular ve bunların hasta ve eklem sayısına dağılımı görülmektedir. Buna göre en sık görülen radyolojik bulgu trabeküler kabalaşma ve hafif osteoporoz'dur(% 10,8). Bunu % 9,1 ile kistik oluşumlar izlemektedir. Daha sonra sırasıyla; belirgin osteoporoz ve bal peteği görünümü (% 5,8), kortikal incelme (% 4,1), Looser çizgileri, buzlu cam görünümü, epifiz düzensizliği, epifiz sklerozu (% 2,5), eklem aralığında daralma (% 1,6) ve % 0,8 oranı ile de diğer bulgular takip etmektedir.

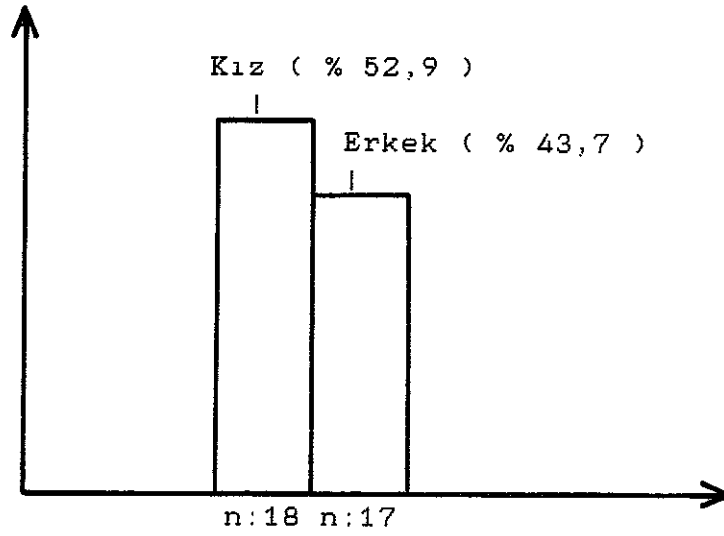
Çalışma grubuna dahil edilen 35 olgunun laboratuvar bulguları incelenmiştir. Buna göre olguların :

- Ortalama hemoglobin (transfüzyon öncesi) değeri : 7,0 ± 1,9 g/dl
- Ortalama serum ürik asit değeri : 5,1 ± 1,4 mg/dl
- Ortalama serum kalsiyum değeri : 8,8 ± 1,9 mg/dl
- Ortalama serum fosfor değeri : 4,9 ± 1,4 mg/dl
- Ortalama serum alkalen fosfataz değeri : 183 ± 57,7 U/L
- Ortalama serum AST değeri : 46 ± 14,5 U/L
- Ortalama serum ALT değeri : 49 ± 15,4 U/L
- Ortalama serum ferritin değeri : 3703 ± 1970,6 ng/ml

olarak bulunmuştur.

35 Beta talasemi major ve intermedialı olguda yapılan çalışmada elde edilen bulguları değerlendirdiğimizde ;

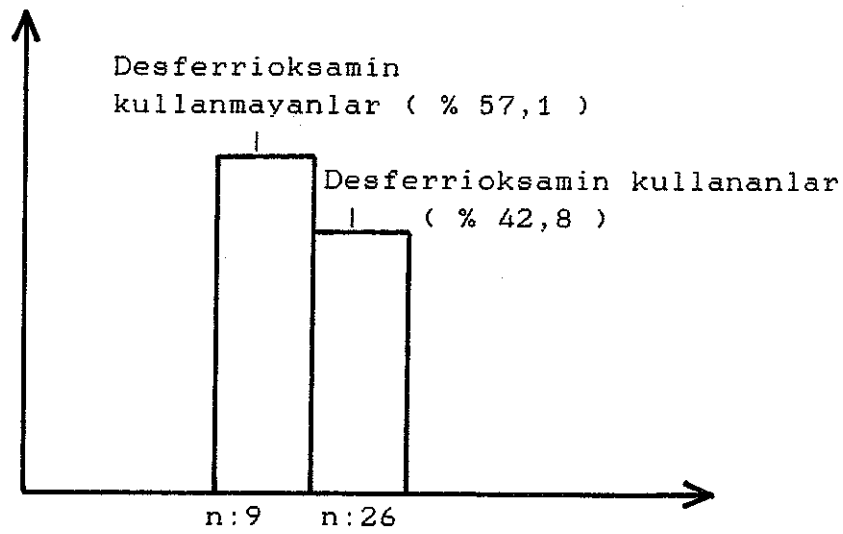
Erkek olgularında yaşla paralel olarak bulgularda belirgin artış gözlemlendi ( p < 0,05). Erkeklerde patolojik bulgu olmayanların yaş ortalaması 9,0 ± 2,49 iken, klinik olarak eklem bulgusu saptanan 7 (% 43,7) erkek olgunun yaş ortalamaları 11,28 ± 3,12 olarak bulundu. Kız olgularda da erkek olgularda olduğu gibi, yaşla paralel olarak klinik bulgularda artış vardı ( p < 0,05). Kız olgularda patolojik bulgu olmayanların yaş ortalaması 1,82 ± 6,6 iken, klinik olarak eklem bulgusu saptanan 9 (% 52,9) kız olgunun yaş ortalamaları 3,26 ± 11,8 olarak bulundu. Olgularda erkek ve kızlar arasında klinik olarak fark saptanmadı (Grafik 8).



**Grafik 8 :** Beta Talasemi Major ve İntermedialı Olgularda Eklem Bulgularının Cinsiyete Göre Dağılımı (n : 35).

Anamnez ve muayene bulguları ile transfüzyon süresi ve transfüzyon sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Olguların Desferrioksamin kullanma süreleri ve sıklıkları ile anamnez ve muayene bulguları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 9).



**Grafik 9 :** Desferrioksamin Tedavisi Alanlar ve Almayanlarda Fizik Muayene Bulguların Dağılımı (n : 35).

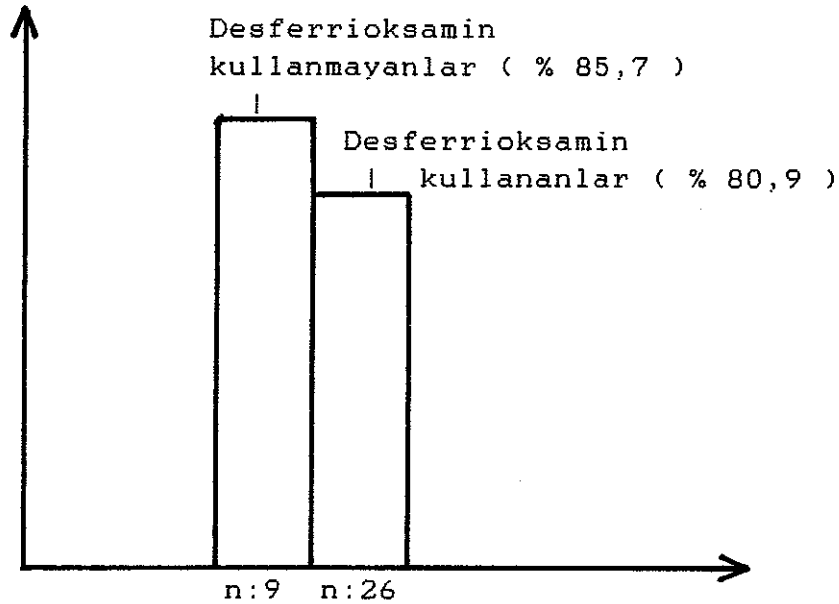


Radyolojik olarak incelenen 31 olgunun 15'i erkek, 16'sı kız idi. Erkek olgulardan radyolojik bulgu saptanan 13 olgu varken, 2 olgunun radyografileri normal olarak bulundu. Kız olgulardan radyolojik bulgu saptanan 11 olgu vardı. 5 kız olgunun da radyografileri normaldi.

Erkek olgular ile kız olgular arasında radyolojik bulgularda anlamlı bir fark saptanmadı ( % 87 ve % 69).

Radyolojik bulgularda yaşa göre yapılan istatistiksel incelemede ise, yaş ile radyolojik bulguların arttığı saptandı (p < 0,05).

Transfüzyon süresi ve sıklığı ile radyolojik bulgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Desferrioksamin kullanma süreleri ve sıklıkları ile radyolojik bulgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 10).



**Grafik 10** : Desferrioksamin Tedavisi Alanlar ve Almayanlarda Radyolojik Bulguların Dağılımı (n : 35).

Radyolojik ve klinik bulgularla serum ürik asit, alkalin fosfataz, ALT, AST ve transfüzyon öncesi hemoglobin değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Serum ferritin değeri ile de klinik ve radyolojik veriler anlamlı bir ilişki göstermedi.

Splenektomi uygulanan 9 olguyla (% 25,7), splenektomi uygulanmamış olguların radyolojik ve klinik bulguları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Talasemi intermedialı iki olgudan birinde klinik ve radyolojik olarak bulgu saptanmadı. Diğer olguda klinik bulgu yokken major olgularına benzer belirgin radyolojik bulgular vardı, ancak major ve intermedialı olgulardaki sayısal farklılık nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye gidilemedi.

Artropati etyolojisinde kemik iliği hiperplazisi ve buna bağlı olarak kemik iliğinin eklem aralığı ile bağlantısını araştırmak amacıyla 6 olguda yaptığımız nanokolloid sintigrafisinde :

Olguların ikisinde ; ekstremelerde artmış kemik iliği aktivitesi saptanmış, bu olguların anamnez, muayene bulguları ve radyolojik bulguları ile sintigrafik bulgular arasında paralellik görölmüştür.

Bir olguda ; tüm vücut kemiklerinde kemik iliği aktivitesinde artış, sağda asetabulumun üst dış kısmında ve sol sakroiliak eklemdede asimetric hafif düzeyde aktivite saptanmıştır. Bu olgunun anamnez, muayene bulguları ile sintigrafik bulguları arasında ilişki yoktu. Sol alt ekstremitesinde diffüz şişlik olan bir olguda nanokolloid sintigrafik bulgusu kraniumda, sol el 1. metakarpal kemiğin proximal yüzünde patolojik aktivite tutulumu idi.

2 vakada da normal sınırlarda tüm vücut nanokolloid sintigrafik sonucu elde edildi. Bu olguların anamnez, muayene ve radyolojik bulguları, bu sintigrafik bulgularla paralellik göstermiyordu.

Sintigrafi sonucu normal bulunan olgulardan bir tanesinde anamnezde omuz ve dizde ağrı şikayeti vardı. Fizik muayene bulgusu yoktu. Hastanın el, ayak ve omuz grafilerinde ise osteoporoz ve bal peteği görünümü saptandı.

Sintigrafi sonucu normal bulunan diğer olguda ise ; sol diz ve sol omuzda ağrı, hareket kısıtlılığı ve deformite vardı. Hastanın radyolojik tetkiklerinde ise yaygın bal peteği görünümü, osteoporoz, kistik oluşumlar, ayrıca omuz ve diz grafilerinde belirgin deformite ışınsal yayımlı epifizer skleroz görünümü tesbit edilmiştir.

## TARTIŞMA

Talasemi tedavisindeki son gelişmeler ve bunun hasta yaşamı üzerindeki nitelik ve niceliksel olumlu etkileri ile birlikte, hastalığın ikincil sorunlarına eğilme gereksinimi daha da artmaktadır (2, 10).

Beta talasemi majordeki kemik bulguları, oldukça ayrıntılı olarak incelenmiştir (13, 21). Bunlar tipik yüz görünümü ile osteoporoz, diploik alanın genişlemesi gibi kafatası değişiklikleri, vertebra korpuslarında osteoporoz, balık vertebra, tübüler kemiklerde ilik boşluğunda genişleme, kortikal incelme, kaba trabeküler görünüm benzeri değişikliklerdir. Beta talaseminin radyolojik ve patolojik özelliklerinin büyük kısmı kemik iliği hiperplazisine bağlanmıştır.

Kemik bulgularının ayrıntılı olarak bilinmesine karşın romatizmal semtomlar veren artiküler ve paraartiküler bulgulara, seyrek olarak değinilmiştir. Bu konuda elimizdeki tek kapsamlı çalışma, Gratwick ve arkadaşlarının 1978'de yayınladıklarıdır (34). Ayrıca talasemi minörde lökomotor sistem bulgularını inceleyen bazı çalışmalar da vardır, ancak buradaki tablo farklıdır (23, 66).

Eklem bulgularının etyopatolojik açıdan karakteri de yine Gratwick'in çalışmasında belirtilen eklemlerin histolojik incelemeleri ile saptanmaya çalışılmıştır. Bulgular ön planda sekonder hemakromatoza ve mikrofraktürlere işaret etmektedir.

Son 15 yılda ise bu osteoartropatinin özellikleri ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır.

Beta talaseminin bölgemizde yaygın olarak görülmesi nedeniyle, talasemi major ve intermedialı olgularımızda bu osteoartropatinin sıklığı, etyolojisi, niteliği ve son yıllarda rutin kullanıma giren demir bağlayıcı tedavi ile ilişkisini araştırdık ve literatürler ışığında tartıştık.

Gratwick, beta talasemili transfüzyona bağımlı hastaların ikinci dekatta başlayan ve ayak bileği çevresinde kemik ağrısı ve şişlik ile karakterize değişik şiddette osteoartropati geliştirmeye yatkın olduklarını belirtmiştir (34).

Weatherall ve Clegg'de (76) ayak bilekleri ve omuzlarda osteoartropatik komplikasyonlar gözlemişlerdir.

Gratwick 50 beta talasemi major ve intermedialı olgunun % 50'sinde klinik romatizmal bulgu saptarken en sık tutulumu ayak bileğinde gözlemiştir.

Kliniğimizde 19 olguda yapılan bir çalışmada klinik ve radyolojik olarak % 89 pozitif bulgu saptanmıştır (4). Biz çalışmamızda değerlendirdiğimiz 35 beta talasemili olgunun 30'unda ( % 85,7 ) anamnez, muayene ya da radyolojik olarak romatizmal bulgu saptadık.

Bizim bulduğumuz sonuç ile Gratwick'in sonucunun farklı olması Gratwick'in yalnız klinik bulguları gözönüne almasına bağlı olabilir. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmanın sonuçları, bulgularımızla uyumludur.

Her iki çalışmada da erkek olgularda bulguların daha fazla olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise, kız ve erkek olgular arasında klinik ve radyolojik olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kız ve erkek olgularda yaşla paralel olarak bulgularda görülen artış ise Gratwick'in serisi ile uyumluydu.

Önceki yayınların bazılarında bulgu sıklığı açısından talasemi major ve intermedia arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmişken (14), talasemi intermediada daha hafif ve daha az yaygın tutulum bildirenler de vardır (67). Hastalarımızın yalnız iki tanesi talasemi intermedia tanısı aldığından, istatistiksel değerlendirmeye gidilemedi. Bu iki olgunun birisinde talasemi major olgularına benzer bulgular varken, diğeri normaldi.

Bulgular omuz, diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerde lokalize idi. Önceki yayınlarda sinovite ait bulguların daha sık bildirilmesine karşın, bizim seyrek rastlamamız, rutin kullanıma girmiş olan demir bağlayıcı tedavinin etkisini gösterebilir.

Ayak bileği omuzdan biraz daha sık etkilenmekle birlikte oran birbirine çok yakındı. Bu gözlemler artropatinin mekanik faktörlerle bağlantısını öne süren teoriyi şüpheli duruma düşürmektedir.

Deneklerde omurgaya ait yakınımalar da mevcut olmakla birlikte, periferik eklem yakınımalarından daha azdı (% 20 - % 95). Gouliamos ekstramedüller hematopoeze bağlı bel ağrısı yakınımı olan olgular bildirmiştir (33). Bu olgularda birkaç aydır süren şiddetli bel ağrısı ve birlikte radiküler ağrı vardı. Bizim olgularımızdan yalnız birinde şiddetli bel ağrısı vardı. Bu olgunun direk grafisinde lomber dördüncü vertebrada kompresyon fraktürü saptandı. CT'de paravertabral kitle gözlenmedi.

Olgularımızda sabah tutukluğu ya hiç yoktu, ya da non-enflamatuar karakterdeydi.

Norman ve Shorpira tarafından tanımlanan miyopatolojik bulgular klinik değerlendirme ile olgularımızda mevcut değildi (55, 71).

Gratwick 6 olguda belirgin deformasyon bildirmiştir ( % 12 ). Bizim 35 olgumuzun ikisinde omuz ve diz eklemlerinde ileri derecede hareket kısıtlılığı deformite vardı ( % 5 ). Aradaki fark hastalarımızın düzenli demir bağlayıcı tedavi almasına bağlanabilir. Nitekim deformite gösteren olgularımızdan biri 10 yıldır transfüzyon uygulamasına karşın son 2 aydır Desferrioksamin tedavisi almaktaydı.

Olgularımızda radyolojik ve klinik bulgulardaki artış hastalık süresine paraleldi. Ancak transfüzyon sıklığı ve süresi ile bulgular arasında bağlantı yoktu. Kliniğimizde yapılan önceki çalışmada da bulgular transfüzyon rejimi ile ilişkisizdir. Gratwick yıllık transfüzyon sayıları daha az olan olgularda ağır semptomlar bildirmiştir. Ancak fraktür, deformite ve kontraktürler nedeniyle engelli olarak nitelenen grupta transfüzyon sayısı belirgin olarak daha fazladır.

Splenektomi kliniğimizdeki diğer çalışma ile uyumlu olarak klinik ve radyolojik bulgular üzerine etkili görülmedi.

Transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri ile klinik ve radyolojik bulgular beklenen ters orantıyı göstermedi. Bu bulgu, aneminin derecesiyle eklem semptomlarının paralel olmadığını düşündürülebilir. Bazı yazarlar ortalama hemoglobin düzeyinin 10,5 g/dl civarında tutulmasının, bulguları minimuma indirebileceğini belirtmişlerdir. Bu görüşü bulgularımızla destekleyemedik.

Literatürde transfüzyonel artrit (69), gut (58) ve septik artrit (24, 37) olan talasemik hastalar tanımlanmıştır. Biz hastalarımızdan birinde serum ürik asit düzeyinde belirgin artma (20,1 mg/dl) ile dirsek ekleminde monoartrit ve ürik asit nefropatisi gözledik. Diğer

olgulardan yalnız birinde serum ürik asit düzeyinde yükselme saptadık, ancak bu hastada klinik gut yoktu.

Ayrıca ortalama serum ürik asit değerleri ile romatizmal bulgular arasında bir ilişki gözlemedik.

Septik artrit bir olguda gözlemlendi. Her iki ayak bileği ve ayak sırtına yayılan şişlikle gelen bir hastada sağ ayak bileğinden yapılan sinoviyal sıvı kültüründe E.coli üredi.

Artmış romatoid artrit insidansı talasemia trait'li hastalarda belirtilmiştir (50), fakat bizim hastalarımızdan hiçbiri romatoid hastalık bulguları göstermedi.

Literatürde hemokromatozis talasemi artropatisi etyolojisinde sıkça öne sürülmüştür. Sinoviyumda aşırı demir birikimi nedeniyle eklem yüklenmesi dejeneratif kartilaj değişikliklerine yol açabilir. Demirin bir pirofosfataz inhibitörü olduğu gösterilmiştir ve pirofosfat kristallerinin eklem kartilaj matrixinde çökmesini indükler (69). Bu, eklem dejenerasyonunu hızlandırabilir. Demir aynı zamanda osteoblast sayısı ve aktivitesini de etkileyebilir ve osteopeni gelişimine yol açabilir (Gratwick). Gratwick olgularının sinoviyalarında demir depolanımını göstermiştir. Bu yönde yol gösterici olması amacıyla ölçtüğümüz serum ferritin değerlerinin ortalamasıyla romatizmal bulgular arasında paralellik gözlemedik. Yanı sıra radyolojik olarak da hemokromatozis ve kondrokalsinozise uyan bulgular yoktu.

Beta talasemideki radyolojik kemik değişiklikleri osteopeni, medüller aralıkta genişleme, trabeküler yapıda kabalaşma, korteklerde inceldir (10, 11, 17). Erken ve anormal epifiz füzyonu, eski fraktürler, uzun kemiklerde deformite sıktır. Olgularımızın radyolojik incelemelerinde tanımlanmış klasik kemik bulguları mevcuttu. Osteoporoz ve trabeküler kabalaşmaya bağlı bal peteği görünümü ya da



granüler osteoporoz tanımlamaları bazı çalışmalarda mevcuttur. Olgularımızda yaygın kistik formasyonlar ve bal beteği görünümü vardı. Buna karşın multipl, düzgün kenarlı kistik formasyon bizim olgularımızda çok sık gözlediğimiz bir bulgu olmasına karşın, diğer çalışmalarda seyrek olarak bildirilmiştir. Bu kistik yapıların hiperplazik kemik iliği tarafından oluşturulduğu düşünülebilir.

Olgularımızda uzun kemiklerdeki bulgular epifizer bölgede yoğunlaşmaktadır. Epifiz düzensizliği, erken epifiz füzyonu bulgularının yanısıra, bazı olgularda epifiz bölgesinde belirgin skleroz gözlendi (Bir olguda sol diz eklemine fleksiyon deformitesi ile birlikte radyolojik olarak femur distal epifizinde çevreye doğru ışınal yayılım gösteren skleroz vardı). Epifiz lezyonları en sık proximal humerus epifizinde, ikinci sıklıkta distal femur epifizinde mevcuttu. Bu bulgular diğer çalışmalarla uyumluydu (29, 41).

Bir olgumuzun dorsolomber grafisinde abartılı anterior vertebral çentiklenme gözlendi. Mandell 1979'da yayınladığı talasemi majorlu bir olguda aynı görünümü bildirmiş ve bunun muhtemel venöz genişlemeye bağlı vasküler oluşa ait bir görünüm olduğunu söylemiştir (49).

Radyolojik bulgular eklem aralığı ve eklem yüzlerinden çok kemiksel yapıyı ilgilendiriyordu. 2 olguda görülen eklem yüzlerindeki düzensizlik ilgili uzun kemik epifizinde düzensizlik ve destrüksiyon ile birlikteydi. Bu olgularda belirgin enflamasyon bulguları yoktu.

Beta talasemili olgularda vertebral korpuslar ve uzun kemik metafizlerinde düzensizlikler, epifiz plaklarında genişleme, kemik defektleri, keskin düzensiz kalsifikasyon çizgileri ile beliren Desferrioksamin'e bağlı kemik ve kırıldak displazisi bildirilmiştir (7).

Diğer bir yayında ise Orzincolo yine Desferrioksamin'le ilişkili olarak uzun kemiklerde raşitizm veya skorbütte görülenlere benzer lezyonlardan söz etmektedir (56). Olgularımızda klinik ve radyolojik bulgularla Desferioxamine kullanma süresi ve dozu arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Hastalarımızın Desferrioksamin tedavisine başlama yaşı, bulgularla ilişkili değildi. Sözü edilen çalışmalarda ise genellikle 3 yaş öncesi yüksek doz Desferrioksamin tedavisine başlayanlarda bu bulguların saptandığı belirtilmiştir.

Talasemide asetabular protrüzyon (39) ve aseptik nekroz (57) bildirilmiştir. Olgularımızda bu yönde bir bulguya rastlamadık.

Talasemi major ve intermediadaki sinovitin kemik iliğinin eklem aralığına açılmasına bağlı sekonder bir reaksiyon olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi irdelemek amacıyla 6 olgu retiküloendotelyal sistem tutulumunu gösterebilen nanokolloid sintigrafi yöntemi ile incelendi. Bu sintigrafik incelemelerin 4'ünde kemik iliği aktivitesinde artış saptandı. bir olguda bir sakroiliak ekleme hafif tutulum olmakla birlikte, bu bulgu klinik ve radyoloji ile uyumlu değildi.

Sonuç olarak, bu yöntemle kemik iliğinin eklem aracılığıyla bağlantısını gösteremedik. Ancak bu olgulardan hiçbirinde sinovit olmaması da göz önüne alınmalıdır.

Hastalarımızın ikisinde omuz ve diz eklemlerindeki ileri derecede hareket kısıtlılığı nedeniyle rehabilitasyon gereksinimi vardı. Henüz birkaç aylık yakınımlı olan omuz olgusunda tedavi daha başarılı sonuç verirken, muhtemelen bir erken epifiz füzyonuna bağlı dizde fleksiyon kontraktürü ile gelen olguda uzun süreli hareket tedavisi, analjezik

ilaç tedavisi ve atelleme ile pek fazla yararlı olamadık. Bu hastaların yaşam sürelerinin kısıtlı olması nedeniyle, konservatif yaklaşımlarla etkili olunamayan olgularda cerrahi yaklaşımlarda çekimser kalınmaktadır. Bu nedenle talasemili hastaları izleyen hekimlerin diğer sistemler yanında hastaların eklem bulguları da olabileceğini bilmeleri ve konuyu gözönünde bulundurmaları önemlidir.

Talasemili çocuk ve gençlerin sosyal yönden rehabilitasyonu da gereklidir. Bu çocuklar hastalıklarının fiziksel etkileri nedeniyle günlük yaşamlarında problemlerle karşılaşırken, bir yandan da kısa yaşam süreleri ve kötü prognozları nedeniyle aileleri tarafından eğitim ve meslek seçimi konuları da aksatılmaktadır.

## SONUÇ

Talasemi majore has bir artropatinin varlığı son onbeş yıldır bir dizi bilimsel çalışma ile gösterilmiştir. Ancak, sözkonusu artropatinin sıklığı, etyolojisi, niteliği ve demir bağlayıcı tedavi ile ilişkisi henüz yeterince irdelenmemiştir.

Ayrıca önceki çalışmalarda değerlendirilen olgularda düzenli Desferrioksamin kullanımı bildirilmemektedir. Çalışmamızdaki olgularda düzenli ve uzun süreli Desferrioksamin tedavisi uygulanması talasemik osteoartropatinin Desferrioksamin tedavisi ile birlikteki gidişini değerlendirmemize olanak sağladı.

Çalışmamızda talasemi major ve intermedialı olguların % 85,7'sinde klinik ve radyolojik olarak eklem bulgusu saptanmıştır. En sık tutulan eklemler, ayak bilekleri ve omuzlardır. Ayrıca, el eklemleri, diz ve omurga tutulumu da gözlenmiştir.

Saptanan eklem bulguları paraartiküler kemik tutulumuna sekonder bir artropati niteliğinde idiler. Tedavi gereksinimi olan bulgular diz ve omuz eklemlerindeki hareket kısıtlılıkları ve deformitelerdi.

Artropatinin etyolojisine ilişkin değerlendirmelerimizde, daha önceki çalışmalarda öne sürülen hipotezlere ilişkin kemik iliği hiperplazisi ve bunun eklem aralığına açılmasına, artmış hemolize bağlı hiperürisemi ve sekonder guta, transfüzyonel hemosiderozise ilişkin yeterli kanıt saptanamadı.

Desferrioksamin tedavisi altındaki hastalarda önceki çalışmalarda bildirilen sinovite klinik olarak rastlanamadı.

Ancak, olgularımızın anamnezleri de bu tür artrit verilerini içeriyordu.

Bulgularımız, talasemi majorde eklem tutulumunun yaygınlığını ve ağırlığını doğrulamaktadır.

Desferrioksamin tedavisinin eklem tutulumu üzerine etkisine ilişkin olarak, bu tedavinin sinovit oluşumunu azalttığı, daha önceki çalışmalarla bizim çalışmamızın bulguları karşılaştırılarak söylenebilir. Bu derecede yaygın ve ileri eklem bulguları yoğun bir rehabilitasyon gereksinimini de beraberinde getirmektedir.

## ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 35 beta talasemi major ve intermedialı hasta lökomotor sistem bulguları yönünden değerlendirildi. Önceki çalışmalarda değerlendirilen olgularda düzenli Desferrioksamin tedavisi kullanıma girmemişti. Buna karşın çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğu uzun süredir düzenli Desferrioksamin kullanmaktaydı.

Bu nedenle çalışmamız talasemili olgulardaki osteoartropatinin Desferrioksamin tedavisi ile birlikte nasıl bir gidiş gösterdiğini değerlendirmeyi de amaçladı.

Hastaların % 85,7'sinde klinik ve radyolojik olarak eklem tutulumu saptandı.

Fizik muayenede % 45,7 oranında patolojik bulgu vardı. En sık rastlanan bulgular orta şiddette eklem ağrıları ve hareket kısıtlılığı idi. Eklem tutulumu ayak bilekleri ve omuz eklemleri başta olmak üzere, büyük eklemleri ve el eklemleri ile omurgayı kapsıyordu. İki olguda belirgin hareket kısıtlılığı ve deformite vardı. Bir olguda ürik asit artropatisi ve bir olguda da septik artritis saptandı.

Radyolojik bulgular, osteoporoz, bal peteği görünümü, kistik oluşumlar, epifizer düzensizlik ve skleroz ve daha seyrek olarak uzun kemiklerin epifizlerinde litik görünüm ve deformitelerdi.

Bulgularda yaşla paralel bir artış gözlemlendi. Kız ve erkek olgulardaki eklem tutulumu istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Transfüzyon rejimi ve demir bağlayıcı tedavi ile bulguların sıklığı arasında ilişki yoktu. Ancak önceki çalışmalarda bildirilen sinovit, büyük çoğunluğu demir bağlayıcı tedavi uygulanan hastalarımızda saptanmadı.

Serum ferritin ve ürik asit düzeyleri ile bulgular arasında ilişki yoktu.

Sintigrafik yöntemlerle kemik iliğinin eklem aralığıyla bağlantısını gösterilemedi.

## KAYNAKLAR

1. Ahmed F, Tobin MS, Cohen DF, Gomez+Leon G : Beta thalassemia. Spinal cord compression. N Y State J Med 81:1505, 1981.
2. Aksoy M, Çamlı N, Dinçol K, et al : On the problem of rib within a rib appearance in thalassemia in intermedia. Radiol. Clin. Biol. 42:126, 1973.
3. Arcasoy A, Cavdar A : Türkiye'de talassemi insidansı. Talassemi Sempozyumu, 25 Kasım 1981 Ankara, TÜBİTAK Yayınları I.AG, 25:13-19, 1982.
4. Arman MI, Bektaş S : Rheumatologische Befunde bei Patienten mit Beta-Thalessemia major und intermeida, Z Rheumatol, 48 : 68-72, 1989.
5. Benz G, Schmid-Rüter E : Pycnodysostosis with heterozygous beta thalassemia. PEDIATR Radiol 5:164, 1977.
6. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA : Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. Radiology 150:767, 1984.
7. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S : Deferoxamine induced bone dysplasia in patients with thalassemic major. Am.J.Roentgenol. 1991 Mar ; 156(3) : 561-565.
8. Brody AS, Sorette MP, Gooding CA, Listerud J, Clark MR, Mentzer WC, Brasch RC, James IL : Induced alignment of flowing sickle erythrocytes in a magnetic field. A preliminary report. Invest Radiol 20:560, 1985.



9. Bronn LJ, Paquelet JR, Tetelman MR : Intrathoracic extramedullary hematopoiesis: Appearance on <sup>99m</sup>Tc sulfur colloid marrow scan. Am J Roentgenol 134:1254, 1980.
10. Caffey J : Skeletal changes in chronic hemolytic anemia. Amer. J. Röntgenol, 37:293 (1937)
11. Caffey J : Cooley's anemia: A review of the roentgenographic findings in the skeleton. Am J Roentgenol 78:381, 1957.
12. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M: Endocrine function in thalassemia major. Ann. NY. Acad. Sci. 232:333, 1974.
13. Cassady JR, Berdon WE, Baker DH : The "typical" spine changes of sickle cell anemia in patient with thalassemia major (Cooley's anemia). Radiology 89:1065, 1967.
14. Chiou-HJ, Iiu-CM : The relationship of clinical severity and roentgenologic findings in beta thalassemia. Acta-Pediatr- Sin. 1990. 31(2) : 97-102.
15. Choy D, Murray IPC, Hoschi R : The effect of iron on the biodistribution of bone scanning agents in humans. Radiology 140:197, 1981.
16. Cohen MD, Klatte EC, Baehner R, Smith JA, Martin+Simmerman P, Carr BE, Provisor AJ, Weetman RM, Coates T, Siddiqui A, Weisman SJ, Berkow R, McKenna S, McGuire WA : magnetic resonance imaging of bone marrow disease in children. Radiology 151:715, 1984.
17. Cooley TB, Lee P : A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am. Pedi. Soc 37:29, 1925.

18. Currarino G, Erlandson ME : Premature fusion of epiphyses in Cooley's anemia. Radiology 83:656, 1964.
19. Cavdar AO, Arcasoy A: The incidence of beta thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. Acta Hematol. 45:312, 1971.
20. Danza FM, Falappa P, Leone G, Pincelli G : Extramedullary hematopoiesis. Am J Roentgenol 139:837, 1982.
21. Dawart BB, Schemuacher H.R : Arthritis in  $\beta$  Thalassemia trait. Ann Rheum Dis 40:185 (1981).
22. Dines DM, Canale VC, Arnold WD : Fractures in thalassemia. J Bone Joint Surg (Am) 58:662, 1976.
23. Dorwart BB, Schumacher HR : Arthritis in  $\beta$  thalassemia trait: Clinical and pathological features. Ann Rheum Dis 40:185, 1981.
24. Doubt P : Osteoarthritis and osteitis with multiple foci in the course of septicemia due to salmonella reading complicating thalasso-drepanocytosis. Rev.Rhum 37 : 359-366, 1970.
25. Exarchou E, Politu C, Vretou E, Pasparakis D, Madessis G, Caramerou A : Fractures and epiphyseal deformities in beta-thalassemia. Clin Orthop Rel Res 189:229, 1984.
26. Fink IJ, Pastakia B, Barranger JA : Enlarged phalangeal foramina in Gaucher disease and  $\beta$ -thalassemia major. Am J Roentgenol 143:647, 1984.
27. Finstersbush A, Farber I, Mogle P, Goldfarb A : Fracture patterns in thalassemia. Clin Orthop Rel Res 192: 132, 1985.
28. Finstersbush A, Farber I, Mogle P : Lower limb pain in thalassemia. J Rheumatol 12:529, 1985.

29. **Finterbush A, Mogle P, Rachmilewitz E** : Premature partial fusion of epiphyses in thalassemia. *Harefuah* Sep 1983, 105 (5-6), p : 109-110.
30. **Gmeinwieser J, Gullotta U, Reiser M, Saida Y, Mack D** : Extramedullare Hamatopoese als Ursache paravertebraler Tumorbildungen im Thorax. *ROFO* 137:68, 1982.
31. **Goldberg HI, Cann CE, Moss AA, Brito A, Federle M** : Noninvasive quantification of liver iron in dogs with hemochromatosis using dual-energy CT scanning. *Invest Radiol* 17:375, 1982.
32. **Gorriz L, DeLeon C, Herrero-Beaumont G, del Vallado PF** : Arthritis in beta-thalassemia minor. *Arthritis Rheum* 26:1292, 1983.
33. **Gouliamos A, Dardoufas C** : Low back pain due extramedullary hemopoiesis. *Neuroradiology*. 3(33) p : 284-285, 1991.
34. **Gratwick GM, Bullogh PG, Bohne HO, et al** : Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med*. 88 : 494, 1978.
35. **Hamperl H, Weiss P** : Über die spongiöse Hyperostose an Schadeln aus Alt-Peru. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 327:629, 1957.
36. **Harnsberger HR, Datz FL, Knochel JQ, Taylor AT** : Failure to detect extramedullary hematopoiesis during bone-marrow imaging with indium 111 or technetium-99m sulfur colloid. *J Nucl Med* 23:589, 1982.
37. **Hewstone AS, Dawidson GP** : *Yersinia enterocolitica* septicemia with arthritis in a thalassemic child. *Med J Aust*. 1 : 1035-1038, 1972.
38. **Konblich R** : Extramedullary hematopoiesis presenting as intrathoracic tumors; report a case in patient with thalassemia minor. *Cancer* 13:462, 1960.

39. Korovessis PG, Milis ZT : Acetabular protrusion in thalassemia. Clinical Orthopedics and Related Research 1988, 199-204.
40. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA : The ribs in thalassemia. I. The relationship to therapy. Radiology 140:663, 1981.
41. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA : The ribs in thalassemia. II. The pathogenesis of the changes. Radiology 140:673, 1981.
42. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA : Premature fusion of the proximal humeral epiphyses in thalassemia. Am J Roentgenol 140:239, 1983.
43. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA : Calcarial and phalangeal vascular impressions in thalassemia. Am J Roentgenol 143:641, 1984.
44. Lee B, Foerster AL : Clinical Hematology, 9th Edition, 1993.
45. Lewkow LM, Shah I : Sickle cell anemia and epidural extramedullary hematopoiesis. Am J Med 76:748, 1984.
46. Liakakos D, Karpouzas J, Agathopoulos A : Hyperprolinemia and hyperprolinuria in thalassemia. J Pediatr 73:419, 1968.
47. Long JA Jr, Doppman JL, Nienhaus AW : Computed tomographic studies of thoracic extramedullary hematopoiesis. J Comput Assist Tomogr 4:67, 1980.
48. Long JA Jr, Doppman JL, Nienhaus AW, Mills SR : Computed tomographic analysis of beta-thalassemic syndromes with hemochromatosis: Pathologic findings with clinical and laboratory correlations. J Comput Assist Tomogr 4:159, 1980.

49. Mandell GA, Kricun ME : Exaggerated anterior vertebral notching. Radiology 131 : 367, 1979.
50. Marcolongo R, Trotta F, Scaramelli M : Beta thalassemic trait and rheumatoid arthiritis. Lancet 1:1141, 1975.
51. Mitnick JS, Bosniak MA, Megibow AJ, Karpatkin M, Feiner HD, Katin N, VanNatta F, Piomelli S : CT'in B-thalassemia: Iron deposition in the liver, spleen and lymph nodes. Am J Roentgenol 136:1191, 1981.
52. Moon KL Jr, Genant HK, Helms CA, Chafetz NI, Crooks LE, Kaufman L : Musculoskeletal applications of nuclear magnetic resonance. Radiology 147:161, 1983.
53. Nathan and Osby : Hematology of infancy and children 1993.
54. Newton KL, McNeeley SG Jr, Novick M : Extramedullary hematopoiesis presenting as a pelvic mass in a patient with B-thalassemia intermedia. JAMA 250:2178, 1983.
55. Norman A : Musculoskeletal problems in Hemoglobinopathy. The Orthopedic Clinics of Norths America. Jan 1990 21(1) p : 191-198.
56. Orzincolo C, Castaldi G, De-Sanctis V, Scutellari PN, Ciaccio C, Vullo C : Rickets and/or scurvy like bone lesions in beta thalassemia major. Radiol Med Iorino 1990 Dec, 80(6) : 823-829.
57. Orzincolo C, Castaldi G, Scutellari PN, Bariani K, Pinca A: Aseptic necrosis of femoral head complicating thalassemia. Skel Radiol 15:541, 1986.
58. Paik CH, Alavi I, Dunca G, Weiner L : Thalessemia and gouty arthritis. JAMA, 213 : 296, 1970.

59. Parker JA, Jones AG, David MA, et al : Reduced uptake of bonesseeking radiopharmaceuticals related to iron excess. Clin Nucl Med 1:267, 1976.
60. Paulingt Itano HA, Singer SJ, Wells IC : Sickle cell anemia, a molocular disease. Sciene 110:543, 1949.
61. Price F, Bell H : Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis. Successful treatment in a patient with long-standing myelofibrosis. JAMA 253:2876, 1985.
62. Rao VM, Fishman M, Mitchell DG, Steiner RM, Ballas SK, Axy L, Dalinka MK, Gefter W, Kressel HY : Painful sickle cell crisis:Bone marrow patterns observed with MR imaging. Radiology 161:211, 1986.
63. Reimann F, Kuran S : Ursache, Entstehung und Wesen des "Bürstensymptoms" am Schadel bei schweren erkrankungen des Blutes. VI. Untersuchungen über die Veranderungen des Skeletsystems bei schweren Bluterkrankungen. Virchows Arch (Pathol Anat) 358:173, 1973.
64. Rossi F, Pincelli G : Computed tomography diagnosis of spinal cord compression secondary to epidural extramedullary hematopoiesis. Diagn Imaging Clin Med 53:255, 1984.
65. Schlumpf U : Thalassemia minor and aseptic necrosis: A coincidence? Arthritis Rheum 21:280, 1978.
66. Schlumpf U : Arthiritis in thalassemia minor. Arthritis Rheum 27:1076, 1984.
67. Scutellari PN, Bighi S, Franceschini F, Orzincolo C : Skeletal changes in intermediate beta-thalassemia. Clinical and radiological study. Minerva Med. Mar 1982, 73(9), p : 457-466.

68. Scutellari PN, Orzincolo C, Tamarozzi R :  
Xeroradiography  $\beta$ -thalassemia. Skel Radiol 13:39,  
1985.
69. Sella EJ, Goodman AH : Arthropathy secondary to  
transfusion hemochromatosis. J Bone Joint Surg. 55 A  
: 1077, 1973.
70. Shai F, Wallach S, Cohen S, Baker R : Effects of  
chronic calcitonin administration on the bone disease  
of thalassemia. In B Frame et al: (Eds): Clinical  
Aspects of Metabolic Bone Diseases. International  
Congress Series No.270. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
71. Sharpira Y, Glick B : Myopathological findings in  
thalassemia major. Eur. Neurol. 1990. 30(6) P :  
324-327.
72. Spritz RA, Forget BG : The thalassemias: Molecular  
mechanism of human genetic disease. Am J Hum. Genet.  
35:333, 1983.
73. Steinberg MH, Adams JG : Thalassemic  
hemoglobinopathies. Am J Pathol 113:396, 1983.
74. Valdez VA, Jacobstein JG : Decreased bone uptake of  
technetium-99m polyphosphate in thalassemia major. J  
Nucl Med 21:47, 1980.
75. Weatherall DF : The thalassemias. In JB Stanbury, JB  
Wyngaarden, DS Fredrickson (Eds): The Metabolic Basis  
of Inherited Disease: New York Mc Graw-Hill 1978 p  
1508.
76. Weatherall DJ, Clegg JB : The Thalassemia Syndromes.  
Blackwell 1981, Oxford.

77. Whipple GH, Bradford WL : Mediterranean disease-thalassemia (erythroblastic anemias of Cooley). Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. J Pediatr 9:279, 1936.
78. Winchester PH, Cerwin R, Dische R, Canale V : Hemosiderin laden lymph nodes. An unusual roentgenographic manifestation of homozygous thalassemia. Am J Roentgenol 118:222, 1973.