

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR VE TALASEMİ İNTERMEDİA**  
**HASTALARINDAKİ FASİYAL DEĞİŞİKLİKLERİN ÜÇ**  
**BOYUTLU OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Demet TEKELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2020-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR VE TALASEMİ İNTERMEDİA  
HASTALARINDAKİ FASİYAL DEĞİŞİKLİKLERİN ÜÇ  
BOYUTLU OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Demet TEKELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİZ**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2018-3534 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2020-ANTALYA

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

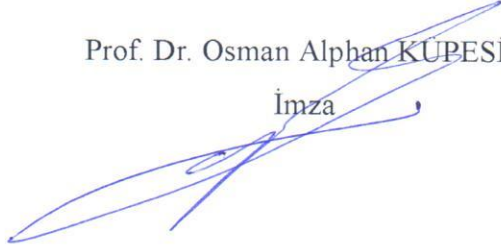
Demet TEKELİ

İmza



Prof. Dr. Osman Alphan KUPESİZ

İmza



**Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;**

Bu alışma j¼rimiz tarafından ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kalıtsal Kan Hastalıkları Programında Y¼ksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 13 Ocak 2020

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Osman Alphan K¼PESİZ  
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Doç. Dr. Umut ¼ZSOY  
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof. Dr. Erdal KURTOğLU  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Narin DERİN**  
**Enstit¼ M¼d¼r¼**

## TEŐEKKÜR

Bu araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında çok önemli katkıları olan, eğitimim süresince bana her aşamada destek sağlayan, kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan akademik danışmanım Sayın Prof. Dr. O. Alphan KÜPESİZ'e,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı ekibine,

Tezimin planlanmasında ve anatomik ölçümlerin yapılmasında teknik destek sağlayan Anatomi Anabilim Dalı hocalarından Doç. Dr. Umut ÖZSOY'a ve yüksek lisans öğrencisi Yılmaz YILDIRIM'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına,

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Dr. Zeynep ÖZTÜRK'e, yüksek lisans hayatım boyunca manevi desteğini hep hissettiğim arkadaşım Günel TALİBOVA'ya,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan ve desteklerini hep arkamda hissettiğim değerli annem, babam, ablam ve sevgili yeğenlerime ve biricik eşim Dr. Onur TEKELİ'ye

en içten teşekkürlerimi sunarım.

**Demet TEKELİ**

## ÖZET

**Amaç:** Talasemi hastalarında inefektif eritropoez ve ekstrasvasküler hemoliz nedeniyle gelişen ağır anemi sonucu ekstrameduller hematopoeze bağlı kraniyofasiyal değişiklikler ortaya çıkar. Literatürde talasemilerdeki yüz değişikliklerinin gösterildiği birçok çalışma mevcut olup bunların çoğunda iki boyutlu radyolojik veya tomografik cihazlar kullanılmıştır. Bu çalışmada *Artec Eva 3D* cihazını kullanarak talasemi majör (TM) ve intermedia (Tİ) hastalarının yüzlerindeki değişikliklerinin üç boyutlu gösterilmesi ve bu değişikliklerin kan transfüzyonu, transfüzyon başlama zamanı, tedavi uyumu ve süresi gibi faktörlerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu çalışmaya 60 olgu (20 TM, 20 Tİ ve 20 kontrol) dahil edildi. Olguların tanımlayıcı özelliklerine ve laboratuvar bulgularına bakıldı. Kraniyofasiyal (alan, hacim, lineer ve geodesik) ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 60 olgunun cinsiyet dağılımı, tüm gruplarda eşit sayıda olup grupların yaş ortalamaları arasında farklılık yoktu. Asimetri (RMS değeri) 18 yaşından küçük Tİ grubunda TM grubuna göre daha düşük bulundu. TM grubunda ağız alan ölçümü Tİ grubuna göre daha düşük hesaplandı. 18 yaşından büyük Tİ grubunun burun hacim ölçümü TM ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Tİ grubunun alın lineer ölçümü TM ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Tİ grubunun burun kökü geodesik ölçümü kontrole göre düşük bulundu. 18 yaşından büyük TM grubunda transfüzyon sayısı ve lineer burun kökü ölçümü arasında pozitif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma, talasemi hastalarında üç boyutlu kraniyofasiyal ölçümlerinin yapıldığı ilk araştırmadır. Erken tanı ve düzenli transfüzyon tedavisinin talasemi hastalarında görülen kraniyofasiyal değişiklikleri azalttığı sonucuna varıldı. Kraniyofasiyal değişiklikleri göstermek için üç boyutlu ölçümler iki boyutlu ölçümlere göre daha detaylı sonuçlar verebilir. Talasemi hastalarında kraniyofasiyal değişiklikleri göstermede üç boyutlu ölçümlerin kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** talasemi, kraniyofasiyal değişiklikler, artec eva 3D

## ABSTRACT

**Objective:** Patients with thalassemia develop severe anemia due to ineffective erythropoiesis and extravascular hemolysis, results in craniofacial changes by extramedullary hematopoiesis. There are many studies in the literature showing facial changes in thalassemia, and most of them have been using two-dimensional radiological devices. In this study, showing the three dimensional changes of the facial changes of thalassemia major (TM) and intermedia (TI) patients by using Artec EVA 3D device and the relation of these changes with factors such as blood transfusion, transfusion initiation time, treatment compliance and duration was aimed.

**Method:** Sixty patients (20 TM, 20 TI and 20 controls) were included in this study. Descriptive characteristics and laboratory findings were evaluated. Craniofacial (area, volume, linear and geodesic) measurements were performed.

**Results:** Sixty cases included in the study were equal about gender distribution in all groups and there was no difference between the mean age of the groups. The root mean square (RMS value) less than 18 years was lower in the TI group than in the TM. Mouth area measurement was lower in TM group than TI. The nasal volume measurements of TI group older than 18 years were lower than TM and control. Forehead linear measurements of TI group were lower than TM and control. The nasal root geodesic measurement of the TI group was lower than the control. A positive correlation was found between the number of transfusions and the linear nasal root measurement in the TM group older than 18 years.

**Conclusion:** This is the first study that performed three-dimensional craniofacial measurements in thalassemia patients. It was concluded that early diagnosis and regular transfusion therapy reduced the craniofacial changes seen in thalassemia patients. Three-dimensional measurements can give more detailed results than two-dimensional measurements to show craniofacial changes. Further studies using three-dimensional measurements to demonstrate craniofacial changes in thalassemia patients are needed.

**Key words:** thalassemia, craniofacial changes. artec eva 3D

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Hemoglobin Yapısı	3
2.2. Talasemi Tanımı	4
2.2.1. Talasemi Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Talasemi Patofizyolojisi	5
2.2.3. Talasemi Genetiği	6
2.2.4. Talasemi Sınıflandırılması	8
2.3. Alfa Talasemi	8
2.4. Beta Talasemi	9
2.4.1. Beta Talasemi Minör	10
2.4.2. Beta Talasemi İntermedia	10
2.4.3. Beta Talasemi Majör	13
2.4.4. Beta Talasemide Demir Birikimi	15
2.5. Eritropoez	17
2.5.1. İnefektif Eritropoez	18
2.5.2. Talasemide İnefektif Eritropoeze Bağlı İskelet Değişiklikleri	19
2.6. Yüzde Oluşan Anatomik Değişikliklerin Ölçülmesi	20
2.6.1. Artec Eva 3D Scanner	21
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	23
3.1. Olgular	23



3.1.1. Talasemi İntermedia	23
3.1.2. Talasemi Majör	23
3.1.3. Kontrol Grubu	24
3.2. Dışlama Kriterleri	24
3.3. Olguların Değerlendirilmesi	24
3.3.1. Asimetri Hesaplama	24
3.3.2. Alan Hesaplama	25
3.3.3. Hacim Hesaplama	26
3.3.4. Lineer Ölçüm	27
3.3.5. Geodesik Ölçüm	27
3.4. İstatistiksel Analiz	28
<b>4. BULGULAR</b>	29
4.1. Tüm Olguların Anatomik Ölçümleri	34
4.1.1. 18 Yaşından Küçük TM, Tİ ve Kontrol Grubu Olgularının Ölçümleri	39
4.1.2. 18 Yaşından Büyük TM, Tİ ve Kontrol Grubu Olgularının Ölçümleri	41
4.2. Korelasyonlar	44
<b>5. TARTIŞMA</b>	45
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	55
<b>KAYNAKLAR</b>	57
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	67

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Yaş'a göre hemoglobin yüzdeleri	13
<b>Tablo 2.2.</b> Hem TDT hem de NTDT'de aşırı demir yüküne bağlı komplikasyonların dağılımı	17
<b>Tablo 4.1.</b> Olguların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	30
<b>Tablo 4.2.</b> 18 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük grupların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	31
<b>Tablo 4.3.</b> Olguların gruplara göre laboratuvar bulguları	32
<b>Tablo 4.4.</b> 18 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük olguların laboratuvar bulguları	33
<b>Tablo 4.5.</b> Olguların gruplara göre anatomik ölçümleri	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Hemoglobin yapısı	3
<b>Şekil 2.2.</b> Talasemi mutasyonlarının ülkelere göre dağılımı	5
<b>Şekil 2.3.</b> Globin ekspresyonundaki normal gelişim evreleri	6
<b>Şekil 2.4.</b> Talasemide inefektif eritropoez ve hemoliz mekanizması	7
<b>Şekil 2.5.</b> Talasemi klinik sınıflandırması ve genotip-fenotip korelasyonu	9
<b>Şekil 2.6.</b> Talasemi intermedia hastalarında klinik komplikasyonlar	12
<b>Şekil 2.7.</b> TM hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar	16
<b>Şekil 2.8.</b> TM ve Tİ hastalarının klinik komplikasyonları arasındaki farklılıklar	16
<b>Şekil 2.9.</b> Talasemide “hair-on-end” görünüm	20
<b>Şekil 3.1.</b> Yüz asimetrisinin ve yoğunluğunun ölçümü A: Asimetri ölçümü B: Yoğunluk ölçümü	25
<b>Şekil 3.2.</b> Alanı ölçülmek üzere kesilip çıkarılan bölümler A: Alın bölgesinin alan ölçümü, B: Burun bölgesinin alan ölçümü C: Sol zigomatik kemiğin alan ölçümü D: Sağ zigomatik kemiğin alan ölçümü E: Ağız bölgesinin alan ölçümü	26
<b>Şekil 3.3.</b> Hacmi ölçülmek üzere kesilip çıkarılan bölümler. A: Alın bölgesinin hacim ölçümü, B: Burun bölgesinin hacim ölçümü, C: Sol zigomatik kemiğin hacim ölçümü, D: Sağ zigomatik kemiğin alan ölçümü E: Ağız bölgesinin hacim ölçümü	27
<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) sağ zigomatik hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	36

<b>Şekil 4.2.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) alın lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	36
<b>Şekil 4.3.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun ucu lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	37
<b>Şekil 4.4.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) alın geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	37
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun kökü geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	38
<b>Şekil 4.6.</b> Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun ucu geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	38
<b>Şekil 4.7.</b> 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının sol zigomatik hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	40
<b>Şekil 4.8.</b> 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının alın lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	40
<b>Şekil 4.9.</b> 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının alın geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	41
<b>Şekil 4.10.</b> 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun alan ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	42
<b>Şekil 4.11.</b> 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	43
<b>Şekil 4.12.</b> 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun ucu geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	43
<b>Şekil 4.13.</b> 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun kökü geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi	44

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\delta</math></b>	: Delta
<b><math>\varepsilon</math></b>	: Epsilon
<b><math>\gamma</math></b>	: Gama
<b>3B</b>	: Üç Boyutlu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>EMH</b>	: Ekstramedüller Hematopoez
<b>Fe</b>	: Demir
<b>fL</b>	: Femtolitre
<b>g</b>	: Gram
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbF</b>	: Fetal Hemoglobin
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>m</b>	: Metre

<b>MCH</b>	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin
<b>MCHC</b>	: Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mm<sup>2</sup></b>	: Milimetre Kare
<b>mm<sup>3</sup></b>	: Milimetre Küp
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>NTDT</b>	: Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi
<b>PHT</b>	: Pulmoner Hipertansiyon
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>RMS</b>	: Karekök ortalaması
<b>TD</b>	: Transfüzyona Bağımlı Talasemi
<b>TI</b>	: Talasemi İntermedia
<b>TM</b>	: Talasemi Majör

## 1. GİRİŞ

Normal erişkin hemoglobini iki alfa iki beta globin zinciri taşıyan tetramer yapıda bir proteindir. Hemoglobinin bir veya daha fazla globin zincirinin bozulmuş sentezinin neden olduğu otozomal resesif gen bozukluğuna talasemi adı verilir. Beta-talasemi dünya genelindeki en yaygın genetik bozukluktur (Garewal ve ark., 2007). Beta talasemi, Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu'da, Orta Asya'da, Hindistan'da, Güney Çin'de ve Uzak Doğu'da ve Afrika'nın kuzey kıyılarında ve Güney Amerika'daki ülkelerde yaygın görülmektedir (Galanello ve Origa, 2010). Beta globin zincirinin azalmış ( $\beta^+$ ) veya hiç olmadığı durumlara ( $\beta^0$ ) göre beta talasemi klinik olarak üçe ayrılır: Talasemi minör, talasemi intermedia ve talasemi majör. Talasemi minör (Talasemi taşıyıcısı) bireyler tek bir hatalı  $\beta$  globin genine sahip olup nadir görülen dominant formlar haricinde semptomsuz yaşam sürdürürler. Periferik kan yaymasında hipokrom, mikrositik eritrositler, target hücreleri, anizositoz ve bazofilik noktalanma görülür. Talasemi intermedia hastaları talasemi major hastaları kadar ağır olmayan, ancak çok da hafif bir seyir göstermeyen hastalardır. Talasemi intermedia hastalarında enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında Hb'leri 7-10 g/dL düzeyindedir (Karimi ve ark., 2014). İlerleyen yaşla kemik iliği genişlemesine bağlı kemik değişiklikleri görülür. Artmış demir emilimi sonucu demir birikim bulguları görülebilir. Talasemi majör hastalarında klinik bulgular genellikle 6 ay-2 yaş arasında ortaya çıkar. Hasta soluktur, büyüme geriliği ve karında şişlik mevcuttur.

Olgularda inefektif eritropoez ve ekstravasküler hemoliz nedeniyle eritrositlerin ömrünün kısalması sonucunda ağır anemi tablosu ortaya çıkar. Ağır anemi ile birlikte eritrosit transfüzyonu ihtiyacı oluşur. Transfüzyon ile vücutta biriken demir birikimi gerçekleşir. Bu demir farklı organlara hasar vermeye başlar ve demir birikimini önlemek için demir şelatörleri kullanılır (Thein, 2005b). Düzenli transfüzyon yapılmayan olgularda klinik özellikler belirginleşir. Büyümede gerilik, sarılık, solukluk, kas güçsüzlüğü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, ekstremitelerde hematopoeze bağlı kitle oluşumları ve kemik değişiklikleri ortaya çıkar (Karagiorga-Lagana ve ark., 1987). İskelet değişiklikleri kraniyum, uzun kemikler ve ellerde oluşur. Kraniyumda diploik mesafenin genişlemesi ve subperiostal kemik gelişimi nedeniyle radyolojik incelemede

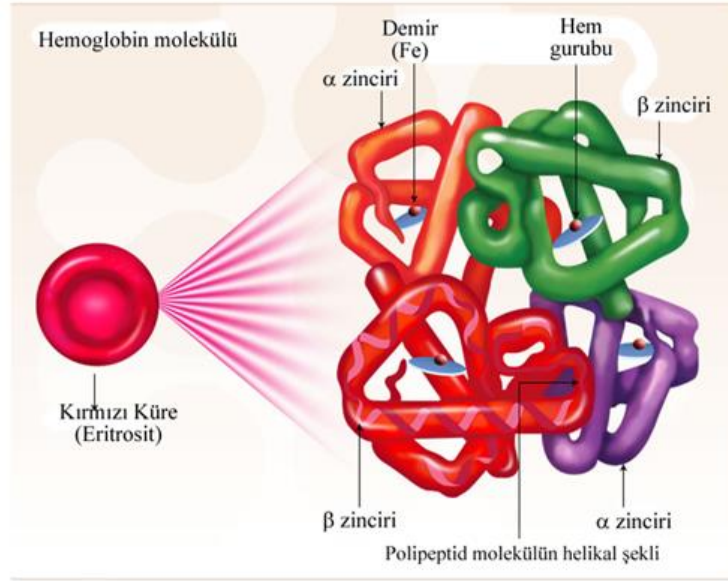
fırçamsı görünümüne neden olur. Kortikal incelme ve yoğunluk azalması el ve ayaklarda da görülür. Hastalarda tipik kraniofasial görünüm (frontal öne çıkıklık, elmacık kemiklerinde belirginleşme, deride kahverengi pigmentasyon, burun kökünde basıklık, mongoloid göz görünümü, maksiller hipertrofiye bağlı üst dişlerde düzensizlik) dikkati çeker (Bouguila ve ark., 2015). Talasemi hasalarındaki yüzdeki değişikliklerin çoğu inefektif eritropoez ile bağlantılı kemik değişikliklerine bağlıdır (Logothetis ve ark., 1971). Hemoglobin düzeyini 10 g/dL'nin üzerinde tutacak şekilde transfüzyon yapılmasının iskelet değişikliklerini önlediği bildirilmiştir (Park ve ark., 2012). Talasemi hastalarında özellikle kafatasında ve maksiller de görülen iskelet deformiteleri kemik iliğinin fazla çalışmasına bağlı olarak medüller boşlukların genişlemesi sonucu gerçekleşir. Talasemi hastalarındaki kemik değişiklikleri ve kraniofasial değişiklikler birçok çalışmada gösterilmiştir (Alia T. Thajeel, 2013; Zhao ve ark., 2017). Bir çalışmada talasemi majör hastalarının önden ve yan profilden SONY Cyber-shot DSC-S650 dijital sabit kamera ile fotoğrafları çekilmiştir ve yüzdeki her bölgeye sayısal değer verilerek istatistiksel testler yapılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar güncel tedavilere rağmen hastalarda hala yüz değişikliklerinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Transfüzyon düzeni, ortalama pretransfüzyon hemoglobin ve ferritin değerleri gibi klinik bulgularla kraniofasial değişiklikler arasında bir ilişki gösterilememiştir (Toman ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise beta talasemi majör hastaları ile bu hastaların maksillar-mandibular iskelet yapılarına benzerlik gösteren sağlıklı bireylerle karşılaştırma yapılmış ve talasemi hastalarının yumuşak doku ve ağız kemik yapılarında anlamlı farklılıklar gözlemişlerdir. Bu çalışmadaki araştırmacılar üç boyutlu ölçümlerin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Amini ve ark., 2013). Ölçümler genellikle iki boyutlu veya radyasyon içerikli cihazlar ile yapılmıştır. Hastalık grubu olarak da genellikle talasemi majör ve sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Talasemi intermedia hastalarının dahil edildiği çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmada *Artec Eva 3D* cihazını kullanarak talasemi majör ve intermedia hastalarının yüzlerindeki değişikliklerinin üç boyutlu gösterilmesi ve bu değişikliklerin kan transfüzyonu, transfüzyon başlama zamanı, tedavi uyumu ve süresi gibi faktörlerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemoglobin Yapısı

Hemoglobin (Hb) kırmızı kan hücrelerindeki baskın proteindir. Hemoglobin akciğerler ve dokular arasındaki oksijen, karbondioksit ve protonların taşınmasından sorumlu olan bir metalloproteindir. Hemoglobin 4 hem ve 4 globin zincirinden oluşur. Hem yapısında dört adet pirol halkası ve bir demir (Fe) atomu bulunur. Globin zincirleri protein yapısındadır. Hemoglobinler tetramer yapısında olup 2 adet “ $\alpha$  benzeri” ve 2 adet “ $\beta$ -benzeri” globin polipeptidi içerir (Şekil 2.1) (Smith ve ark., 2018). Farklı hemoglobinlerde iki  $\beta$ -benzeri globin ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  veya  $\beta$ ) ve iki  $\alpha$ -benzeri globinin ( $\zeta$  veya  $\alpha$ ) birleşmesi ile bir hemoglobin tetrameri meydana gelir. Bu tetramerler embriyonik hemoglobinleri; Hb Portland 1 ( $\zeta_2 \gamma_2$ ), Hb Gower 1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Hb Gower 2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) ve fetal hemoglobin (HbF) ( $\alpha_2 \gamma_2$ ) ve yetişkin hemoglobinleri; HbA ( $\alpha_2 \beta_2$ ) ve HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2 \delta_2$ ) içerir (Annie Nguyen, 2012).



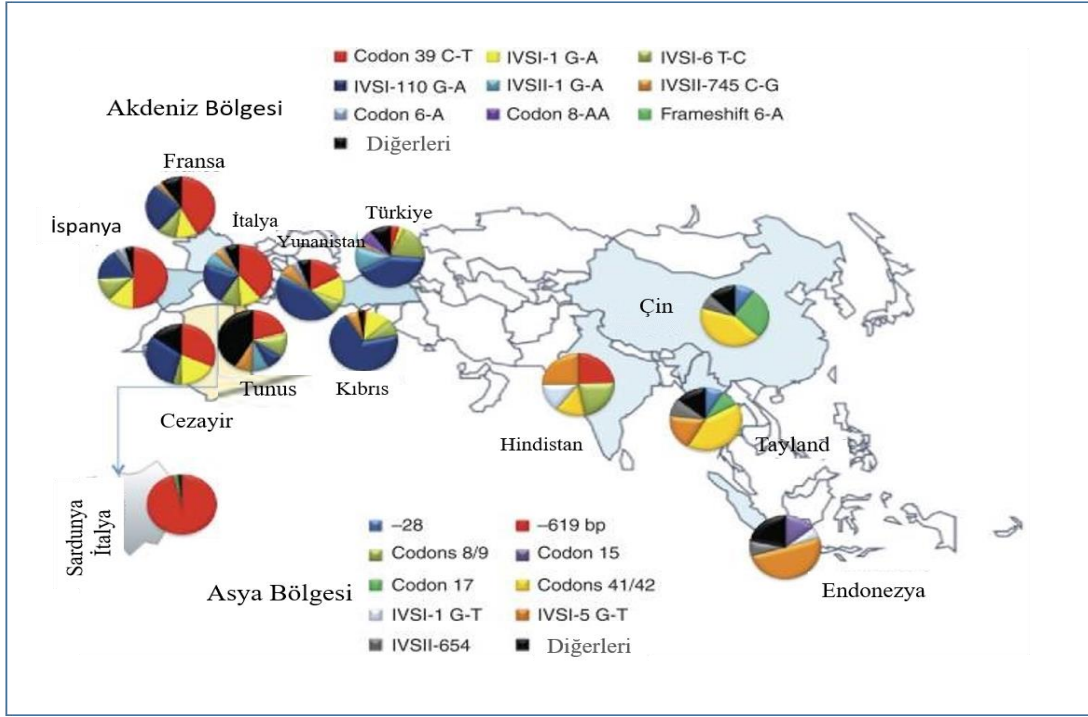
Şekil 2.1. Hemoglobin yapısı ([www.themedicalbiochemistrypage.org/hemoglobin-myoglobin.php](http://www.themedicalbiochemistrypage.org/hemoglobin-myoglobin.php), Erişim tarihi:15.10.2019).

## **2.2. Talasemi Tanımı**

Talasemi Hb molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması ya da az miktarda yapılması ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklar grubudur (Thein, 2005a). Talasemi ilk kez 1925 yılında Thomas Benton Cooley ve Pearl Lee isimli doktorlar tarafından tanımlanmıştır. Bu nedenle hastalığa Cooley Anemisi de denilmektedir. Hastalığı tanımlarken talasemi adı kullanılır. Bunu sebebi ise; Yunanca da 'thalas=deniz' ve 'emia=kan' talasemi 'deniz kenarında görülen anemi' anlamına gelmektedir.

### **2.2.1. Talasemi Epidemiyolojisi**

Talasemi; Akdeniz havzasında, Orta Doğu'da, Afrika'nın tropik ve subtropik bölgelerinde, Asya kıtasının alt bölgelerinde ve Güneydoğu Asya'da özellikle yüksek oranda görülür (Rachmilewitz ve Giardina, 2011). Bu bölgelere Talasemi Kuşağı adı verilmektedir. Kuzey Afrika, Ortadoğu, Hindistan, Güneydoğu Asya, Çin gibi sıtmanın sık olduğu ülkelerde yüksek oranlarda gözlenmektedir. En yüksek talasemi sıklığı Maldivler (%18), Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya'da (%3-5) bildirilmektedir (Abbasinazari ve ark., 2014). Hemoglobinin bozukluklarının tropikal ülkelerin birçoğunda yaygın görülmesinin en önemli nedeni heterozigotların malyaryadan korunması nedeniyle oluşan bir doğal seleksiyon olduğu düşünülmektedir. Talasemi hastalığının dünya genelinde mutasyon çeşitliliği ve sıklığı Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Ülkemizde yaklaşık 80 yıllık bir talasemi geçmişi vardır. Türkiye'de  $\beta$ -talasemi majörlü ilk hasta 1941'de bildirilmiştir (Aksoy, 1991). 1958'de ilk klinik ve hematolojik çalışmalar Aksoy ve ark. tarafından yapılmıştır. 1971'de Cavdar ve Arcasoy,  $\beta$ -talasemi genel görülme sıklığının %2,1 olduğunu bildirmiştir (Cavdar ve Arcasoy, 1971). 1983 yılında, hemoglobinopatileri tanımlamak için ilk prenatal tanı prosedürleri, Beksac ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır (Beksac ve ark., 2011).



Şekil 2.2. Talasemi mutasyonlarının ülkelere göre dağılımı (Cao ve Kan, 2013).

### 2.2.2. Talasemi Patofizyolojisi

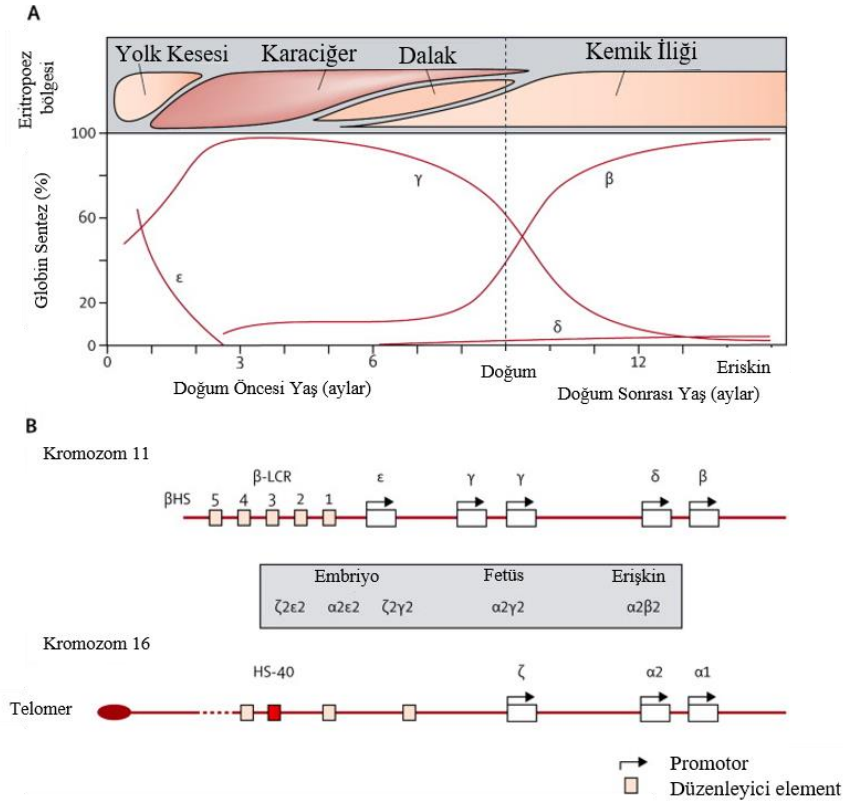
Talasemi  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olarak tanımlanan Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı veya yokluğu alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı veya yokluğu beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa buna  $\beta^0$ , beta zincir yapımı az yapılıyorsa buna  $\beta^+$ , kısmen yapılıyorsa  $\beta^{++}$  talasemi adı verilmektedir (Rund ve Rachmilewitz, 2001). Talasemilerin neredeyse tüm patofizyolojik özellikleri, globin-zincir sentezinde oluşan dengesizlik ile ilişkilidir. Bu olay, talasemileri diğer tüm genetik ve edinilmiş hemoglobinopatilerden temel olarak farklı kılar ve büyük ölçüde, homozigot ve bileşik heterozigot durumlardaki hastalığın ağır seyrini açıklar.

Beta talasemi patofizyolojisinin üç ana bileşeni vardır: Birincisi ve en önemlisi; eritrosit öncüllerinin değişik oranda intramedüller yıkımı ile birlikte oluşan inefektif eritropoezdir. İkincisi; alfa zincir inklüzyonları içeren olgun eritrositlerin yıkımından kaynaklanan hemolizdir. Üçüncüsü; Hemoglobın sentezinde genel azalmadan kaynaklanan hipokrom ve mikrositik eritrositlerdir (Kohgo ve ark., 2008).

### 2.2.3. Talasemi Genetiği

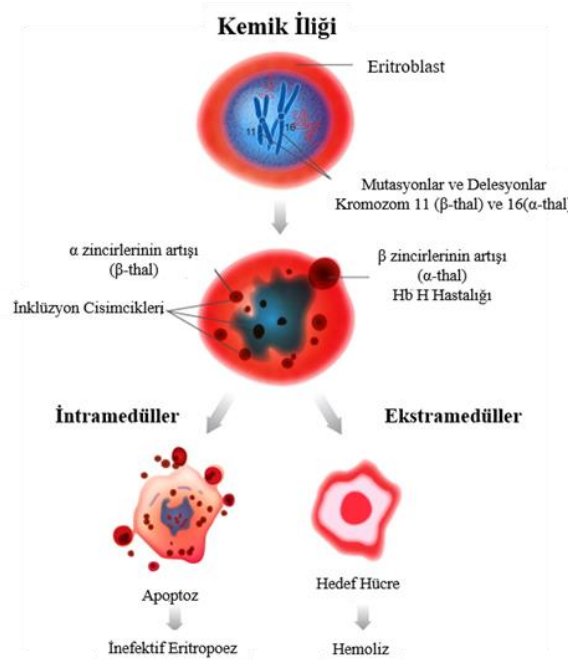
Hemoglobin sentezi, 16. kromozom ( $\alpha$ -benzeri globinler) ve 11. kromozom ( $\beta$ -benzeri globinler) üzerinde bulunan gen kümeleri tarafından kontrol edilir.  $\alpha$  gen ürünü, yetişkin Hb'in ana formu olan HbA'yı ( $\alpha_2\beta_2$ ) oluşturmak için  $\beta$  gen ürünü ile birleşir. Fetal yaşam sırasında, 11. kromozom üzerinde de bulunan iki  $\gamma$  gen,  $\alpha$ -globin genleri ile birleşerek HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) oluşturur. HbF'den HbA'ya kademeli bir geçiş, doğumdan önce başlar ve büyük ölçüde 6 aylık bir sürede tamamlanır (Zivot ve ark., 2018). Fetal Hb (HbF) altı aylık olana kadar primer Hb olup, iki alfa zincirinden ve iki gama zincirinden oluşur (Şekil 2.3).

Homozigot  $\beta$ -talasemi (Cooley anemi), sağlıklı yetişkin hemoglobininde bulunan  $\beta$ -globin zincirinin azalması ( $\beta^+$ ) veya hiç üretilmemesi ( $\beta^0$ ) ile karakterize bir ağır kalıtsal hastalıktır.



**Şekil 2.3.** Globin ekspresyonundaki normal gelişim evreleri: (A) Farklı gelişim evrelerinde hematopoez bölgeleri ve çeşitli gebelik yaşlarında embriyonik, fetal ve yetişkin globin zincirlerinin ekspresyon seviyeleri gösterilmiştir. (B)  $\alpha$  benzeri ve  $\beta$  benzeri globin gen kümelerinin yapısı, her gelişim aşamasında üretilen Hb tipleri ile birlikte gösterilmiştir (Higgs ve ark., 2012).

İnsanlarda ağır otozomal resesif monogenik bozuklukların en sık görülen grubu olan hemoglobinopatiler, globin genlerinde veya bunların yakınındaki mutasyonlardan kaynaklanır (Traeger-Synodinos, 2013). Moleküler seviyede, Hb sentezi 16. kromozom ( $\alpha$ -benzeri globin genlerini kodlayan) ve 11. kromozom ( $\beta$ -benzeri globin genlerini kodlayan) üzerinde bulunan 2 gen kümelenmesi ile kontrol edilir. Bu genlerden herhangi birinin az ya da hiç üretilmemesi durumunda Şekil 2.4'de gösterilen hemoliz ve inefektif eritropoez oluşur. Her kümede bu genler, farklı hemoglobin türlerini üretmek için gelişim sırasında kromozom boyunca düzenlenir (Mettananda ve ark., 2015). Normal bireylerde her kromozomda iki alfa globin geni ( $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ ) olmak üzere toplam dört gen ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) bulunmaktadır. Normal alfa genleri ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ), bir genin eksikliği ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ), iki alfa geni eksikliği ( $-\alpha/-\alpha$ ,  $--/\alpha\alpha$ ), üç alfa geninin eksikliği (Hb H hastalığı ( $-\alpha/--$ )) ve dört alfa geninin eksikliği (Hidrops fetalis ( $--/--$ )) olarak ifade edilmektedir. Alfa talaseminin iki tipi bulunmaktadır. Bunlardan  $\alpha$ -globin zincirinin yokluğu ile karakterize edilen  $\alpha^0$  - talasemi, diğeri ise hematolojik bulguları tam belirgin olmayan  $\alpha^+$  -talasemidir (Curuk, 2007).



**Şekil 2.4.** Talasemide inefektif eritropoez ve hemoliz mekanizması (Rachmilewitz ve Giardina, 2011).

$\beta$ -Globin geni, her kromozomda bir alleli olan 11. kromozom üzerinde bulunur. Belirlenen  $\beta$ -globin geninin birçok farklı mutasyon türü vardır ve 300'den fazla

mutasyon olduğu bildirilmiştir (Li, 2017).  $\beta$ -globin gen kümesindeki farklı mutasyonlar, şiddetli anemiye yol açan iki alfa ve iki beta-globin zincirinden ( $\alpha_2\beta_2$ ) oluşan, yetişkin hemoglobinin azalması veya olmaması ile sonuçlanmaktadır. Bu bozukluk, azalmış HbA üretimi ( $\beta^+$  talasemi) veya  $\beta$ -globin sentezinin tamamen yokluğuyla karakterizedir ( $\beta^0$  talasemi). İnsanlarda,  $\alpha$  ve  $\beta$ -globin proteinindeki dengesizlik derecesi, beta talaseminin klinik şiddetiyle doğrudan bağlantılıdır (Arumugam ve Malik, 2010).

#### **2.2.4. Talasemi Sınıflandırılması**

Tüm talasemi sendromlarının ortak özelliği  $\alpha$  veya  $\beta$  globin zincirinin dengesiz üretiminden kaynaklanmaktadır (Wong ve ark., 2016). Bu sebeple talasemi hastalığını iki sınıfa ayırabiliriz.

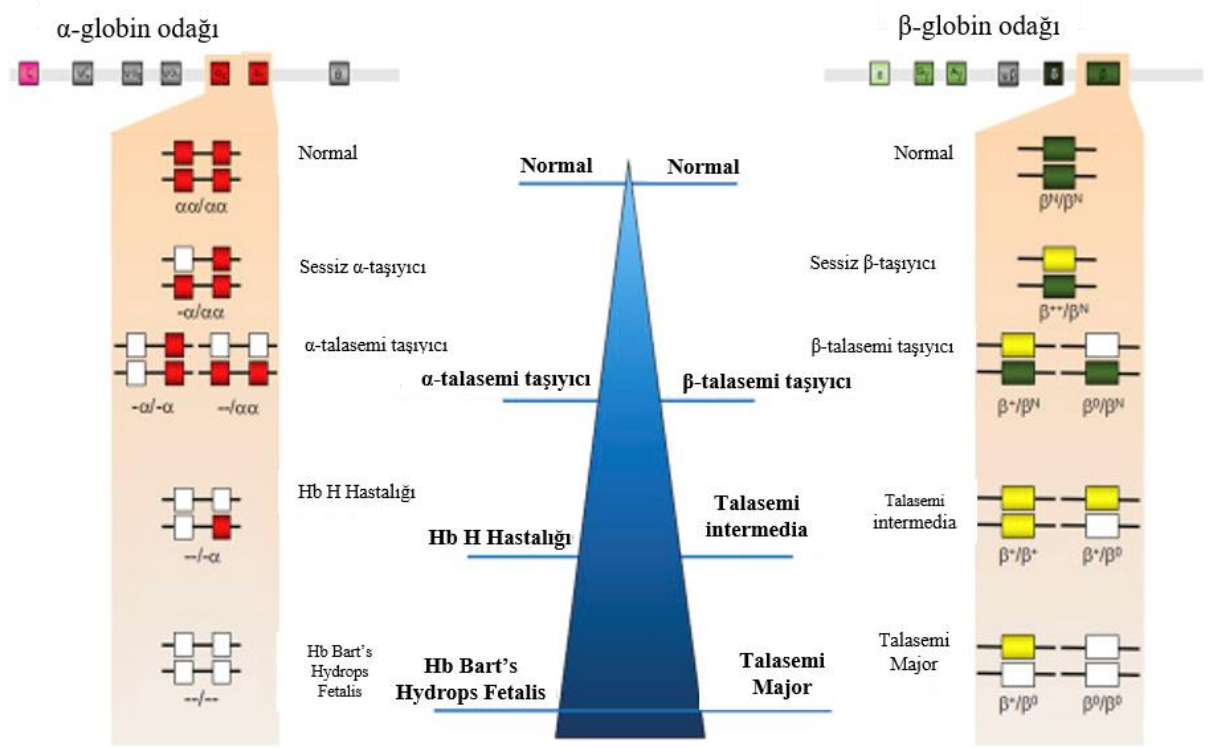
1. Alfa ( $\alpha$ ) Talasemi
2. Beta ( $\beta$ ) Talasemi

#### **2.3. Alfa Talasemi**

Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan hemoglobinopati tipidir. Alfa talasemi, mikrositik hipokromik anemi ile karakterize otozomal resesif bir bozukluk ve neredeyse asemptomatik olan ve ölümcül hemolitik anemiye kadar değişen klinik bir fenotiptir (Harteveld ve Higgs, 2010). Dünya nüfusunun %4,8'ini etkileyen, Akdeniz bölgesi ve Güneydoğu Asya'daki en yaygın tek gen bozukluğudur (Leung ve ark., 2008). Alfa talasemi özellikle Çin ve Güneydoğu Asya'da yaygındır; bölge nüfusunun %40'ına kadar taşıyıcıdır (Vichinsky, 2009).  $\alpha$  talasemisi olan birçok kişinin klinik fenotipleri çok hafiftir ve rutin tam kan sayımı incelendiğinde yaşam boyunca fark edilmeyebilir. Hemoglobin H hastalığı olan hastalar değişken bir fenotipe sahiptir (Shang ve Xu, 2017). Normal bireyler dört fonksiyonel  $\alpha$ -globin genine sahiptir ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Alfa talasemide,  $\alpha$ -globin zincirinin eksikliğinde oluşabilecek klinik formlar ve beta talasemide,  $\beta$ -globin zincirinin eksikliğinde oluşabilecek klinik formlar Şekil 2.5'de gösterilmiştir. Alfa globin genlerinin üretim durumuna göre alfa talasemiyi gruplara ayırabiliriz.

1. Sessiz Taşıyıcı ( $\alpha\alpha/\alpha-$ )
2. Alfa Talasemi Taşıyıcı ( $-\alpha/-\alpha$ ) veya ( $--/\alpha\alpha$ )
3. Hb H Hastalığı ( $-\alpha/--$ )

#### 4. Hidrops Fetalis (--/--)



Şekil 2.5. Talasemi klinik sınıflandırması ve genotip-fenotip korelasyonu (Shang ve Xu, 2017).

#### 2.4. Beta Talasemi

Beta talasemi, dünya çapında en yaygın otozomal resesif hastalıklardan biridir. Akdeniz, Orta Doğu, Orta Asya, Hint Yarımadası ve Uzak Doğu'daki popülasyonlarda çok sık görülür. Afrika kökenli nüfuslarda nispeten yaygındır. En yüksek vakalar Kıbrıs (%14), Sardunya (%12) ve Güney Doğu Asya'da rapor edilmektedir (Cao ve Galanello, 2010). Hb yapısında bulunan zincir genlerinden biri olan Beta talasemi;  $\beta$ -globin genindeki otozomal mutasyonlardan kaynaklanmakta olup,  $\beta$ -globin zincir sentezinin azalması veya yokluğu ile meydana gelmektedir (Sumera ve ark., 2015). Moleküler düzeyde,  $\beta$ -talasemi mutasyonları oldukça heterojendir ve literatürde 300'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bugüne kadar Türkiye'de en sık görülen 6 mutasyon çeşidi; IVS I-110 G> A, IVS I.6 T> C, Codon 8 -AA, IVS I.1 G> A, IVS II.1 G> A, IVS II.745 C> G olarak bildirilmiştir (Fettah ve ark., 2013).  $\beta$  talaseminin altında yatan başlıca patofizyolojik belirleyici faktör,  $\alpha/\beta$ -globin zincir sentezindeki dengesizliktir;  $\alpha$ -

globinlerin fazlalığı, kırmızı hücre öncülerinde zarara neden olur ve kemik iliğinde erken tahribata yol açar. Bu inefektif eritropoez, periferde hemoliz ile birleşir ve Hb sentezinde genel bir azalma (azalmış  $\beta$  zincir üretimine bağlı olarak),  $\beta$  talasemide görülen belirgin anemiye yol açar (Thein, 2005b).  $\beta$  talaseminin klinik belirtilerini ve şiddetini üçe ayırabiliriz. Bunlar; kan transfüzyonuna çok sık ihtiyaç duyan talasemi majör, klinik şiddeti daha hafif seyreden talasemi intermedia ve en hafif form olan talasemi minör'dür.

#### **2.4.1. Beta Talasemi Minör**

Beta talasemi minör taşıyıcıları genellikle klinik olarak asemptomatiktir, ancak çoğu zaman hafif bir anemi şeklinde seyreder. Her iki ebeveyn de taşıyıcı olduğu zaman, her hamilelikte homozigot talasemi olan çocuk sahibi olma riski %25'dir (Galanello ve Origa, 2010). Tek bir  $\beta^+$  veya  $\beta^0$  alleli alan bireyler genellikle  $\beta$ -talasemi minördür.  $\beta$  talasemi taşıyıcılarının genellikle HbA seviyeleri yükseltilmiş ve sadece hafif bir hipokrom anemisi vardır. Bu tür hastalar özel bir tedaviye ihtiyaç duymazlar, ancak gereksiz demir takviyelerinden kaçınılmalıdırlar (Higgs ve ark., 2012).

#### **2.4.2. Beta Talasemi İntermedia**

Beta talasemi intermedia, klinik fenotipi talasemi majörden daha hafif olan hastalara uygulanan klinik bir tanıdır (Camaschella ve Cappellini, 1995). Talasemi intermedia (Tİ) ya da transfüzyona bağlı olmayan talasemi (NTDT), belirli klinik ortamlarda ve genellikle tanımlanmış dönemler için zaman zaman veya sık transfüzyon gerektirebilecek olmasına rağmen, yaşam boyu düzenli transfüzyon gerektirmeyen hastalar grubu olarak kabul edilir (Asadov ve ark., 2018). Talasemi intermedia geniş bir klinik spektrum içerir. Hafif derecede etkilenen hastalar yetişkin yaşama kadar tamamen asemptomatiktir, sadece hafif anemi yaşar ve Hb seviyelerini 7 ile 10 g/dL arasında tutar. Bu hastalar, sadece belirli zamanlarda kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Daha ağır Tİ olan hastalar genellikle 2-6 yaşları arasında tanı alırlar ve düzenli transfüzyon tedavisi olmadan ayakta kalabilmelerine rağmen, büyüme ve gelişmeleri geri kalabilir. Talasemi intermedianın klinik spektrumu, hastaların ihtiyaç duyduğu tedaviye göre değişkenlik göstermektedir. Talaseminin klinik belirtileri, iki tip polipeptit zincirinden (alfa veya beta) birindeki eksiklikten kaynaklanır. Hemoglobinin düzgün



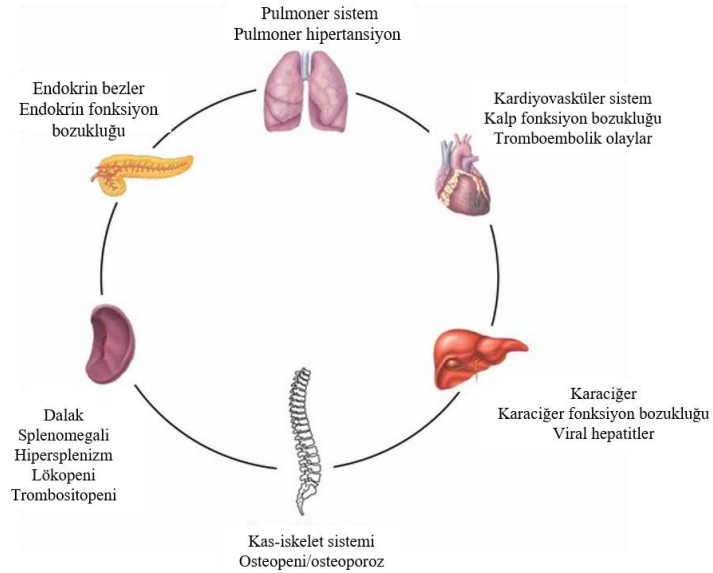
çalışması için, alfa zincirlerinin sayısı kesin olarak beta zincirlerinin sayısıyla eşleşmelidir. Hem TM hem de Tİ hastalarında anemi beta-globin protein üretiminin kısmi baskılanmasına yol açan kusurlu gen fonksiyonundan kaynaklanır. Ağırılık derecesi hastadan hastaya değişir ve klinik, hastalığın şiddetini belirler. Talasemi intermedia hastalarının çoğu, beta-talasemi için homozigotlar veya bileşik heterozigotlardır, yani her iki beta-globin lokusu etkilenir (A. Taher ve ark., 2006). Hastaların tam kan sayımında genellikle mikrositer-hipokromik anemi düşük MCV (ortalama eritrosit hacmi), düşük MCH (ortalama korpusküler hemoglobini) konsantrasyonu ve periferik yaymalarında hafif-şiddetli mikrositoz ve hipokromi, anizopoikilositoz, polikromazi, hedef hücre, bazofilik noktlanma ve çekirdekli eritrosit görülür. Hb elektroforezinde HbA %80'e kadar yüksek görülebilir, HbA<sub>2</sub> normal veya %7'ye kadar yükselmiştir, HbF %10'un üzerindedir. Serum demir, serum ferritin ve transferrin saturasyonu artabilir. Talasemi intermedia; hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayırabiliriz. Talasemi intermedianın şiddeti, tanı yaşı, aneminin şiddeti, büyüme geriliği ve kemik iliği hiperplazisi, kan transfüzyonu gereksinimleri ve splenektomi ihtiyacı gibi bir dizi klinik özelliğe göre derecelendirilebilir (Cappellini ve ark., 2009). Talasemi intermediaya karşı talasemi minör ve talasemi majörün doğru tanımlanması, sadece farklı klinik parametreler ile belirlenmesine rağmen, yalnızca klinik bulgulara dayanarak değerlendirilmesi zor olabilir. Genel olarak, Tİ, düzenli olarak kan transfüzyonu gerekmeden, 7-10 g/dL civarında tutulan Hb seviyeleri ile karakterize edilir. Talasemi minörden daha şiddetli kırmızı kan hücresi anormallikleri, değişken derecelerde dalak büyümesi, enfeksiyonlara duyarlılık artışı ile ve yüz kemiklerinin genişlemesi ve üst çenenin çıkıntılına neden olan maksiller sinüslerin tıkanması gibi iskelet değişiklikleri olur (A. Taher ve ark., 2006).

Talasemi majör gibi, tedavi edilmemiş Tİ hastalarındaki klinik görünümünden üç ana faktör sorumludur: İnefektif eritropoez, kronik hemolitik anemi ve aşırı demir yüküdür. Etkin olmayan eritropoez, eritroid hiperplazisi ve iskelet değişikliklerine neden olur. Hemolitik anemi, ekstramedüller hematopoez (EMH) için sorumludur. Hemoliz ise genellikle splenomegali, aşırı pıhtılaşma durumu ve pulmoner hipertansiyon (PHT) ile ilişkilidir (Karimi ve ark., 2014). Spesifik klinik komplikasyonlara yönelik tedavinin yanı sıra, Tİ hastaları için mevcut tedavi seçenekleri sınırlı koşullarda

yapılmaktadır. Transfüzyon şartı için genellikle; büyüme yetersizliği veya düşük performans, azalmış egzersiz toleransı, sekonder cinsel gelişim yetersizliği, gebelik, enfeksiyon, pulmoner hiper tansiyon olan veya kalp yetmezliği ve bacak ülserleri gibi durumlar aranır (Saad ve ark., 2011). Transfüzyona bağımlı olmayan Tİ hastalarında zamanla klinik komplikasyonlar gelişebilir (Şekil 2.6). Bu komplikasyonların gerçekleşmesi durumunda uygun bir tedavi planı düzenlenir. Gerekirse kan transfüzyonuna başlanabilir.

Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu yapılmaması sonucu görülebilecek komplikasyonlar (Weatherall, 2012):

- Büyüme ve gelişme geriliği
- Yüz kemiklerinde değişiklikler
- Hipersplenizm
- Ekstramedüller hematopoez
- Bacakta ülserler
- Patolojik kırıklar
- Kardiyak komplikasyonlar
- Pulmoner hipertansiyon
- Egzersiz kapasitesinde azalma



Şekil 2.6. Talasemi intermedia hastalarında klinik komplikasyonlar (Saad ve ark., 2011).

### 2.4.3. Beta Talasemi Majör

$\alpha$  ve  $\beta$  zincirleri arasındaki dengesizlik nedeniyle kırmızı kan hücrelerinde sağ kalımının büyük oranda azaldığı ağır bir kalıtsal kan hastalığıdır (Choudhry, 2017).  $\beta$ -globin gen mutasyonunun genetik tayininden sonra,  $\beta$ -talasemi fenotipi klinik gözlemlere göre belirlenir. Klinik seyri, yaşamın ilk 2 yılında tıbbi tedaviye başvuran ve daha sonra düzenli kan transfüzyonu ve yaşamını devam ettirebilmek için demir şelasyon tedavisi gerektiren ağır anemi ile karakterize olan hastaların  $\beta$ -talasemi majör (TM) olduğu bilinmektedir (Musallam, Angastiniotis, ve ark., 2013).  $\beta$ -talasemi majör ile doğan bebekler, henüz beta globin zincir sentezi artmadığı için doğumda tamamen normal kliniğe sahiplerdir. Sağlıklı çocuklarda erken postnatal dönemde HbF yüksek düzeydeyken, hayatın altıncı ayından sonra beta globin sentez artışıyla beraber HbA baskın Hb haline gelir. Yaşa göre Hb yüzdeleri Tablo 2.1’de verilmiştir. Talasemi de beta globin zincirinin yapımının bozuk olması hastalığa özgü klinik belirti ve bulguların 6 ay ile 2 yaş arasında ortaya çıkmasına neden olur (Küpesiz, 2014).

**Tablo 2.1.** Yaşa göre Hb yüzdeleri (Forget, 2000).

Yaş	%HbA <sub>2</sub>	%HbF	%HbA
<b>0-7 gün</b>	<3.5	69-85	15-30
<b>1 hafta-2 ay</b>	<3.5	60-82	20-40
<b>1-6 ay</b>	<3.5	20-60	40-80
<b>6 ay-1 yaş</b>	<3.5	0.5-7	87-98
<b>1-3 yaş</b>	<3.5	0-2	94-98
<b>&gt; 3yaş</b>	<3.5	0-2	94-99

Talasemi majör, klinik olarak  $\beta$ -talasemilerin en şiddetli formudur. Yenidoğanda  $\beta$ -talasemi klinik olarak normal görünümde olup 6. aydan itibaren  $\gamma$  globin zincir sentezinin azalması,  $\beta$  globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve hatalı eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. Aşırı miktarda  $\alpha$  zincir birikimi söz konusudur. Doğumdan sonraki 6–12 ay içinde solukluk, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Maksiller hiperplazi, burun kökü çöküklüğü ve üst dişlerin öne fırlaması gibi kraniofasial değişiklikler tipik talasemik yüzü oluşturur. Hastalarda hafif bir sarılık ile birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir (Olivieri ve Brittenham, 2013).

$\beta$ -talasemi majörlü hastaların tedavi esası kan transfüzyonuna dayanır. Bu tedavideki amaç, doku oksijenizasyonunun bozulmasının engellenmesi ve hemoglobinin yükseltılarak aneminin önüne geçilmesidir. Hipoksinin engellenmesi büyüme ve gelişmenin yeterli düzeyde olması bakımından önem taşır (Nathan David G 2009). Talasemi majörlü hastalarda laboratuvar bulgusu olarak, eritrosit sayısı MCV, MCH, MCHC (ortalama hemoglobin konsantrasyonu) azalmıştır. Periferik kan yayması incelemesinde; anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve mikrositoz görülebilir. Çok sayıda hedef hücre ve belirgin bazofilik noktalanma görülür. Retikülosit sayısı genellikle %5-15 arasındadır. Ancak inefektif eritropoez ve intramedüller eritroblast yıkımına bağlı olarak retikülosit sayısı beklenenden düşük olabilir. Serum demiri artmış, serum transferrini doygun ve transferrine bağlanmayan demir artmıştır (Orkin ve Nathan, 1976).  $\beta$ -talasemi majörde Hb varyantı Talasemi majörün türüne göre değişir.  $\beta^0$ -talasemi homozigotta; HbA yok iken, HbF %92-95'i oranında görülür.  $\beta^+$ -talasemi homozigot ve  $\beta^+/\beta^0$  birleşik heterozigotta; HbA %10-30 ve HbF %70-90 düzeyinde görülür. HbA<sub>2</sub> düzeyi TM homozigotlarda değişkendir (Galanello ve Origa, 2010).

$\beta$  talasemi majör hastalığı tedavisinde güncel tedaviler;

#### 1) Güncel Tedaviler

- Eritrosit transfüzyonu
- Splenektomi
- Demir şelasyon tedavisi
- Komplikasyonların izlem ve tedavisi
- Psikolojik ve sosyal destek

#### 2) Küratif Tedaviler

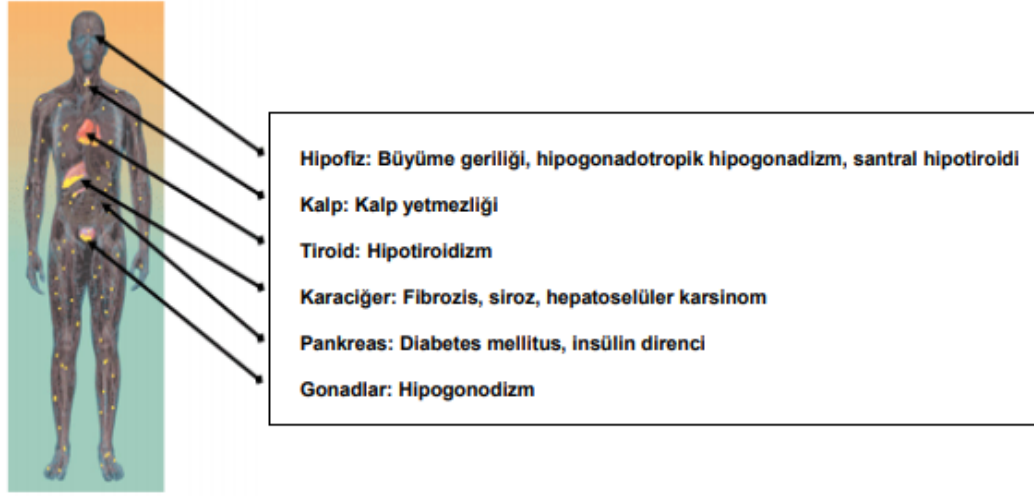
- Kök hücre transplantasyonu
- Gen tedavisi

Güncel tedaviler hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmaya yönelik yaklaşımlardır. Eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisi her TM hastalığı olanda standart tedavi yöntemleridir. Splenektomi ise gerekli durumlarda yapılmaktadır. Tedavilerin yetersiz olup olmadığını anlamak için komplikasyonların izlemi ve tedavisi yapılmalıdır. Ayrıca, bu hastalar için psikolojik ve sosyal destek ihmal edilmemeli, gerekirse aile terapileri yapılmalıdır (Cappellini ve ark., 2008). Beta TM'de gerek

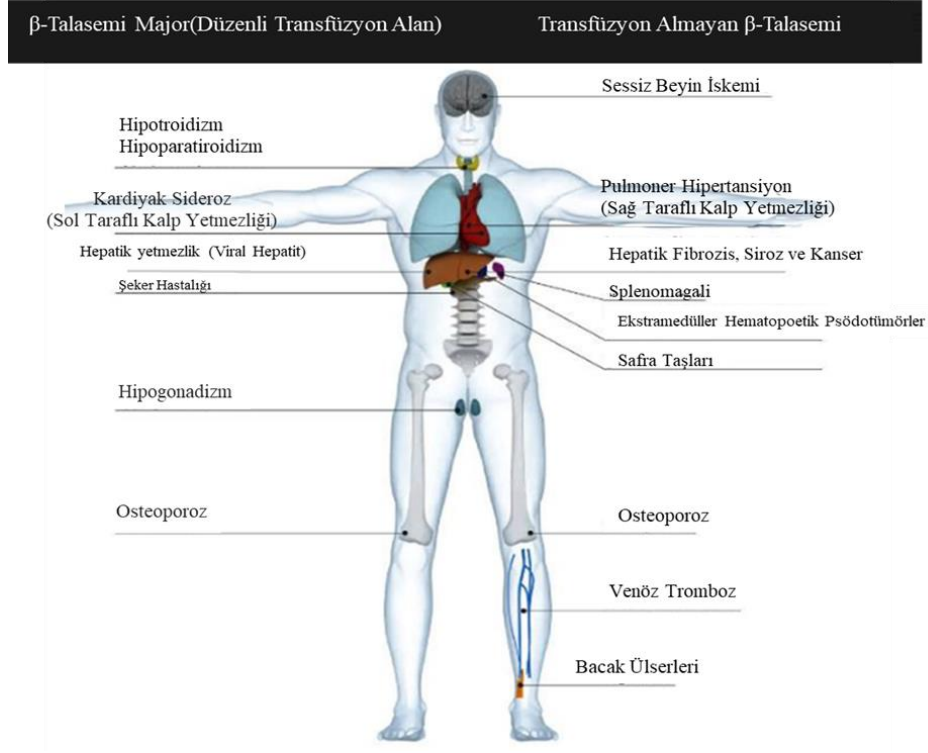
hastalığın neden olduğu gerekse de yapılan kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak gelişen demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

#### **2.4.4. Beta Talasemide Demir Birikimi**

Talasemili hastalarda, transfüzyonlar sonucu veya gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla zamanla vücut demir yükü artar. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kan transfüzyonları demir yüklenmesinde temel etken iken transfüzyona bağlı olmayan talasemilerde artmış gastrointestinal emilim daha ön plandadır. Vücutta fazla demiri uzaklaştıracak bir mekanizma olmadığından düzenli kan transfüzyonları ile demir birikimi oluşmaktadır. Transfüzyon alan talasemi hastalarında vücuttaki demir yükünün gösterilmesi amacıyla tanı yöntemi olarak serum ferritin konsantrasyonu incelenir. İnsan vücudundaki demir miktarı 3-4 gramdır. Vücuttaki demirin %65'i hemoglobinde, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve %0,1 oranında da transferrinde bulunmaktadır. Vücut demir depolarının seviyesini belirlemede en sık kullanılan gösterge serum ferritindir. Serum ferritin düzeyi normalde <300 ng/ml olup, 1000-2500 ng/ml arası değerler orta, 2500 ng/ml üzerindeki değerler ağır demir yüklenmesine işaret eder. Demir yüklenmesi dışında serum ferritin düzeyleri ateş, akut enfeksiyonlar ve kronik enflamasyon durumlarında artış gösterebilir (Jensen ve ark., 2003). Vücutta normal demir depolama kapasitesinin üstünde birikim olduğu zaman başta dalak, karaciğer, kalp, kemik iliği, endokrin bezler olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi meydana gelir (Tanner ve ark., 2006). Şekil 2.7'de TM hastalarında demir birikimi sonucu oluşabilecek komplikasyonlar gösterilmiştir. TDT ve NTDT grubunda oluşabilecek komplikasyonlar değişken olmasına rağmen, bir grupta diğerinden daha yüksek oranda gözlenen komplikasyonları mevcuttur (Şekil 2.8). Bu gruplar için demir birikimine bağlı olarak gelişebilecek klinik komplikasyonlar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.7.** Talasemi majör hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar (A. T. Taher ve ark., 2009).



**Şekil 2.8.** Transfüzyon bağımlı olan ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında görülen yaygın klinik komplikasyonlar arasındaki farklılıklar (Musallam, Rivella, ve ark., 2013).

**Tablo 2.2.** Hem TDT hem de NTD'T'de aşırı demir yüküne bağlı komplikasyonların dağılımı (A. T. Taher ve Saliba, 2017).

KOMPLİKASYONLAR	TDT	NTDT
<b>Kardiyovasküler</b>	Kardiyak sideroz, sol ventrikül kalp yetmezliği	Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül kalp yetmezliği, venöz tromboz
<b>Karaciğer</b>	Karaciğer fibrozu, karaciğer sirozu, viral hepatit	Karaciğer fibrozu, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom
<b>Endokrin</b>	Hipotiroidi, hipoparatiroidizm, büyüme geriliği, hipogonadizm, osteoporoz, diabetes mellitus	Osteoporoz
<b>Diğer</b>		Bacak ülserleri, safra kesesi taşları, ekstremiteler hematopoetik tümörler, sessiz serebral iskemi

## 2.5. Eritropoez

Eritrosit yapımı, hipoksi (dokularda oksijen azalması) tarafından uyarılır. Kanama dolayısı ile düşük kan hacmi, anemi gibi hastalıklar doku oksijenizasyonunu azaltan faktörlerdir. Hipoksi böbreklerden eritropoietin adı verilen hormonunun salgılanmasına neden olur, eritropoietin de kemik iliğini eritrosit yapımı yönünde uyarır. Hipoksi sonucu dakikalar içinde artan eritropoietin hormonu 4-5 gün içinde eritrosit yapımı artışı olarak kendini gösterir. Bu sisteme eritropoez adı verilir (Rivella, 2015). Eritropoez, dolaşımdaki eritrosit sayısını belli bir aralıkta tutacak şekilde, eritropoietin tarafından düzenlenmektedir. Eritropoez; hematopoetik kök hücrelerden olgun eritrosit üreten yol olarak da tanımlanır. Eritropoezde eritroid öncüllerin farklılaşması sırasında Hb üretmek için hem ve globin zincirlerinin orantılı şekilde üretilmesine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle demir metabolizması ve eritropoez birbirleriyle ilişki içindedir. Demir, eritropoez için temel bir elementtir ve dağılımı, karaciğerde üretilen bir hormon olan hepcidin ile sıkı bir şekilde kontrol edilir (Cappellini ve Motta, 2017).

$\beta$ -talasemi hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile Hb düzeyi yükseltilerek kanın oksijen taşıma kapasitesi artar ve doku hipoksisi azalır. Doku oksijenizasyonu düzelir ve normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Eritropoietin düzeyi düşürerek eritroid hiperplazi baskılanır. Eritropoezin

baskılanması ile kemik iliği hiperplazisi baskılanır, intestinal demir Emilimi azalır (Galanello ve Origa, 2010) (Rachmilewitz ve Giardina, 2011).

### **2.5.1. İnefektif Eritropoez**

Beta globin sentezinin azalması ya da olmaması sonucu, eritrosit öncüllerinde göreceli olarak beta globin ile eşleşemeyen alfa globin tetramerleri birikmeye ve çökmeye başlar. Hücre çekirdeğinde biriken tetramerler, eritrosit öncüllerinde bölünmeyi engeller. Tetramerlerin sitoplazmada birikimi ise hem mekanik hem de oksidatif stres sonucu hücre zarında ve hücre içi iskeletinde hasara neden olmaktadır. Mitokondriyal fonksiyonların bozulmasıyla hücre içine kalsiyum girişi artar ve hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca bu tetramerler eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğini de bozdukları için bu eritrositler hem kemik iliği hem de dalak sinüzoidlerinde takılıp parçalanmaktadırlar. Anormal eritrosit hücreleri dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığından, zamanla splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Ayrıca, anemik hastalarda ekstramedüller hematopoez uyarıldığından, hepatosplenomegali gelişmesine katkıda bulunur. Hastalarda gelişen anemiyi telafi etmek için artmış eritropoetik aktiviteye rağmen, eritropoetik öncüllerdeki kayıp sonucu Hb sentezi ileri derecede azalmıştır. Buna 'inefektif eritropoez' denir. Artmış medüller eritropoez kemiklerde şekil bozuklukları ve kortikal kemikte incelmelere sebep olur. Ağır inefektif eritropoez sonucunda ekstramedüller alanlarda (karaciğer, dalak, lenf nodu vb.) sekonder eritropoez odakları oluşur ve buna bağlı olarak bu dokularda genişleme gözlenir (Ribeil ve ark., 2013).

İnefektif eritropoezin ciddiyetine bağlı olarak, kemik iliği normal iskeletin yaklaşık 30 katına kadar genişleyebilir bu da ciddi iskelet deformasyonları ve osteopeni ile sonuçlanabilir. Ek olarak, hem ilik genişlemesinin neden olduğu plazma hacmindeki artış hem de splenomegali anemiyi artırır ve transfüzyon gereksinimlerini artırır (Rivella, 2012).

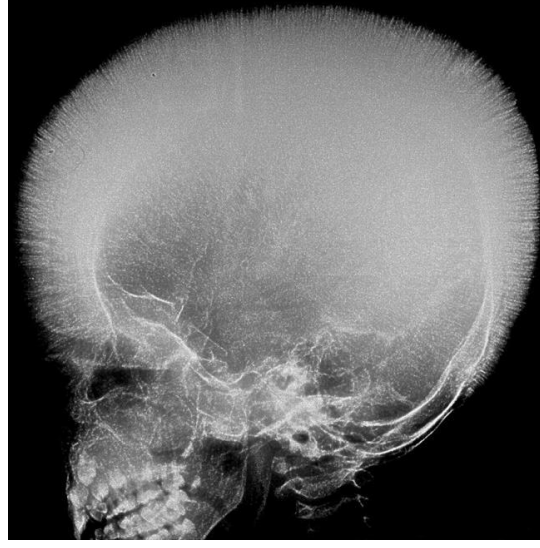
İnefektif eritropoezin altında yatan ana mekanizma; anemi, splenomegali, kemik malformasyonu ve pulmoner hipertansiyon gibi  $\beta$ -talasemi komplikasyonlarıdır. Son araştırmalar, inefektif eritropoez için önemli bir tedavi olarak kullanılacak yeni eritropoez modülatörleri ortaya çıkarmıştır. JAK2 inhibitörleriyle yapılan çalışmalar,



talasemik farelerde splenomegali ve inefektif eritropoezinin azaldığını göstermiştir (Makis ve ark., 2016).

### **2.5.2. Talasemide İnektif Eritropoeze Bağlı İskelet Değişiklikleri**

Talasemi hastalarındaki iskelet değişiklikleri; kemik iliği kavitesinin genişlemesi ve kemik korteksinin incilmesi nedeniyle oluşmaktadır. Düzenli transfüzyon alan hastalarda Hb değerlerinin normale yakın düzeylerde tutulabilmesi ile eritropoez baskılanmakta ve kemik anormallikleri geri dönüşümlü olabilmektedir. En erken değişiklikler el ve ayaklarda olup metakarp, metatars ve falanksalarda dikdörtgen ve konveks bir görüntü ile karakterizedir. En belirgin değişiklikler kafa ve yüz kemiklerinde görülür. Talasemide orofasiyal semptomlar inefektif eritropoez ile ilişkili kemik değişikliklerine bağlıdır. Kemikler incilir ve patolojik kırıklar oluşabilir. Yüz ve kraniyal kemiklerdeki değişiklikler, kemik iliğinin aşırı genişlemesi tipik bir yüz görünümü ile sonuçlanır. Talasemi majör hastalarının kraniyofasiyal özellikleri arasında daha büyük elmacık kemikleri, bir kemirgen veya "sincap benzeri" yüz, çökmüş bir burun kökü ve çıkıntılı bir maksilla bulunur. "Sincap benzeri" yüzün deformasyonları, özellikle üst çene bölgesini kaplayan çok yönlü büyümeye ve etkilenen dişlerde çıkıntılara sebep olur. Öne çıkan ön ve parietal kemikler, çökmüş bir burun kökü, zigomatik kemiklerin genişlemesi ve yukarı eğimli gözler ile karakterize edilen özellikler, bazı hastalarda hafif moğol fasiyal yüz değişimi olarak tanımlanır (Karakas ve ark., 2016). Maksillofasiyal kemiklerde talaseminin radyografik özellikleri; alveoler kemiğin zayıflaması ve kortikal kemiğin incelmesidir. Genişlemiş ilik boşlukları görülür. Dişlerin kökleri kısalabilir. Ön kemiğin dikkat çekici kalınlaşması ve alt sınırının incilmesi ile birlikte mandibular ramusun artmış boyutları tanımlanmıştır. Kafatasında radyografilerde kortikal erozyonla karakterize, ilik proliferasyonu nedeniyle sadece periosteum bırakan karakteristik bir "hair-on-end" görünüm Şekil 2.9.'da görülebilir. Kafatasının kıl ucunda ortaya çıkması genellikle talasemi ve orak hücreli anemili hastalarda görülen kronik hemolizin karakteristik bir özelliğidir (Andreu-Arasa ve ark., 2018). Hastalardaki bu "hair-on-end" görünümü aşırı kemik iliği hiperplazisi nedeniyle kafatasının iç ve dış tabakaları arasındaki dikey trabeküllerden kaynaklanır. Bu görünümün talasemi hastalarının saç uçlarında %8,3 oranında görülme sıklığı bildirilmiştir (Azam ve Bhatti, 2006).



**Şekil 2.9.** Talasemide “hair-on-end” görünüm (Azam ve Bhatti, 2006).

## **2.6. Yüzde Oluşan Anatomik Değişikliklerin Ölçülmesi**

İnsan yüzü, insan vücudunun en önemli parçalarından biridir. İnsanların duygularını ifade etmelerini ve birbirleriyle iletişim kurmalarını sağlar. Yüzdeki herhangi bir deformasyon işlev kaybına sebep olabilir (Borah ve Rankin, 2010). 1980'li ve 1990'lı yıllarda yüzün anatomik yapısını incelemek önemli bir hale gelmiştir. İlk başlarda görüntü elde edip ölçüm yapmak için dijital fotoğraflar kullanılmıştır. İki boyutlu ölçümler kullanılmaya başlandığı zaman bu bir dönüm noktası haline gelmiştir (Xiao ve ark., 2018). Yakın zamana kadar, esas olarak iki boyutlu analiz teknikleri kullanılmıştır. Bu teknikte fotoğraflar genellikle incelenir ve çoğu durumda, önden görünümdeki anatomik işaretler belirlenir. Simetrikler daha sonra genellikle bir referans çizgisi kullanılarak incelenir (Kim ve ark., 2014). Yüz düz geometrik bir yapıya sahip olmadığından dolayı 2 boyutlu ölçümler yüzün bütün karmaşık yapısını incelememizde yardımcı olamayabilir. Günümüzde iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen 3 boyutlu (3B) tarayıcılar bu işlemleri basitleştirerek yüzün bütün noktalarını incelememize fırsat sağlamıştır. Son zamanlarda optik üç boyutlu yüzey ölçüm sistemleri, çok yaygın olmamakla birlikte, giderek artan bir şekilde bilimsel ilgi odağı haline gelmiştir. Bunun nedeni, temassız, kesin sonuçlar vermesi açısından otomatik hale getirilmiş olması ve yüzün yumuşak dokusunun morfolojisini hızlıca çıkarmasıdır (Berssenbrugge ve ark., 2014). 3B taramalar, üç eksen boyunca hareketlerin izlenmesini sağlar. Bu fotoğrafçılık

gibi iki boyutlu yöntemlerle mümkün değildir. Ayrıca, 3B tarama teknolojisi ile aynı taramada her yönden ölçümler yapılabilir. Üç boyutlu yüzey görüntüleme, özellikle kraniyo-maksillo-yüz ile plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi alanında klinik olarak kabul görmüştür (Eder ve ark., 2013). 3B tarama için piyasada pek çok cihaz vardır. Bununla birlikte, bunların çoğu stant tipi sabit cihazlardır ve laboratuvar koşullarını gerektirirler. Fakat gelişen teknoloji ile birlikte günümüzde, 3B tarayıcılar küçültülmüş ve elde tutulan cihazlar haline getirilmiştir. Üç boyutlu tarayıcılar günümüzde çok çeşitli marka ve modellerle bulunmaktadır. Bunlardan biri de *Artec Eva 3D* (Artec™ Eva, Artec Group, Luxembourg)'dir.

### **2.6.1. Artec Eva 3D Scanner**

*Artec Eva*, 3B yüzey taraması için son teknoloji ürünüdür. Yüzeylerden 3B veri almak için yapılandırılmış ışık üçgenleştirme tekniğini kullanır. Birçok 3B yüzey tarayıcıdan farklı olarak, bu küçük ve hafiftir. Yalnızca 261,5 mm x 158,2 mm x 63,7 mm ölçülerinde ve 850g ağırlığındadır. Artec grubu tarafından yayınlanan ayrıntılı açıklamaya göre, bu tarayıcının elde ettiği hassasiyet 40 cm ile 1 m arasındaki çalışma mesafelerinde 0,5 mm'dir. Zararlı radyasyon kullanılmaz. Bu modeller, tarayıcının farklı kenarlarında bulunan 2 kamera tarafından yakalanır. Üçüncü kamera, doku bilgisini almak için tarayıcının ortasında flaş LED'leriyle çevrilidir. Tarama yaparken, Eva saniyede 16 3B resim çeker ve bunları *Artec Studio* (version 11.2.2.16; Artec Group, Luxembourg, licensed)'ya aktarır (Koban ve ark., 2019). Yazılım, resimleri gerçek zamanlı olarak hizalar, böylece taranan nesnenin bir ön izlemesi görülebilir. Bir nesneyi taramak için, Eva veya nesne, ilgilenilen her nokta yakalanana kadar hareket ettirilmelidir. Tarama bittikten sonra, her bir resim geometri ve doku bilgilerini kullanmadan önce çekilen 3B resimle hizalanır. Daha sonra, tüm resimler birleştirilir. Bu işlem sırasında, taramanın tüm verileri bir araya getirilir (Modabber, Peters, Kniha, ve ark., 2016). Yüz ifadesi taraması sırasında kişi aynı ifadeyi korumalıdır. Bu nedenle, bazı durumlarda, beklenmeyen hafif hareketler ölçümün hatalı olmasına neden olabilir. Bu tür durumlarda taramayı yapan kişi bunu dikkate almalı ve böyle bir durumda tarama tekrarlanmalıdır. Bu nedenle, taramaya uygun olmayan hastalarda veya bebeklerde bilindik fotografik yöntemlere kıyasla 3B tarama yönteminde daha fazla zorluk ile karşılaşılabılır (Ozsoy ve ark., 2019). Tarayıcının renkli tarama özelliği

bulunmaktadır. Bu özellik sayesinde işaretli bölgelerin ayırt edilmesine olanak sağlar, bu lazer taraması ile mümkün değildir. Yer işaretinin cilt üzerinde bir kalemle işaretlenmesi, tam noktanın her konumda ölçülmesine ve hatanın azaltılmasına olanak sağlar. Böylece gözlemci içi güvenilirliği artırır (Ozsoy ve ark., 2015). Şu anda piyasada mevcut üç boyutlu verileri elde etmek için farklı teknikler vardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) tarayıcı kullanarak hastanın içinden ve dışından ayrıntılı üç boyutlu veriler elde edilir. Başlıca dezavantajları sınırlı kullanılabilirlik, yüksek maliyetler ve BT durumunda çok fazla iyonlaştırıcı radyasyon olmasıdır (Modabber, Peters, Brokmeier, ve ark., 2016). Bunların aksine *Artec Eva 3D* diğer üç boyutlu ölçüm tekniklerinden farklı olarak radyasyon içermez ve maliyeti diğerlerine kıyas ile daha düşüktür.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırıma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde yapılmıştır. Araştırmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 03.01.2018 tarihi ile etik kurul onayı alındı.

#### 3.1. Olgular

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. 18 yaşından küçük olan olguların ailelerinden onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ölçümleri, medeni durumu, meslekleri, eğitim durumları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 80 kişiden 20'sinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile Hb elektroforezine (%) ve CRP (mg/dl), Hb (g/dL), MCH (pg/hücre), MCV (fL) ve Ferritin (ng/dl) değerleri çalışıldı. 80 olgunun tamamının Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anatomi Anabilim Dalı'nda *Artec Eva 3D* cihazı ile üç boyutlu olarak yüz taramaları yapıldı. Olguların dik bir konumda oturmaları ve sabit bir noktaya bakmaları istendi. X ışını içermeyen *Artec Eva 3D* cihazı ile olguların, başlarını düz hissettikleri pozisyonda tutmaları istendikten sonra tüm yüz hatları tarandı.

#### 3.1.1 Talasemi İntermedia

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve 18 yaşına kadar hiç düzenli transfüzyon almamış 20 Tİ bu çalışmaya dahil edildi. Tİ olgularının yaş aralıkları geniş olduğundan dolayı iki gruba ayrıldı. 10 olgu 18 yaş altı diğer 10 olgu ise 18 yaş ve üzeri grup olarak belirlendi. Taramaya uyum sağlanması açasından minimum yaş 4 kabul edildi. Üst sınır olarak herhangi bir yaş kriteri belirlenmemiştir.

#### 3.1.2. Talasemi Majör

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve düzenli aralıklar ile transfüze edilen 20 olgu çalışmaya dahil edildi. İntermedia grubunda olduğu gibi burada da olgular ikiye ayrıldı. Olgulardan 10'u 18 yaş altı dönem olarak

gruplandırıldı. Diğer 10 olgu ise intermedia olgularına uygun olarak 18 yaş ve üzeri olarak kabul edildi.

### **3.1.3. Kontrol Grubu**

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne herhangi bir nedenle başvurmuş 20 sağlıklı olgu çalışmaya dahil edildi. Olgularda herhangi bir anemi veya talasemi taşıyıcılığı olmadığını göstermek için Hb elektroforezi (%), CRP (mg/dl), Hb (g/dL), MCV (fL) ve ferritin (ng/dl) ölçümleri yapıldı. Bu laboratuvar ölçümlerinin yapılabilmesi için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan hizmet alındı. Olgular diğer iki grupta yer alan olguların yaş ve cinsiyetlerine uygun şekilde seçildi. Diğer gruplarda olduğu gibi bu gruptaki olgularda kendi içinde iki gruba ayrıldı.

### **3.2. Dışlama Kriterleri**

Bu çalışmada her bir grup için dışlama kriterleri ayrı olarak değerlendirildi. Talasemi intermedia tanısı almasına rağmen 18 yaşından önce düzenli transfüzyona başlamış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Talasemi intermedia grubundaki olgular ile yaş ve cinsiyet uygunluğu göstermeyen TM olguları çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunda normal olmayan laboratuvar bulguları olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Erişkin erkek Sakal ve bıyığı olan erkek olgular yüz hatlarının taranamayacağından dolayı çalışmaya dahil edilmedi.

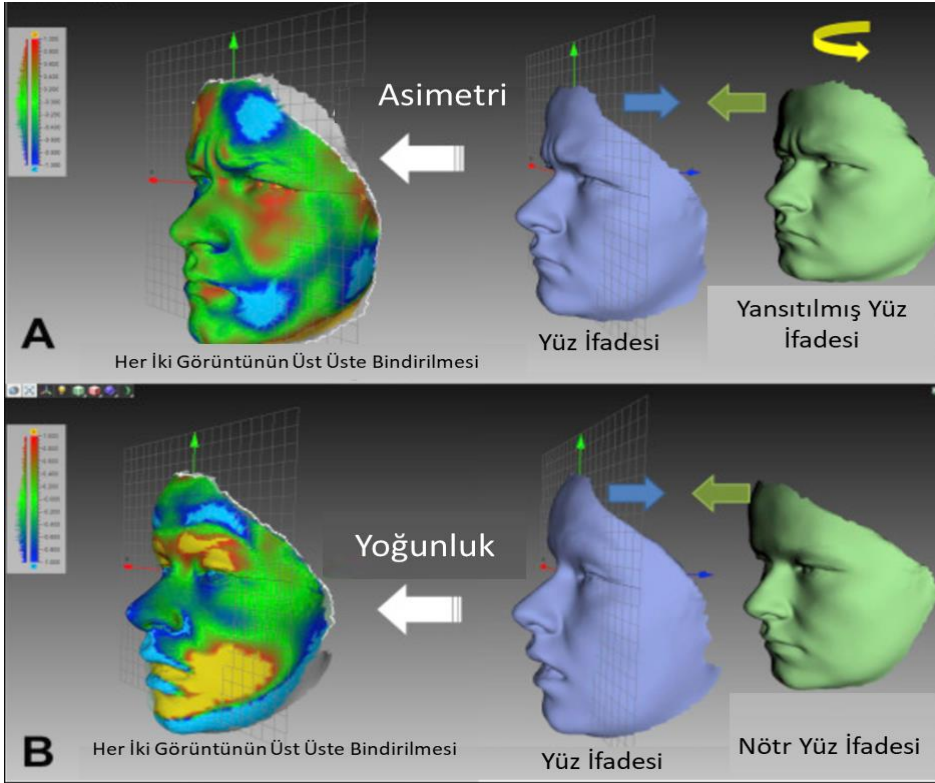
### **3.3. Olguların Değerlendirilmesi**

Çalışma kriterlerine uygun olguların Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda *Artec Eva 3D* ile yüz taraması yapıldı. Tüm taramalar *Artec Eva 3D* cihazının lisanslı programı olan *Artec Studio 10 Professional* aracılığıyla çalışıldı. Ham halde bulunan taramalar öncelikle programda bulunan 'editör' kısmından saç olan bölümler silgi ile silindi ve sadece yüz kısmı bırakıldı. Ardından 'dönüşüm aracı' sekmesinden yüz x, y, z koordinatlarına oturtularak yüzün tam karşıya bakması sağlandı.

#### **3.3.1. Asimetri Hesaplama**

Koordinatlara oturtulan yüz *Autodesk Netfabb Premium 2019* programına alınarak burada ayna görüntüsü çıkarıldı. Ayna görüntüsü tekrar *Artec Studio 10 Professional* programına alınarak 'hizalama' sekmesinden ilk görüntünün üzerine yerleştirildi. Bu

sayede yüzün asimetri değeri olan karekök ortalaması (*root mean square-RMS*) yani asimetri değeri ölçüldü. Yüzdeki asimetri ölçümü Şekil 3.1’de aşamaları ile gösterilmektedir. Asimetri ölçüm sonucu çıkan RMS değeri 0’a ne kadar yakın ise yüz o kadar simetrik olacaktır (Ozsoy, 2016). Ardından nötr yüz ifadesinden ayna görüntüsü çıkarılarak sırayla bütün bölgelerin ölçümleri yapıldı.

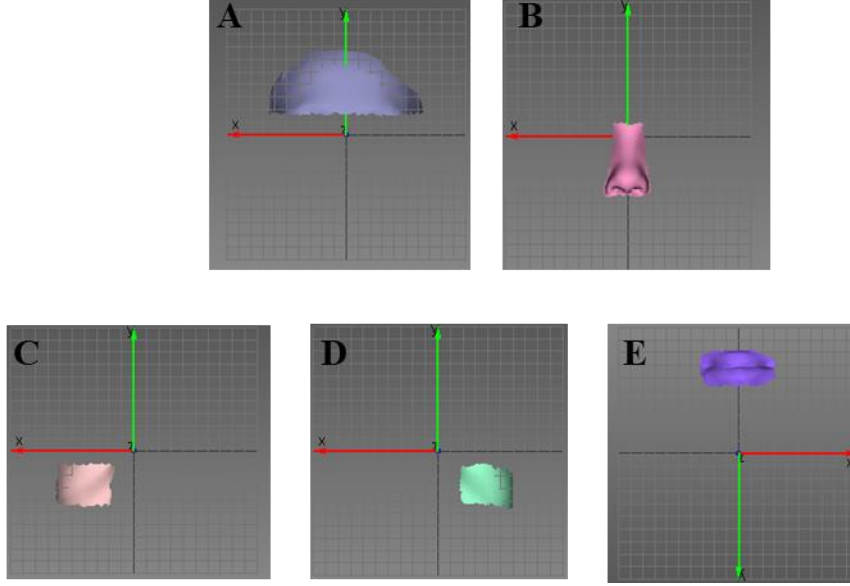


**Şekil 3.1.** Yüz asimetrisinin ve yoğunluğunun ölçümü A: Asimetri ölçümü B: Yoğunluk ölçümü (Ozsoy ve ark., 2019)

### 3.3.2. Alan Hesaplama

Yüzün tamamı, alın, burun, sol-sağ elmacık kemikler ve ağız olarak bölgelere ayrıldı. Alın; yani frontal alan kaşların üst hizası sınır alınarak kesilip çıkarıldı. Ardından *Artec Studio 10 Professional* programında ölçümler sekmesindeki bölümler kısmı seçilerek bir düzlem üzerinde hizalandı. Son olarak  $\text{mm}^2$  cinsinden alan hesabı kaydedildi. Burun; dudakların üst kısmı ve burun kökü hiza alınarak bu kısım kesilip çıkarıldı. Alın bölgesinde olduğu gibi aynı işlemler ile  $\text{mm}^2$  cinsinden kaydedildi. Zigomatik kemikler; burada her iki zigomatik kemik ayrı ayrı hesaplandı. Bunun için gözün alt kısmı ve

burun ucunun bittiği yer sınır olarak kabul edilerek aynı işlemlerle sonuç kaydedildi. Ağız; burnun altından çene çizgisine kadar olup dudakları kapsayan bölüm çıkarılıp alındı. Benzer işlemlerle sonuç kaydedildi. Ölçümünü yaptığımız bölgelerin alan için çıkarılmış bölümleri Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



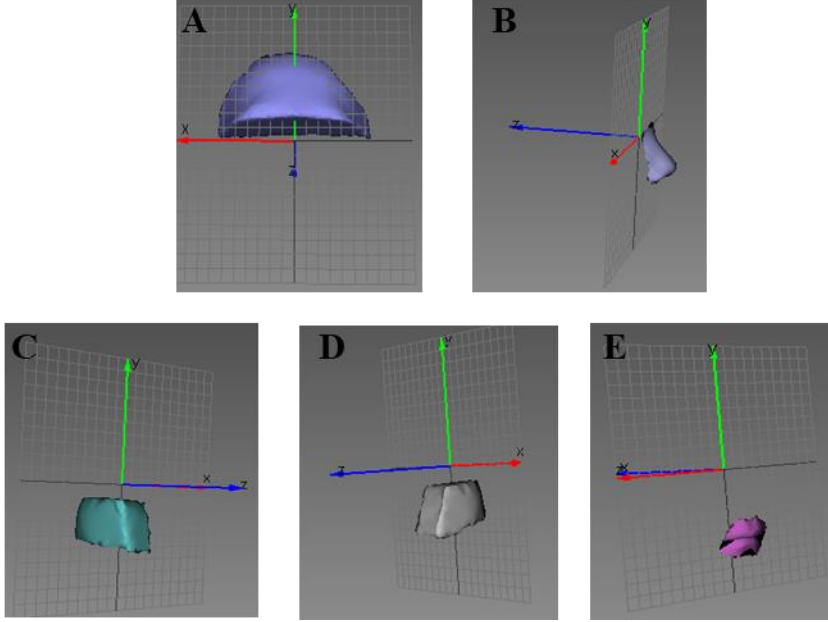
**Şekil 3.2.** Alanı ölçülmek üzere kesilip çıkarılan bölümler. A: Alın bölgesinin alan ölçümü, B: Burun bölgesinin alan ölçümü, C: Sol zigomatik kemiğin alan ölçümü, D: Sağ zigomatik kemiğin alan ölçümü, E: Ağız bölgesinin alan ölçümü.

### 3.3.3. Hacim Hesaplama

Nötr konumda olan yüzün, *Artec Studio 10 Professional* programında bulunan sınırlar sekmesinden boşlukları doldur kısmı seçilerek, bütün boşlukları dolduruldu. Tüm yüzün hacimsel şekli ortaya çıkarıldı. Alan hesaplamada olduğu gibi yüz; alın, burun, sol, sağ yanaklar ve ağız olarak bölümlere ayrıldı. Alın; kaşların üst bitiş noktalarından kesilip çıkarılarak ‘sınırlar’ sekmesinden boşlukları doldur seçilip kesilen yerde oluşan boşluk doldurularak ‘ölçümler’ sekmesindeki ‘bölümler’ kısmına getirilerek  $\text{mm}^3$  cinsinden hesaplama yapıldı ve kaydedildi. Burun; alan hesabında olduğu gibi kesilip ortaya çıkarıldı ve boşluk kalan kısım tekrar ‘sınırlar’ sekmesindeki boşlukları doldur kısmından doldurularak ölçümler kısmından bölümler sekmesi ile  $\text{mm}^3$  şeklinde sonuç alınıp kaydedildi. Zigomatik kemikler; alanda olduğu gibi hacim hesaplamada da iki elmacık kemiği ayrı ayrı hesaplandı. Gözün alt kısmı ve burun ucunun bittiği noktalar



sınır kabul edilerek ortaya çıkan boşluklar diğer kısımlardaki aşamalarla doldurulup hesaplandı. Ağız; bu bölgede burnun altından çene çizgisine kadar olan dudakları kapsayan bölüm çıkarılıp alındı. Tekrarlanan işlemlerle sonuç tekrar  $\text{mm}^3$  olarak kaydedildi. Bölgelerin hacimsel görünümü kendi çalışmamızdan alınarak gösterilmiştir (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Hacmi ölçülmek üzere kesilip çıkarılan bölümler. A: Alın bölgesinin hacim ölçümü, B: Burun bölgesinin hacim ölçümü, C: Sol zigomatik kemiğin hacim ölçümü, D: Sağ zigomatik kemiğin hacim ölçümü, E: Ağız bölgesinin hacim ölçümü.

### 3.3.4. Lineer Ölçüm

Doğrusal ölçüm alın, burun kökü ve burun ucu için uygulandı. Alın; ölçümler kısmındaki lineer sekmesine gelip alının yatay olarak başı ve sonu seçilerek yapılan ölçümler kaydedildi. Burun kökü; altında yapılan aynı işlemler burun kökü arasına da uygulanarak aradaki uzaklık ölçülüp kaydedildi. Burun ucu; yine aynı işlemler burada da yapıp kaydedildi.

### 3.3.5. Geodesik Ölçüm

Lineer ölçümden farklı olarak yüzdeki bölümlerin eğimli bir şekilde ölçüldüğü bu yöntemde alın, burun kökü, burun ucu ayrı olarak hesaplandı. Alın; ölçümler bölümünden 'geodesik' sekmesi seçilerek lineer ölçümde olduğu gibi alının iki ucu

seçilerek yapıldı ve kaydedildi. Burun kökü ve burun ucu da aynı işlemler yapılarak ölçülüp kaydedildi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (Version 23.0, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm gruplarda bulunan verilerin tanımlayıcı istatistik (n, ortalama±S.D, minimum-maksimum,) analizleri çıkarıldı. Gruplardaki sayısal verilerin ortalamaları, verilerin dağılım özelliklerine uygun olarak parametrik ve parametrik olmayan testler kullanılarak çalışıldı. Üç grup (TM, Tİ ve kontrol grupları) arasında Hb (g/dL), MCV (fl), MCH (pg/hücre), ferritin (mg/dl), CRP(mg/dl) değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Üç grup (TM, Tİ ve kontrol grupları) ile kraniyofasiyal ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı ardından Post Hoc test olan Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren gruplarda Anova testi kullanılıp Post Hoc test olarak Tukey HSD yapıldı. Olguların kendi grupları içinde 18 yaş altı ve üstü olmak üzere ayrılıp kraniyofasiyal ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmalarında ise yine bağımsız gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında (yaştan bağımsız ve 18 yaş altı ve üstü olarak ayrıldığında) ikili bakılan kraniyofasiyal ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanı yaşı, transfüzyona başlama yaşı ve transfüzyon sayıları ile tüm olguların kraniyofasiyal ölçümleri arasında Spearman's rho korelasyon analizi çalışıldı.  $p<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya; 20 Tİ, 20 TM, 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 olgu dahil edildi. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı. TM, Tİ ve kontrol gruplarındaki olguların tanımlayıcı ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Ayrıca, çocukluk ve erişkin dönemlerinde olan olguların kraniyofasiyal ölçümlerinin karşılaştırılması için bu gruplar kendi içinde 18 yaşından büyük ve küçük olarak 10 kişilik gruplar şeklinde ikiye ayrıldı. Yaşa göre yapılan bu grupların tanımlayıcı ve klinik özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir. Grupların laboratuvar bulguları; hemoglobin, MCV, MCH, ferritin ve CRP Tablo 4.3.'de verilmiştir. Yaşa göre ayrılan grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Olguların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.

Parametre	Tanı Grubu			p
	Kontrol Grubu (n=20)	Talasemi Majör (n=20)	Talasemi İntermedia (n=20)	
Cinsiyet (K/E)	10/10	10/10	10/10	
Yaş (yıl) Ort.±S.D (min-maks)	19,15±12,48 (4-41)	17,25±9,73 (3-36)	19,20±12,49 (4-43)	* -
Boy (cm) Ort.±S.D (min-maks)	150,4±26,3 (99-189)	145,9±21,3 (103-179)	146,4±25,3 (104-177)	* -
Kilo Ort.±S.D (min-maks)	51,45±25,62 (14,4-93)	42,45±16,31 (14-67)	41,75±19,68 (16,5-71)	* -
Tanı Yaşı (yıl) Ort.±S.D (min-maks)	-	1,82±2,68 (0,08-10)	7,7±7,4 (0,75-29)	p=0,001 <sup>•</sup>
Transfüzyon Sayısı (ünite) Ort.±S.D (min-maks)	-	466±414 (39-1406)	220±337 (5-797)	p=0,022 <sup>•</sup>
Transfüzyon Başlama Yaşı (yıl) Ort.±S.D (min-maks)	-	2,3±4,1 (0,08-16)	11,8±8,1 (4-26)	p=0,001 <sup>•</sup>
β globin karşılığı	-	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup> (n=18) β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> (n=1) β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup> (n=1)	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup> (n=8) β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> (n=7) β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup> (n=4)	• -

• Mann Whitney U testi kullanıldı. \* Kruskal Wallis testi kullanıldı.

**Tablo 4.2.** 18 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük grupların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.

Parametre Ort. ±S.D (min-maks)	Tanı Grubu						p
	Kontrol Grubu		Talasemi Majör		Talasemi İntermedia		
	<18 (n)=10	>18 (n)=10	<18 (n)=10	>18 (n)=10	<18 (n)=10	>18 (n)=10	
Cinsiyet (K/E)	4/6	6/4	4/6	6/4	6/4	4/6	-
Yaş (yıl)	8±2,9 (4-12)	30,3±6,66 (22-41)	9,4±3,9 (3-15)	25,1±6,9 (18-36)	8,3±3,4 (4-13)	30,1±7,35 (22-43)	-
Boy (cm)	128,40±16,79 (99-155)	172,40±10,57 (156-189)	129,10±15,79 (103-156)	162,80±8,89 (147-179)	124,70±15,83 (104-149)	168,20±7,26 (155-177)	▪
Kilo (kg)	31,10±15,39 (14,4-67,5)	71,80±15,14 (45-93)	28,71±10,13 (14-46)	56,20±6,30 (48-67)	24,20±7,71 (16,5-35)	59,30±8,59 (46-71)	p <sub>3</sub> =0,041 <sup>†</sup> p <sub>4</sub> =0,028 <sup>†</sup>
Tanı Yaşı (yıl)	-	-	1,49±1,74 (0,08-5)	2,15±3,45 (0,16-10)	4,12±1,81 (0,75-6)	11,40±9,25 (2-29)	p <sub>1</sub> =0,006 <sup>▪</sup> p <sub>2</sub> =0,002 <sup>▪</sup>
Transfüzyon Sayısı (ünite)	-	-	173,30±122,35 (36-416)	759,20±396,27 (398-1406)	* 11±8,57 (5-26)	* 429,80±383,52 (8-797)	p <sub>1</sub> =0,002 <sup>▪</sup>
Transfüzyona Başlama Yaşı (yıl)	-	-	1,04±1,25 (0,08-4)	3,75±5,46 (0,25-16)	* 6,40±2,70 (4-11)	* 17,20±8,28 (5-26)	p <sub>1</sub> =0,003 <sup>▪</sup> p <sub>2</sub> =0,009 <sup>▪</sup>

\* n sayısının 5 olduğu durumlar † Kruskal Wallis testi kullanıldı. ▪ Anova testi kullanıldı.

p<sub>1</sub>=TM<18 ve Tİ<18 grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>3</sub>=Tİ>18 ve kontrol grubu>18 arasında bulunan p değeri

p<sub>2</sub>=TM>18 ve Tİ>18 grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>4</sub>=TM>18 ve kontrol grubu>18 arasında bulunan p değeri

**Tablo 4.3.** Olguların gruplara göre laboratuvar bulguları.

Parametre	Tanı Grubu			p
	Kontrol Grubu (n=20)	Talasemi Majör (n=20)	Talasemi İntermedia (n=20)	
<b>Hemoglobin (g/dl)</b> Ort.±S.D (min-maks)	13,5±1,31 (10,9-15,4)	9,5±0,95 (7-12)	8,9±1,37 (6,7-11,2)	<b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,001</b> p <sub>3</sub> =0,37
<b>MCV (fl)</b> Ort.±S.D (min-maks)	82,43±5,08 (73-95,70)	81,35±4,17 (74,40-88,50)	72,29±8,91 (58-92,70)	p <sub>1</sub> =0,57 <b>p<sub>2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>3</sub>=0,011</b>
<b>MCH (pg/hücre)</b> Ort.±S.D (min-maks)	27,95±2,13 (23,70-33,10)	26,89±1,75 (23,40-29-70)	22,34±3,69 (13,60-18,20)	p <sub>1</sub> =0,12 <b>p<sub>2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3</sub>=0,001</b>
<b>Ferritin (ng/ml)</b> Ort±SEM (min-maks)	55,53±17,33 (13,50-378)	1913,76±244,45 (818,40-4285,10)	473,51±68,57 (34,40-1004,30)	<b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,004</b> <b>p<sub>3</sub>=0,001</b>
<b>CRP (mg/dl)</b> Ort±SEM (min-maks)	0,31±0,12 (0,00-2,03)	0,43±0,14 (0,01-2,74)	0,21±0,05 (0,00-0,69)	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> =0,30 p <sub>3</sub> =0,33

" Kruskal Wallis testi kullanıldı.

▪ Anova testi kullanıldı.

p<sub>1</sub> =TM ve kontrol grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>2</sub> =Tİ ve kontrol grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>3</sub> =Tİ ve TM grupları arasında bulunan p değeri

**Tablo 4.4.** 18 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük olguların laboratuvar bulguları.

Parametre	Tanı Grubu						p
	Kontrol Grubu		Talasemi Majör		Talasemi İntermedia		
	<18 (n=10)	>18 (n)=10	<18 (n)=10	>18 (n)=10	<18 (n)=10	>18 (n)=10	
<b>Hemoglobin (g/dl)</b> <b>Ort.±S.D</b> <b>(min-maks)</b>	12,68±0,96 (10,9-13,5)	14,49±0,93 (12,5-15,4)	9,48±0,56 (8,5-10,4)	9,66±1,25 (7-12)	9,16±1,47 (6,7-11,2)	8,77±1,31 (7,1-10,4)	<b>p<sub>4</sub>=0,001</b> <b>p<sub>6</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b>
<b>MCV (fl)</b> <b>Ort.±S.D</b> <b>(min-maks)</b>	79,28±2,93 (73,00-83,30)	85,59±4,87 (78,10-95,70)	79,17±3,47 (74,40-85,50)	83,60±3,72 (78,20-88,50)	70,16±6,38 (58-78,30)	80,42±8,27 (63,60-92,70)	<b>p<sub>4</sub>=0,001</b> <b>p<sub>5</sub>=0,002</b>
<b>MCH (pg/hücre)</b> <b>Ort.±S.D</b> <b>(min-maks)</b>	26,49±0,50 (23,70-28,60)	29,41±1,50 (27,30-33,10)	26,89±2,20 (23,40-29,70)	26,90±1,27 (24,70-29,40)	20,83±3,36 (13,60-24,40)	24,60±2,76 (20,50-28,20)	<b>p<sub>3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>5</sub>=0,001</b> <b>p<sub>4</sub>=0,001</b>
<b>Ferritin (ng/ml)</b> <b>Ort.±SEM</b> <b>(min-maks)</b>	35±5,05 (13-60)	75±33,97 (18-378)	1615±273,21 (818-3553)	2211±397,39 (950-4285)	343±105,94 (34-1004)	603±69,88 (210-854)	<b>p<sub>2</sub>=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>5</sub>=0,001</b> <b>p<sub>6</sub>=0,001</b>
<b>CRP (mg/dl)</b> <b>Ort.±S.D</b> <b>(min-maks)</b>	0,49±0,71 (0,00-2,03)	0,12±0,15 (0,00-0,42)	0,42±0,46 (0,01-1,20)	0,44±0,83 (0,01-2,74)	0,20±0,24 (0,01-0,66)	0,21±0,22 (0,00-0,69)	-

Anova testi kullanıldı.

p<sub>1</sub> = TM>18 ve kontrol grubu>18 arasında bulunan p değeri

p<sub>3</sub> = Tİ>18 ve TM>18 grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>5</sub> = Tİ<18 ve TM<18 grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>2</sub> = Tİ>18 ve kontrol grubu>18 arasında bulunan p değeri

p<sub>4</sub> = Tİ<18 ve kontrol grubu<18 arasında bulunan p değeri

p<sub>6</sub> = TM<18 ve kontrol grubu<18 arasında bulunan p değeri

#### 4.1. Tüm Olguların Anatomik Ölçümleri

Anatomik ölçümlerle 18 farklı kraniyofasiyal bölge ölçülüp birbirinden bağımsız olarak TM, Tİ ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Bu ölçümler; RMS, alın, burun, sol zigomatik, sağ zigomatik, ağız alan ve hacim ölçümleri ile alın, burun kökü, burun ucu lineer ve geodesik ölçümleridir. Olguların (n=60) yaş ve cinsiyet farkına bakılmaksızın kraniyofasiyal ölçümleri Tablo 4.3.'de gösterilmiştir. Gruplar arasında asimetri (RMS), alın alan, burun alan, sol zigomatik alan, sağ zigomatik alan, ağız alan, alın hacim, burun hacim, sol zigomatik hacim, ağız hacim ve burun kökü lineer ölçümleri ile aralarında fark bulunamamıştır. Tİ grubunun sağ zigomatik hacim ölçümü TM (p=0,028) ve kontrol (p=0,028) gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.1). Tİ grubunun alın lineer ölçümleri TM (p=0,009) ve kontrol (p=0,045) gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.2). Kontrol grubunun burun ucu lineer ölçümleri Tİ (p=0,013) ve TM (p=0,020) gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.3). Tİ grubunun alın geodesik ölçümleri TM (p=0,006) ve kontrol (p=0,002) gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.4). Tİ grubunun burun kökü geodesik ölçümü kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p=0,026) (Şekil 4.5). Tİ grubunun burun ucu geodesik ölçümü kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p=0,015) (Şekil 4.6).



**Tablo 4.5.** Olguların gruplara göre anatomik ölçümleri.

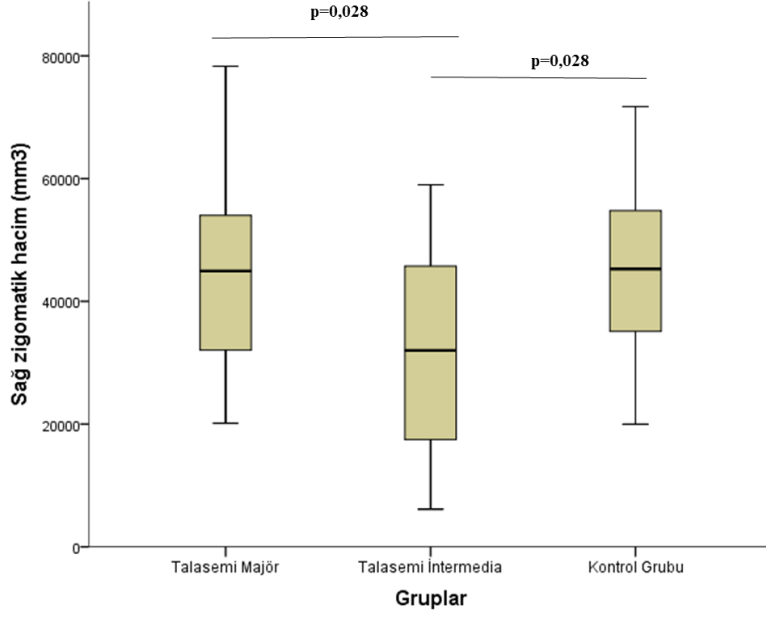
Parametre Ort.±S.D (min-maks)	Tanı Grubu			p
	Kontrol Grubu (n=20)	Talasemi Majör (n=20)	Talasemi İntermedia (n=20)	
<b>Alan (mm<sup>2</sup>)</b>				
<b>Alın</b>	6993±2913 (3244-14501)	10482±20617 (3721-97777)	6301±2511 (3415-13544)	p <sub>1</sub> =0,95 p <sub>2</sub> =0,44 p <sub>3</sub> =0,51 <sup>x</sup>
<b>Burun</b>	2876±779 (1609-4350)	2700±581 (1513-3864)	2525±659 (1411-3676)	p <sub>1</sub> =0,34 p <sub>2</sub> =0,16 p <sub>3</sub> =0,44 <sup>*</sup>
<b>Sol Zigomatik</b>	2491±587 (1513-3736)	2672±562 (1719-3966)	2690±782 (1465-4468)	p <sub>1</sub> =0,95 p <sub>2</sub> =0,46 p <sub>3</sub> =0,29 <sup>*</sup>
<b>Sağ Zigomatik</b>	2562±555 (1720-3876)	2637±560 (1502-3670)	2588±814 (1451-4258)	p <sub>1</sub> =0,72 p <sub>2</sub> =0,93 p <sub>3</sub> =0,49 <sup>*</sup>
<b>Ağız</b>	2144±655 (1045-3479)	2413±625 (1413-3468)	2110±717 (1139-3468)	p <sub>1</sub> =0,24 p <sub>2</sub> =0,85 p <sub>3</sub> =0,23 <sup>*</sup>
<b>Hacim (mm<sup>3</sup>)</b>				
<b>Alın</b>	126212±95460 (20391-405805)	116065±52452 (49343-218520)	110929±79486 (13880-358909)	p <sub>1</sub> =0,21 p <sub>2</sub> =0,38 p <sub>3</sub> =0,85 <sup>*</sup>
<b>Burun</b>	17039±8615 (1349-30986)	14133±4490 (7155-26365)	12438±5303 (4470-24748)	p <sub>1</sub> =0,22 p <sub>2</sub> =0,08 p <sub>3</sub> =0,34 <sup>*</sup>
<b>Sol Zigomatik</b>	43181±16312 (16209-78140)	40155±14331 (7330-66545)	34162±18989 (5509-76401)	p <sub>1</sub> =0,26 p <sub>2</sub> =0,16 p <sub>3</sub> =0,66 <sup>*</sup>
<b>Sağ Zigomatik</b>	44603±14699 (19972-71741)	44539±15613 (20134-78317)	31605±16152 (6138-58989)	<b>p<sub>1</sub>=0,028 p<sub>2</sub>=0,028</b> p <sub>3</sub> =0,95 <sup>*</sup>
<b>Ağız</b>	4383±2487 (1227-10115)	6155±4972 (1345-19201)	4832±2681 (1045-11629)	p <sub>1</sub> =0,74 p <sub>2</sub> =0,62 p <sub>3</sub> =0,30 <sup>x</sup>
<b>Lineer Ölçüm (mm)</b>				
<b>Alın</b>	95,98±9,07 (78,82-109,37)	97,94±7,37 (84,60-112,48)	89,11±10,14 (77,44-113,91)	<b>p<sub>1</sub>=0,009 p<sub>2</sub>=0,045</b> p <sub>3</sub> =0,64 <sup>x</sup>
<b>Burun Kökü</b>	23,38±3,31 (18,97-31,51)	23,96±2,88 (19,45-31,44)	24,27±3,77 (18,21-31,82)	p <sub>1</sub> =0,72 p <sub>2</sub> =0,31 p <sub>3</sub> =0,37 <sup>x</sup>
<b>Burun Ucu</b>	31,36±3,32 (25,16-37,21)	28,62±2,03 (26,21-32,72)	28,66±3,33 (23,30-38,60)	p <sub>1</sub> =0,89 <b>p<sub>2</sub>=0,013</b> <b>p<sub>3</sub>=0,020</b>
<b>Geodesik Ölçüm (mm)</b>				
<b>Alın</b>	110,93±9,88 (88,85-128,55)	110,53±11,73 (90,62-137,14)	98,75±12,03 (84,47-129,04)	<b>p<sub>1</sub>=0,006 p<sub>2</sub>=0,002</b> p <sub>3</sub> =0,80 <sup>x</sup>
<b>Burun Kökü</b>	35,20±6,32 (27,27-50,68)	33,18±4,16 (24,86-41,10)	30,66±5,44 (2,23-44,04)	p <sub>1</sub> =0,079 <b>p<sub>2</sub>=0,026</b> p <sub>3</sub> =0,43 <sup>*</sup>
<b>Burun Ucu</b>	49,49±10,04 (33,89-64,11)	44,82±6,04 (36,60-61,10)	42,41±6,51 (33,16-54,39)	p <sub>1</sub> =0,37 <b>p<sub>2</sub>=0,015</b> p <sub>3</sub> =0,18 <sup>*</sup>

<sup>x</sup> Kruskal Wallis testi kullanıldı. <sup>\*</sup> Anova testi kullanıldı.

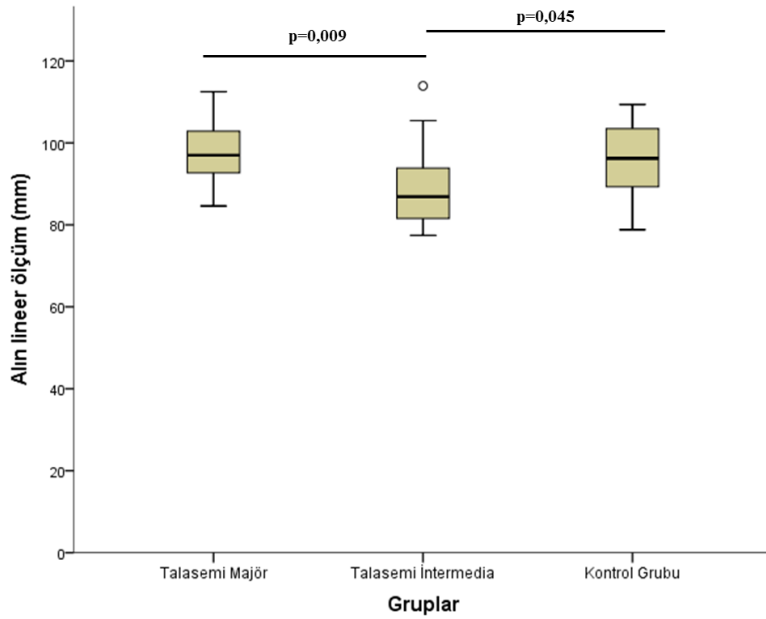
p<sub>1</sub> = TM ve Tİ grupları arasında bulunan p değeri

p<sub>2</sub> = Tİ ve kontrol grupları arasında bulunan p değeri

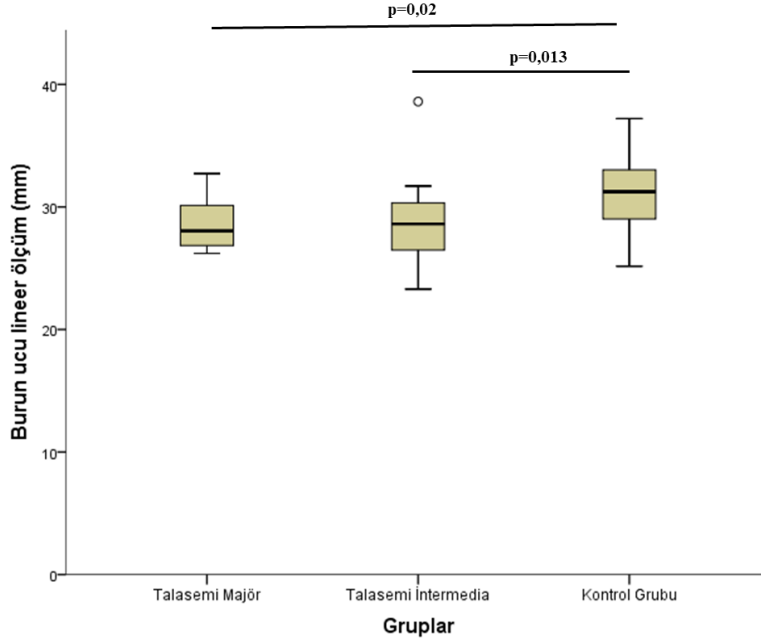
p<sub>3</sub> = TM ve kontrol grupları arasında bulunan p değeri



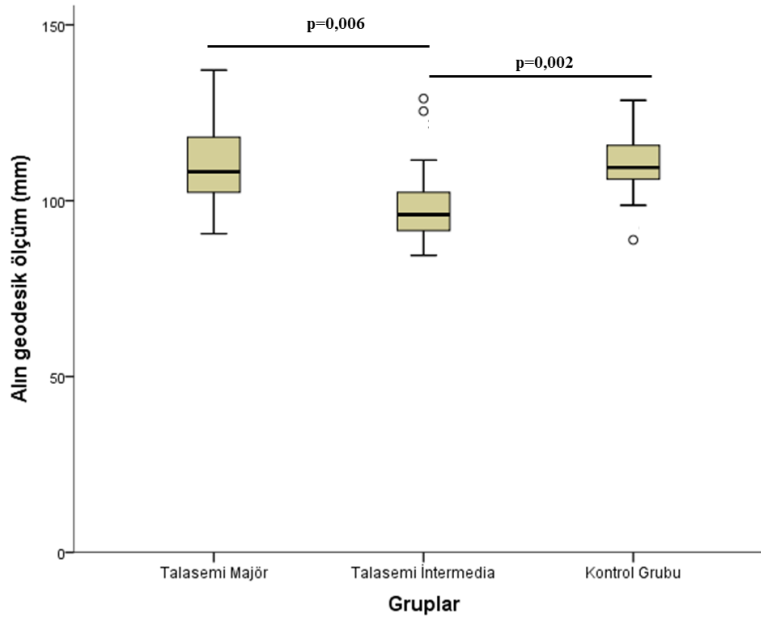
**Şekil 4.1.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) sağ zigomatik hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



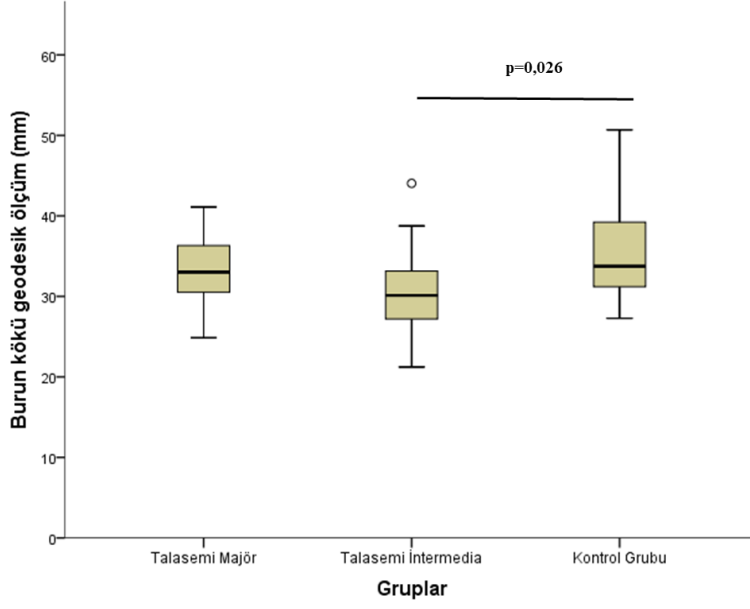
**Şekil 4.2.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) alın lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



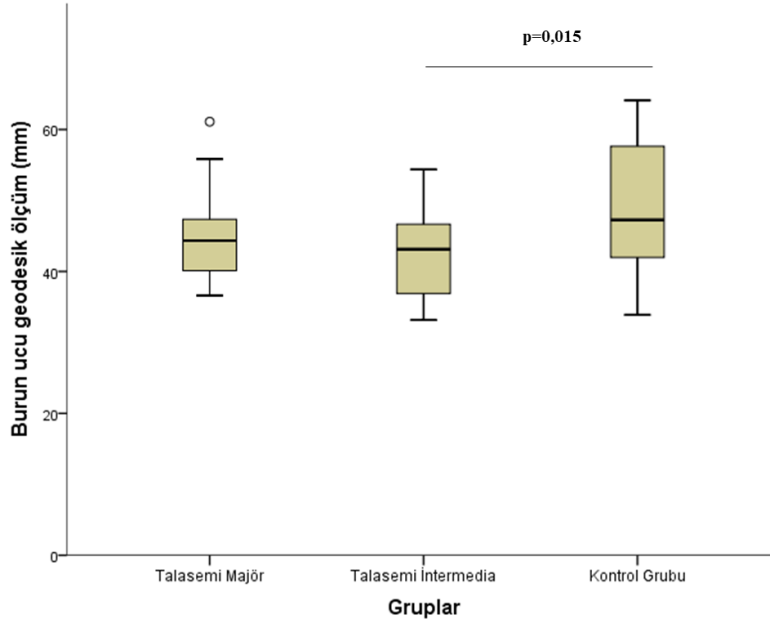
**Şekil 4.3.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun ucu lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



**Şekil 4.4.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) alın geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



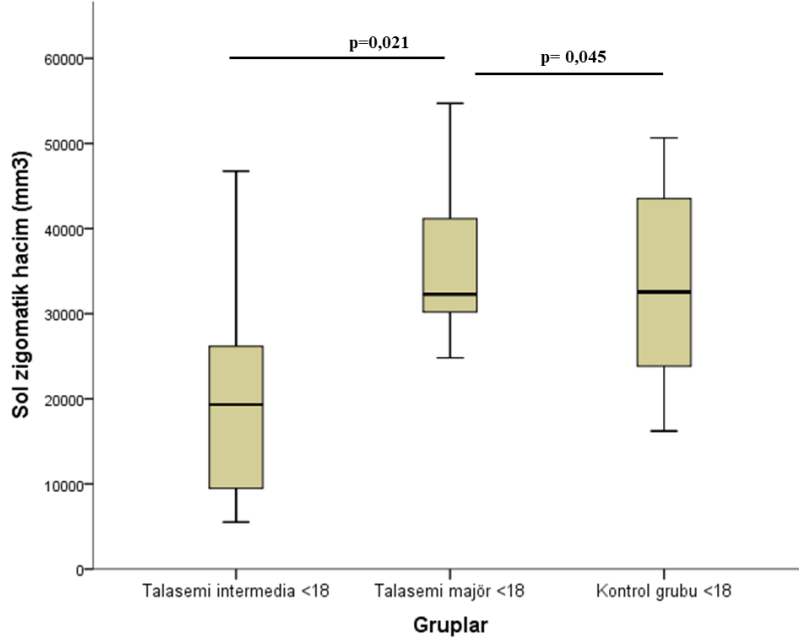
**Şekil 4.5.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun kökü geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



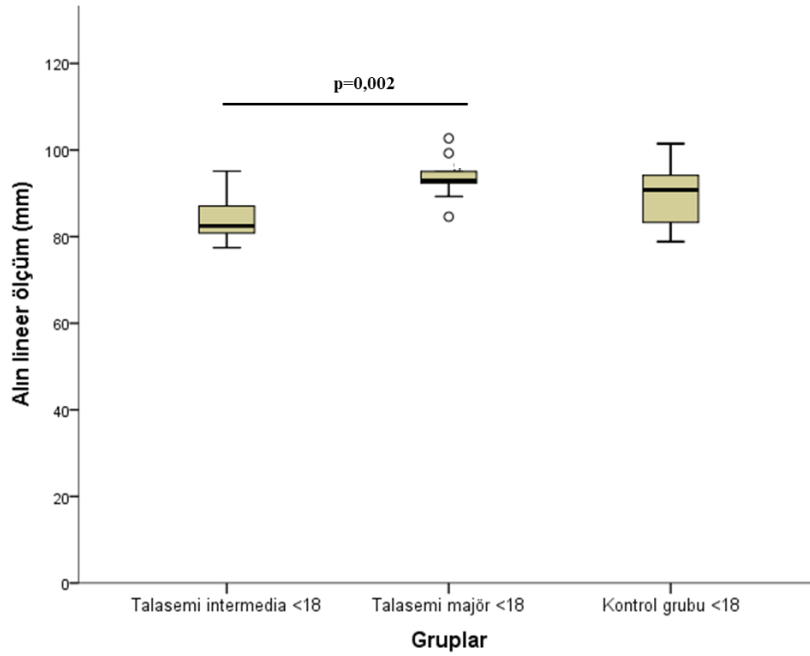
**Şekil 4.6.** Kontrol ve talasemi gruplarının (TM ve Tİ) burun ucu geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.

#### 4.1.1. 18 Yaşından Küçük TM, Tİ ve Kontrol Grubu Olgularının Ölçümleri

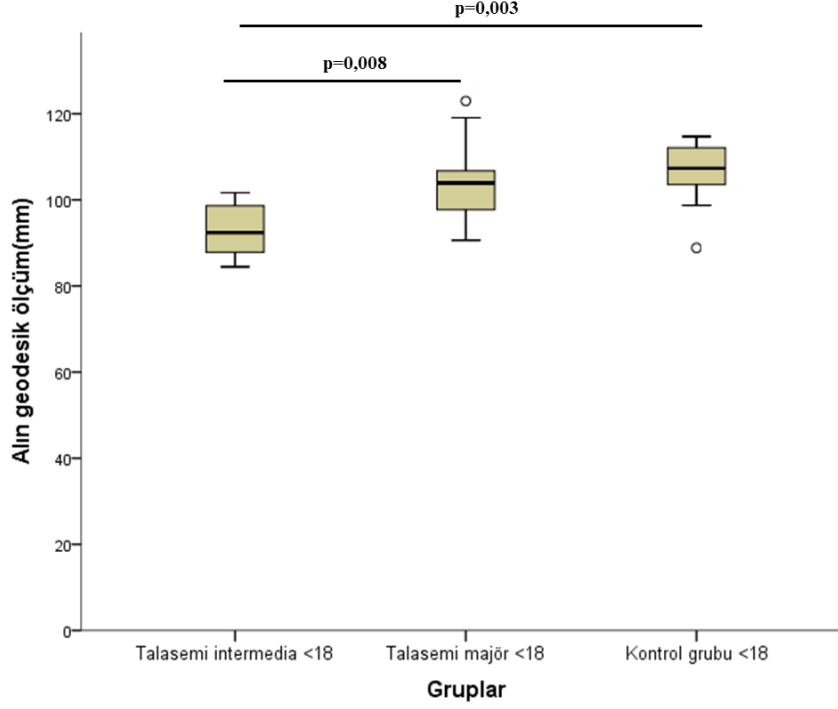
TM, Tİ ve kontrol gruplarının her biri kendi içinde iki gruba ayrıldı. Her bir grup 18 yaşından küçük olguları kapsamaktadır. Gruplarda cinsiyet farkı olmadan karşılaştırmalar yapılmıştır. Bütün gruplarda n=10'dur. TM grubunun transfüzyona başlama yaşı Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,003). TM grubunun transfüzyon sayısı Tİ grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0,002). TM grubunun tanı yaşı Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,006). 18 yaşından küçük TM, Tİ ve kontrol grupları ile RMS, alın alan, burun alan, sol zigomatik alan, sağ zigomatik alan değerleri arasında fark bulunmamıştır. TM grubunun ağız alan ölçümü Tİ grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0,041). Kontrol grubunun ağız alan ölçümü TM grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,049). 18 yaşından küçük TM, Tİ ve kontrol grupları ile alın hacim, burun hacim ve ağız hacim değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun sol zigomatik hacim ölçümü TM grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,021). Tİ grubunun sol zigomatik hacim ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,045) (Şekil 4.7). Tİ grubunun sağ zigomatik hacim ölçümü TM grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,029). Tİ grubunun sağ zigomatik hacim ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,013). 18 yaşından küçük TM, Tİ ve kontrol grupları ile burun ucu lineer ölçüm ve burun kökü lineer ölçüm değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun alın lineer ölçümü TM grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,002) (Şekil 4.8). 18 yaşından küçük TM, Tİ ve kontrol grupları ile burun ucu geodesik ölçüm ve burun kökü geodesik ölçüm değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun alın geodesik ölçümü TM grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,008). Tİ grubunun alın geodesik ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (p=0,003) (Şekil 4.9).



**Şekil 4.7.** 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının sol zigomatik hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



**Şekil 4.8.** 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının alin lineer ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



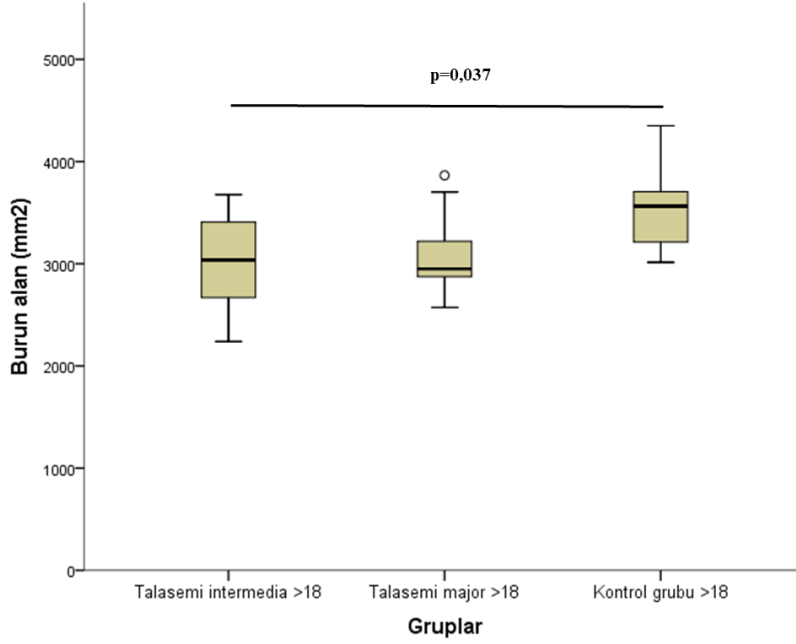
**Şekil 4.9.** 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının alın geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.

#### 4.1.2. 18 Yaşından Büyük TM, Tİ ve Kontrol Grubu Olgularının Ölçümleri

TM, Tİ ve kontrol gruplarının her biri kendi içinde iki gruba ayrıldı. Her bir grup 18 yaşından büyük olguları kapsamaktadır. Gruplarda cinsiyet farkı olmadan karşılaştırmalar yapılmıştır. Bütün gruplardaki olgu sayısı 10'dur.

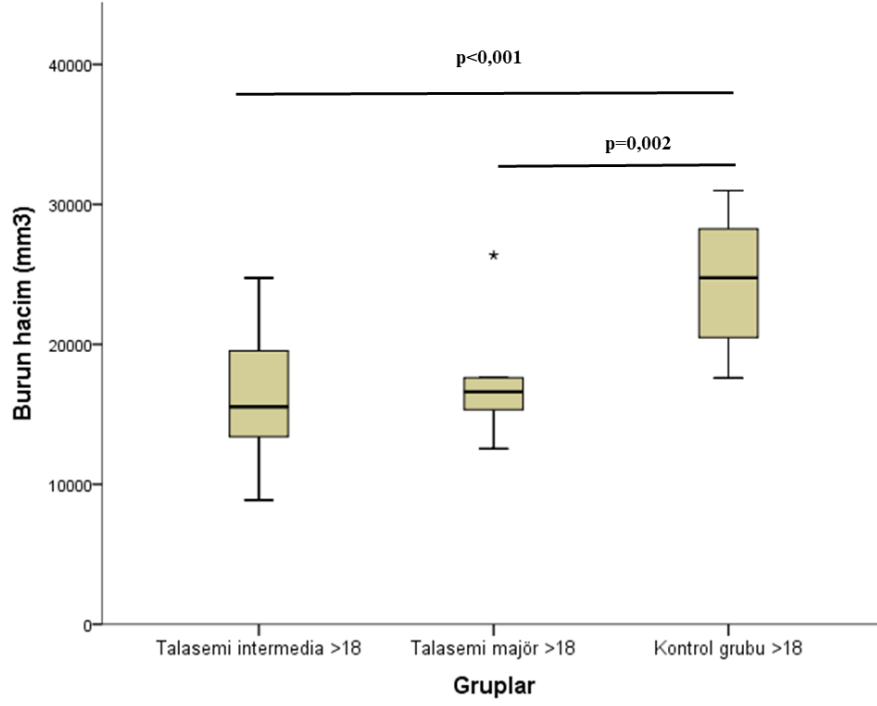
18 yaşından büyük TM, Tİ ve kontrol grupları ile transfüzyon sayısı arasında fark bulunmamıştır. TM grubunun transfüzyona başlama yaşı Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,009$ ). TM grubunun tanı yaşı Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). TM grubunun RMS ölçümü Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,028$ ). TM grubunun RMS ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,014$ ). 18 yaşından büyük TM, Tİ ve kontrol grupları ile alın alan, sol zigomatik alan, sağ zigomatik alan ve ağız alan değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun burun alan ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,037$ ) (Şekil 4.10). 18 yaşından büyük TM, Tİ ve kontrol grupları ile alın hacim, sol zigomatik hacim, sağ zigomatik hacim ve ağız hacim değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun burun hacim ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). TM

grubunun burun hacim ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ) (Şekil 4.11). 18 yaşından büyük TM, Tİ ve kontrol grupları ile alın lineer ölçüm, burun kökü lineer ölçüm değerleri arasında fark bulunmamıştır. TM grubunun burun ucu lineer ölçümü Tİ grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,008$ ). Tİ grubunun burun ucu lineer ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,013$ ). TM grubunun burun ucu lineer ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Tİ grubunun burun ucu lineer ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,038$ ). 18 yaşından büyük TM, Tİ ve kontrol grupları ile alın geodesik ölçüm değeri arasında fark bulunmamıştır. Tİ grubunun burun ucu geodesik ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). TM grubunun burun ucu geodesik ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.12). Tİ grubunun burun kökü geodesik ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0,025$ ) (Şekil 4.13).

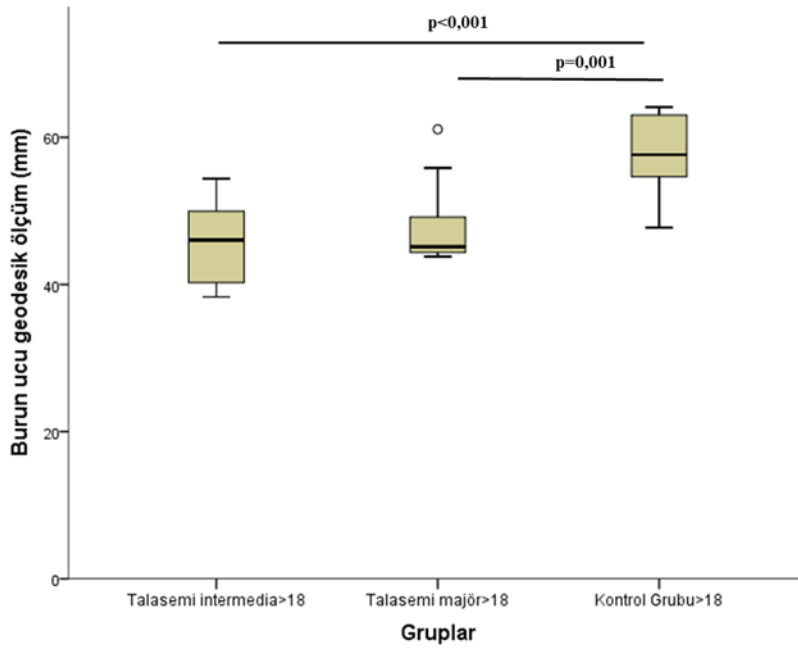


**Şekil 4.10.** 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun alan ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.

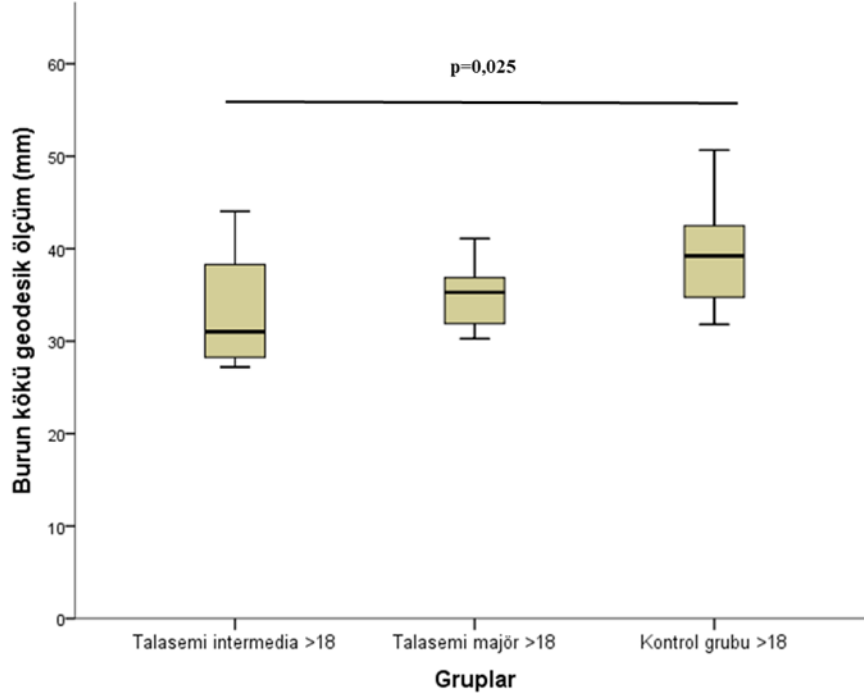




**Şekil 4.11.** 18 yaşından küçük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun hacim ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



**Şekil 4.12.** 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun ucu geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.



**Şekil 4.13.** 18 yaşından büyük kontrol ve talasemi (TM ve Tİ) gruplarının burun kökü geodesik ölçümünün kutu grafiği olarak gösterilmesi.

## 4.2. Korelasyonlar

TM grubunda transfüzyon sayısının; sol zigomatik alan ( $p=0,004$   $r=0,611$ ), burun alan ( $p=0,006$   $r=0,593$ ), alın hacim ( $p=0,005$   $r=0,605$ ) ve sağ elmacık hacim ( $p=0,009$   $r=0,568$ ) ölçümü ile pozitif korelasyon göstermiştir. Talasemi intermedia grubunda; transfüzyon sayısı ile alın alan ( $p=0,001$   $r=0,885$ ), burun alan ( $p=0,003$   $r=0,832$ ), burun hacim ( $p=0,007$   $r=0,785$ ) ve sağ zigomatik hacim ( $p=0,005$   $r=0,807$ ) pozitif korelasyon göstermiştir. 18 yaşından küçük TM grubunda ise; transfüzyon sayısı ile sol zigomatik alan ( $p=0,007$   $r=0,784$ ), sol zigomatik hacim ( $p=0,003$   $r=0,873$ ) ve sağ zigomatik hacim ( $p=0,003$   $r=0,823$ ) pozitif korelasyon göstermiştir. 18 yaşından büyük TM grubunda; transfüzyon sayısı ve burun kökü lineer ölçüm pozitif korelasyon göstermiştir ( $p=0,007$   $r=0,790$ ). Bu yaş grubunda transfüzyona başlama yaşı ile alın alan ( $p=0,003$   $r=-0,832$ ) ve alın hacim ( $p=0,004$   $r=-0,81$ ) negatif korelasyon göstermiştir. 18 yaşından küçük talasemi intermedia grubunun transfüzyona başlama yaşı ve alın lineer ölçüm pozitif korelasyon göstermiştir ( $p=0,006$   $r=0,970$ ).

## 5. TARTIŞMA

Hastalığın ağır formu olan TM hastaları, yaşamlarını devam ettirebilmek için düzenli olarak kan transfüzyonu alırlar. Talasemi intermedia hastalarının klinik bulguları ve bu hastalardaki anemi, TM hastalarına göre daha hafiftir. Talasemi intermedia hastaları hiç kan transfüzyonu almayabilir ya da aralıklarla transfüzyona ihtiyaç duyabilirler. Yetersiz kan transfüzyonu alan hastalarda kemik iliği daha fazla çalışır. Yüz ve kraniyal kemiklerdeki değişiklikler ise kemik iliğinin aşırı genişlemesi ile görülür. Talasemi majör hastalarının kraniyofasiyal özellikleri arasında daha büyük elmacık kemikleri, bir kemirgen veya "sincap benzeri" yüz, çökmüş bir burun köprüsü ve çıkıntılı bir maksilla bulunur (Karakas ve ark., 2016).

Yeteri kadar kan transfüzyonu yapılan TM hastalarında kemik iliği baskılanır ve yüzde oluşabilecek şekil değişikliklerinin önüne geçilmiş olur. Bununla birlikte büyüme geriliği/boy kısalığı, ergenliğin gecikmesi, cinsiyet hormonlarının az üretilmesi (hipogonadizm), diyabet, tiroid bezinin az çalışması (hipotiroidizm), paratiroid bezinin az çalışması (hipoparatiroidizm), böbrek üstü bezlerde tembellik (adrenal yetmezlik), kemik erimesi (osteoporoz), kalp yetmezliği gibi klinik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunların önüne düzenli transfüzyonlarıyla geçilebilir. Geçmişte düzenli tedavi edilmeyen talasemi hastaları belirgin bir yüz tipine sahip ve uzun yıllar yaşamını sürdüremezken günümüzde düzenli takip ile uzun yıllar kaliteli bir şekilde yaşamlarını sürdürebilirler. Kan transfüzyonu ile birlikte hastalarda demir birikimi olmaya başlar ve bu demir kalp, karaciğer, tiroid bezleri ve gonadlarda birikmesiyle farklı hastalıklara yol açar. Tedavi edilip önlemi alınmazsa ölümle sonuçlanır. Bunu önlemek için çeşitli şelatörler kullanılır. Geçmişte zorlayıcı ve kısıtlı şelatörler ile hastaların yaşam kalitesi düşük seyretmekteydi. Artık şelatörler gelişmiş ve çeşitlenmiş olduğundan hastaların uyumlu kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu da tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini arttıracak sebeplerden biridir. Talasemi intermedia hastalarının karaciğer ve dalak büyümesi, büyüme-gelişme geriliği ve özellikle yüz ve kafa kemiklerindeki anormallikler düzenli kan transfüzyonuna başlama kriterlerindedir.

Çalışmamızda; kan transfüzyonu alan TM hastalarının ve kan transfüzyonu almayan ya da aralıklarla almış olan Tİ hastalarının yüzlerindeki değişikliklerin üç boyutlu gösterilmesi ve bu değişikliklerin kan transfüzyonu, transfüzyon başlama zamanı, tedavi uyumu ve süresi gibi faktörlerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı. Ayrıca, çalışmaya sağlıklı bireyler de dahil edilerek gruplar arası farklılıklar belirlendi. Daha önceki çalışmalara bakıldığında Tİ ve TM gruplarının dahil edildiği ve 3 boyutlu şekil değişikliğinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle bu çalışma orijinal bir çalışma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda TM, Tİ ve kontrol gruplarının 3 boyutlu anatomik ölçümlerinin dışında kilo, boy, tanı yaşı, transfüzyon başlama yaşı, transfüzyon sayısı bilgileri ve laboratuvar değerlerine (hemoglobin, ferritin, CRP, MCV, MCH) bakıldı. Çalışmamızda yaş farkı olmadan bakıldığında TM, Tİ ve kontrol grupları arasında yaş, boy ve kilo ölçümlerinde bir farklılık bulunmadı. 18 yaşından büyük kontrol grubunun kiloları 18 yaşından büyük TM ve Tİ hastalarına kilolarından daha yüksek bulundu. Buna sebep olarak talasemi hastalarının büyüme ve gelişmesinin daha yavaş olduğu söylenebilir.

Tanı yaşının TM hastalarında Tİ grubuna göre daha erken olduğu görüldü. Bunun sebebi TM hastalarının Tİ hastalarına göre daha ağır klinik göstermelerinden dolayı klinik bulguların daha erken dönemde ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir. Tİ hastaları erken yaşta halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve kan sayımında düşüklük gibi durumlarla karşılaşmadığı için TM hastalarına göre daha geç tanı alabilirler. TM ve Tİ hastalarının 18 yaşından küçük gruplarına bakıldığı zaman TM hastaları yine daha erken tanı alıyor sonucuna ulaşılmış olsa da tanı yaşı ortalamalarının 18 yaşından büyüklere oranla daha düşük olduğu görüldü. Burada ki farklılık günümüzde, ülkemizde tüm evlenecek olan çiftlerin talasemi taşıyıcılığı taramalarının yapılıyor olmasıdır. Herhangi bir taşıyıcılık durumunda kişilere genetik danışmanlık verilerek çocuklarında görülebilecek olası durumlar anlatılmaktadır. Bu sayede gebelikle birlikte çocuğun hasta olup olmadığı erken teşhis edilebilmektedir. Aile gebeliği sonlandırma yerine devam ettirmeyi seçmiş olsa da erken ve düzenli tedavinin önemi hakkında bilgilendirilmiş olmaktadır. Talasemi majör hastalarının klinik bulguları daha erken dönemde ortaya çıktığından ve klinik daha ağır seyrettiğinden bu hastalarda transfüzyon başlama yaşı Tİ hastalarına oranla daha

erkendir. Çalışmamızdaki bulgular da bu sonuçla uyumludur. Talasemi intermedia hastalarında transfüzyon başlama kararını uygun zamanda almak hastaların normal gelişiminin sağlanması ve şekil değişikliklerinin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Talasemi intermedia hastalarında enfeksiyonsuz dönemde art arda iki seferde hemoglobin düzeyinin 7 g/dL'nin altında olması, hastanın büyüme gelişme geriliğinin olması, talasemik yüz görünümünün başlaması veya ilerlemiş hepatosplenomegali bulgularının olması transfüzyon başlama kararını vermede önemli kriterler arasındadır. Ancak, birçok merkezde Tİ hastalarının transfüzyon kararı diğer kriterlere bakılmaksızın yalnızca Hb değeri ile takip edilmektedir. Hemoglobin değeri 7 g/dL'nin üzerindeki hastalara transfüzyon başlanmamakta ve sonuçta hastalarda büyüme gelişme geriliği ve şekil değişiklikleri görülmektedir. Bu nedenle Tİ hastalarının yakın takibi önemlidir. Çalışmamızın bulgularına göre 18 yaşından küçük TM ve Tİ hastalarının 18 yaşından büyük TM ve Tİ hastalarına göre daha erken transfüzyon almaya başladığı görüldü. Bunun nedeni ise olguların daha erken tanı alması ve transfüzyon kararının zamanında verilmesi olduğu düşünülmektedir.

Tanımlayıcı istatistikler dışında laboratuvar değerleri de hastanın takibinde önemli yer taşımaktadır. Çalışmamızda tüm olguların tam kan sayımları ve ferritin değerleri bakıldı. Hb değerleri TM ve Tİ hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ayrıca, Tİ hastalarının Hb değerleri TM hastalarına göre daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedenlerinden biri TM hastalarının düzenli olarak kan transfüzyonu almalarından kaynaklandığı düşünülebilir. Buna bağlı olarak Tİ hastalarının MCV ve MCH değerleri de TM ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Gruplar arasında CRP değeri açısından herhangi bir fark bulunmadı. Talasemi majör bireylerin ferritin değerleri aldıkları transfüzyonlara bağlı olarak Tİ ve kontrol gruplarının ferritin değerlerine göre daha yüksek bulundu. Talasemi intermedia olgularının ferritin değerlerinin kontrol grubunun ferritin değerlerinden daha yüksek olmasının sebebi ise aralıklarla aldıkları transfüzyonun yanı sıra artmış gastrointestinal sistem demir emilimi nedeniyledir. Önceki bir çalışmada Tİ hastalarındaki demir birikiminin, etkisiz eritropoezinin neden olduğu artmış demir emiliminden kaynaklandığı bildirilmiştir (Cao ve Galanello, 2010).

Ölçümlerde alın, burun, sol zigomatik kemikler, sağ zigomatik kemikler ve ağız incelendi. Bu bölümlerin özellikle seçilmesinin sebebi şekil değişikliğini oluşturan başlıca bölgeler olmasındandır. Bu bölümlerin alan ve hacim ölçümleri her bölgeye uygulandı. Alan ve hacim ölçümlerinin dışında asimetri ölçümü için RMS, lineer ve geodesik ölçümler kullanıldı. Yaştan bağımsız olarak gruplara baktığımızda çalışmamızda alan ölçümlerinde hiçbir farklılık bulunmadığı görüldü. Hacim ölçümlerinde ise sağ zigomatik hacim dışında herhangi bir fark bulunamadı. Zigomatik hacimler Tİ grubunda TM ve kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Ancak, sol zigomatik ölçümdeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Alan ve hacim ölçümlerinin dışında lineer ve geodesik ölçümlerde çalışmamızda ele alındı. Alın lineer ölçümü Tİ grubunda diğer gruplardan farklı olarak daha küçük bulundu. Burun ucu lineer ölçümünde ise kontrol grubunun ölçümü TM ve Tİ gruplarına göre daha büyük bulundu. Lineer ölçümlerin yapıldığı bölgeler geodesik ölçüm ile ölçüldüğünde alın, burun kökü ve burun ucu olmak üzere bu bölgelerin tamamında farklılık bulundu. Alın bölgesinde lineer ölçümde olduğu gibi Tİ grubunun geodesik ölçümü daha düşük bulundu. Burun ucu bölgesinin geodesik ölçümünde de lineer ölçümde olduğu gibi kontrol grubunda Tİ grubuna göre daha büyük bulundu. Lineer ölçümden farklı olarak burun kökü geodesik ölçümde farklılık görüldü. Burada kontrol grubunun burun kökü ölçümü Tİ grubuna göre daha büyük bulundu. Çalışmamız sonucunda gruplar arasında alan ve hacim ölçümlerinde belirgin farklılıklar bulunmamasına rağmen lineer ve geodesik ölçümlerde özellikle Tİ ve kontrol grupları arasında farklılıklar dikkat çekmektedir. TM hastalarının kraniyofasiyal değişikliklerini ortaya çıkartmak için 2016 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada antropometri adı verilen insan vücudundaki kemik, kas ve yağ dokusu bileşimlerinin ölçülmesinde kullanılan bir yöntem kullanılmıştır (Karakas ve ark., 2016). Yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak ağız genişliği ve burun genişliği, burun yüksekliği, burun ucu çıkıntısı ve burun kökü genişliği ölçülmüş. Çalışma sonucunda TM gruplarının ağız genişliğini kontrol gruplarına göre daha küçük bulunmuş. Tüm hastaların nazal bölgedeki ölçümleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Erkeklerde burun yüksekliği ve burun ucu çıkıntısı ölçümleri kontrol grubundan anlamlı derecede küçük bulunmuş. Kadın hastalarda nazal kök genişliği ve burun genişliği ölçümleri kontrol grubundan anlamlı

derecede büyük bulunmuş; ancak, burun ucu çıkıntısı ölçümleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (Karakas ve ark., 2016). Karakaş ve arkadaşları çalışmalarında yalnızca TM ve kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Bizim çalışmamızda TM ile kontrol grubu arasında alın ve burun lineer ve geodesik ölçümlerde farklılık (burun ucu lineer ölçümü hariç) bulunmamıştır. Bu durum merkezimizdeki olguların çok düzenli olarak transfüzyon yapılmaları ile ilişkili olabilir.

Başka bir çalışma alın boyutlarının cinsiyetlere göre farklılık gösterdiği ve yaş ilerledikçe alın boyutlarının arttığı tespit edilmiştir (Frank ve ark., 2019). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında RMS dışında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Yaşa bağlı artış bizim çalışmamızda da bulunmuştur ancak bu artışın yaş ilerledikçe vücut ve yüz hatlarının da genişlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hacimsel ölçümler ile ilgili yaptığımız literatür araştırmalarında talasemi hastalarında yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmalar çoğunlukla burun tıkanıklığı vb. gibi durumlardan dolayı nazal sinüsleri konu almıştır (Ragab ve ark., 2015). Ağız bölgesini konu alan çalışmalar genellikle ortodontik çalışmalar olup diş yapısının bozulmasını konu almıştır. Bunlardan farklı olarak bir çalışma talasemi hastalarında oral belirtiler olarak ağız kuruluğu, ağızda yanma hissi, uyuşma, tat almada fonksiyonel bozukluk gibi bulguları değerlendirmiştir (Wang ve ark., 2013). Çalışmaya 65 talasemi hastası dahil edilmiş ve 130 kontrol grubu seçilmiştir. Oral mukozal kliniğinde laboratuvar şartlarında değerlendirmeler yapılmış, biyopsi örnekleri alınmış ve hastaların tecrübelerine başvurulmuştur. Bulunan sonuçlara göre talasemi hastalarında oral fonksiyonel bulguların düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışma bize ağızdaki yapısal bozulmaların fonksiyonel bozulmalara da yol açabileceğini gösterebilir. Şekil bozukluklarını olabildiğince engellemek hastaların yalnızca dış görünüşlerini değil aynı zamanda yaşam kalitelerini de artıracaktır.

Geodesik ölçüm içeren bir çalışmada TM grubu hastaların kardiyak demir yükünün görüntüledikten sonra geodesik ölçüm ile ana hatlarının belirlendiği ve bu yöntemle ölçümlerin yapıldığını bildirilmiştir (Luo ve ark., 2015). Araştırmacılar geodesik ölçüm ile kardiyak demir yükünün daha yüksek bulunduğunu fakat uygulanmasının manuel yöntemle göre daha zor olduğunu vurgulamışlardır.

Yüzdeki belirli bir alan büyüme gösterdiği zaman bu yüzün her iki tarafında da aynı oranda olmayabilir. Bu da yüzdeki asimetriyi arttıracaktır. Talasemi hastalarında asimetrinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda üç boyutlu anatomik ölçümlerin yanı sıra yüzde oluşabilecek asimetriyi göstermek için RMS değerleri de ölçüldü. TM grubunun RMS ölçümü Tİ ve kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Talasemi hastalığının tedavisinde her geçen gün yenilikler olmakta ve hastaların gerek yaşam süreleri gerekse yaşam kaliteleri artmaktadır. Çalışmamızda 4-43 yaşları arasında 60 bireyin ölçümleri alınmıştır. Özellikle 2000'li yılların başından sonra oral şelatörlerin kullanılmaya başlanması, güvenli ve uygun transfüzyonların yapılması ve erken tanı konması gibi etkenlerden dolayı talasemik çocuklardaki şekil değişikliklerinin daha az olabileceği düşünülerek olgular 18 yaş altı ve üstü olarak gruplandırılarak değerlendirildi. Yaştan bağımsız olarak tanı gruplarında alan ve hacim ölçümlerini karşılaştırdığımızda sadece sağ zigomatik hacim ölçümü farklı bulundu. 18 yaşından büyük TM ve Tİ hastalarının burun hacim ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. 18 yaşından büyük TM ve Tİ olgularının burun ucu lineer ve geodesik ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. 18 yaşından küçük olgularda ise burun alan, hacim, lineer ve geodesik ölçümleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Bilindiği gibi talasemi hastalarının tipik yüz görünümünde burun kökünün basık olduğu bilinmektedir. Bu durum hastalardaki anemi sonucu ortaya çıkmaktadır. Talasemilerde burun öne doğru basık ve yanlara doğru genişleyerek küçülür. 2001 yılında Tİ hastasını konu alan bir çalışmada, hiç kan transfüzyonu almamış bir hastanın burundaki şekil değişikliğine bağlı olarak hastanın uyku sırasında solunum sıkıntısı, horlama gibi durumlar yaşadığını göstermiştir. Bunu göstermek için BT ve MR kullanılmış. Tİ tanılı hastaya düzenli transfüzyon yaparak ve hidroksiüre kullanarak bu süre içinde hiçbir solunum ya da horlama gibi sıkıntılar yaşamadığını göstermişlerdir (Kapelushnik ve ark., 2001). Bu çalışma bize talasemi hastalarında şekil değişikliği başlamadan önce düzenli transfüzyon başlanmasının yalnızca hastaların görünümü değil aynı zamanda yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir.

18 yaşından küçük Tİ grubunda sağ ve sol zigomatik hacim ölçümü TM ve kontrol gruplarından daha düşük bulundu. 18 yaşından büyük gruplarda zigomatik kemik



ölçümlerinde bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlara göre 18 yaşından küçük Tİ grubunun zigomatik kemiklerinin daha küçük olması büyüme ve gelişmenin daha yavaş olduğunu gösterebilir. 18 yaşından küçük gruplarda ağız alan ölçümüne bakıldığında TM grubunun ağız alan ölçümü Tİ grubuna ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. 18 yaşından büyük gruplarda ağız ölçümlerinde herhangi bir fark bulunmadı. TM hastalarında klinik daha ağır seyrettiği için Tİ hastalarına göre talasemik yüz görünümü daha kolay ve erken görülebilir. Bunu 18 yaşından büyüklerde görmeme sebebimiz ise; yaş ilerledikçe her iki grup hastanın da yüz şeklinin değişikliğe uğramasından dolayı arada bir fark olmayabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada TM gruplarının ağız genişliğini kontrol gruplarına göre daha küçük bulunmuştur (Karakas ve ark., 2016). Bu iki çalışmanın bulgularının farklı olmasının nedeni Karakaş ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 4-36 yaş aralığında olması ve çocuk ve erişkin olarak ayrılmamasından kaynaklanıyor olması olabilir.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çocukları ele almış bir çalışmada maksiller sinüslerin 3B BT ile görüntülenmesi incelenmiştir (Di Mauro ve ark., 2016). Bu çalışmada 22 çocuk TM hastası ve aynı sayıda kontrol grubu yer almıştır. Her iki grubun radyolojik görüntülemeleri yapıldıktan sonra bulunan sonuçlarda TM hastalarının maksiller sinüsleri kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Zigomatik kemikleri birebir kapsamasa da yakın bölgeler olmasından dolayı bizim çalışmamıza paralellik göstermektedir. Fakat biz TM grubu ile kontrol grubu arasında bir farklılığa rastlamazken bu farkı Tİ grubunda sağ zigomatik hacminin diğer iki gruptan düşük bulunduğu görüldü. Merkezimize takip edilen çocuk talasemi hastalarının çoğu ilk 6 ay içinde transfüzyona başlamış ve düzenli olarak kan transfüzyonu yapılmıştır. Bu nedenle TM hastalarımızın maksillalarında bir farklılık bulunamamıştır.

Hastaları yaşlarına göre değerlendiren çalışmalara bakıldığında çalışmalardan birinde Suriye’de yaşayan TM çocukların kraniyofasiyal parametrelerini ele alınmıştır (Takriti ve Dashash, 2011). Çocukların yaşları 8-12 arasında değişmektedir ve toplam 51 olgu içermektedir. Çalışmada ölçümler lineer ve açısal sefalometrik radyografiler çekilerek yapılmış Bizim çalışmamızdan farklı olarak mandibula, kraniyal, maksilla ve dişler çalışılmıştır. Çalışma, talasemili çocuklarda dikey yönde yüzün büyüdüğü ile ön ve arka

yüz yüksekliğinin artmış olduğunu göstermiştir. Bu noktada bizim çalışmamızdan farklılaşmıştır. 2012 yılında yapılan benzer bir çalışmada 18 yaşından küçük TM hastaları incelenmiştir (Elangovan ve ark., 2013). Çalışmada, hastaların tanı amaçlı alınmış lateral sefalometrik radyografileri kullanılmış, dişlerini incelemek için ağız içi periodontal indeks probu kullanmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda hastalarda belirgin sincap yüz görünümü, eyer burun görünümü ve diş yapılarındaki bozukluklar belirlemişlerdir. Aynı çalışma sonucunda çocukluk çağında yetersiz kan transfüzyonu alan hastaların ergenlikte daha fazla kemik değişimine sahip olacağı sonucuna varmışlardır. Bu bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda lineer ölçüm daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur. Bunlardan biri de İran'da TM hastalarının dahil olduğu bir çalışmadır (Amini ve ark., 2013). Çalışmaya özellikle 8-14 yaş grubu arasındaki çocukları dahil edilmiştir. TM tanılı çocukların yumuşak doku özelliklerini, burun ve dudakların doğrusal, açısız ölçümleri incelenmiştir. Araştırmacılar TM hastalarının yumuşak doku ve ağız kemik yapılarında anlamlı farklılıklar gözlemişlerdir. Çalışmanın sonunda ise 3 boyutlu bir çalışma yapılmasını tavsiye etmişlerdir.

18 yaşından büyük TM hastalarında Tİ hastalarına ve kontrol grubuna göre RMS değeri daha düşük bulundu. Daha önce talasemi hastalarında yüzdeki asimetriyi inceleyen bir çalışma bulunmadığı için Tİ hastalarında ki asimetrinin daha az olmasının nedeni için kesin bir şey söylemek zor olur. Asimetrinin yapılan kan transfüzyonu ile ilişkili olup olmadığı da bilinmemektedir. Diğer gruplarda RMS değeri bu ölçümlerden etkilenmezken Tİ grubu etkilenmiştir. Alansal ve hacimsel ölçümlerin büyüklüğü bize kemik iliğinin fazla çalışarak yüz kemiklerinin genişlediğini göstermektedir. Ölçümler ne kadar büyük olursa Tİ grubundaki asimetri o kadar fazla olacaktır sonucuna ulaşabiliriz. Hasta gruplarında kemik iliğinin vücuda kan üretmek için fazla çalışmasıyla yüzdeki kemik iliğinin genişleyip şekil değişikliği oluşturduğu bilinmektedir. Amerika'da 2012 yılında yapılan bir olgu sunumu çalışmasında; 10 yaşında tanı almış Tİ hastasının hemoglobin düzeyinin 7,5-10 g/dL arasında tutulduğu bildirilmiştir. Hasta 20'li yaşların başında yüzündeki değişikliklerin farkına varmıştır. Üç boyutlu, radyolojik incelemelerde ve ağız ve diş cerrahisi incelemeleri sonucunda sol mandibulanın belirgin bir şekilde büyüdüğü ve yüzün sağ tarafı ile farklılık gösterdiği

görülmüştür (Park ve ark., 2012). Bu da bizim çalışmamızda bulduğumuz RMS değerleri arasındaki farkın erken teşhis ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. RMS değerinin ölçüp yüzdeki asimetrinin önemini vurgulayan ya da talasemi hastalarında RMS değerini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Literatürde taramalarımız sırasında bu konuda yapılan çalışmalarda Tİ ve TM olarak talasemi hastalarının iki gruba ayrıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmalarda genel olarak talasemi hastalarının veya TM hastalarının ele alındığı görüldü. Çalışmamız TM ve Tİ grubunun hem kontrol hem de birbirleriyle karşılaştırılması açısından özgün bir çalışmadır. Çalışmamız ayrıca çocuk ve erişkin grupları karşılaştırarak diğer çalışmalardan farklılık göstermiştir. Daha öncede belirttiğimiz gibi talasemi hastalarında kraniyofasiyal ölçümler farklı cihazlar kullanılarak ve çoğunlukta iki boyutlu olarak yapılmıştır. Fakat üç boyutlu hiçbir zararlı ışın içermeyen *Artec Eva 3D* kullanılarak yapılan bir çalışma literatür taramalarında bulunamamıştır. Bu cihaz günümüzde klinik olarak daha çok plastik cerrahisinin sık kullandığı bir alet olsa da gerek güvenilir ölçümü ile gerek detaylı analizleri yapabileceğimiz programı ile talasemi hastalarının kraniyofasiyal özelliklerini ortaya koymamızda önemli rol oynamıştır. Üç boyutlu ölçüm ile yüzdeki her bir bölümün alansal, hacimsel, doğrusal ve geodesik olarak ölçümleri yapıldı. Geodesik ölçüm de talasemi hastalarının yüz hatlarının sınırlarını ölçmek için daha önce kullanılmış bir yöntem değildir. Bu konuda da çalışmamız özgünlük göstermektedir.

Sonuç olarak gerek Tİ gerekse TM hastalarındaki yüz değişikliklerinin önceki çalışmalardaki bulgulara bakarak daha azaldığını söyleyebiliriz. Özellikle çocuk hastalarda kraniyofasiyel değişikliklerin neredeyse hiç olmadığını buna karşılık erişkin hastalarda özellikle burundaki değişikliklerin dikkat çektiğini görmekteyiz. Bu farklılık son yıllarda uygulanan tedavilerin etkinliğini göstermektedir. Ancak bu sonuçlar tüm hastalar için genellenemez. Ülkemizin birçok yerinde hala transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 7-8 g/dL arasında olacak şekilde transfüzyon alan hastalarımız ve bu tedavi protokolünü uygulayan merkezlerimiz bulunmaktadır. Farklı transfüzyon rejimleri uygulayan farklı merkezlerin hastalarından oluşan çok merkezli bir çalışma yapılarak transfüzyon başlama yaşı, transfüzyon sıklığı ve transfüzyon öncesi Hb

değerlerinin hastalarının yüz görünümüne ve gelişimlerine etkisi daha etkin olarak karşılaştırılabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırmanın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Tİ grubunun sağ zigomatik hacim ölçümü TM ve kontrol gruplarına göre daha düşük bulundu.
2. Tİ grubunun alın lineer ölçümleri TM ve kontrol gruplarına göre daha düşük bulundu.
3. Tİ grubunun alın geodesik ölçümleri TM ve kontrol gruplarına göre daha düşük bulundu.
4. Tİ grubunun ağız alan ölçümü TM grubundan daha düşük bulundu.
5. Tİ grubunun sol ve sağ zigomatik hacim ölçümü TM grubundan daha düşük bulundu.
6. Tİ grubunun alın lineer ölçümü TM grubundan daha düşük bulundu.
7. Tİ grubunun alın geodesik ölçümü TM grubundan daha düşük bulundu.
8. TM grubunun asimetri ölçümü Tİ grubundan daha düşük bulundu.
9. Tİ grubunun burun alan ve hacim ölçümü kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre önerilerimiz:

1. Genel olarak baktığımızda geç tanı almış veya tedavisi eksik yapılan hasta gruplarında şekil değişiklikleri daha fazla görülmüştür. Bu sonuca dayanarak hangi grup olursa olsun tedavileri yakından takip edilmelidir.
2. Transfüzyona başlama yaşı anatomik ölçümler ile doğrudan etkili bulunmuştur. Bir hastada; laboratuvar, endokrin, kardiyolojik bulguları gibi durumlar dışında

yüzdeki oluşan şekil değişikliği transfüzyona başlama kriterlerinin içinde yer almalıdır.

3. Hb değeri ile çok fazla veri elde etmiş olmasak da bulduğumuz birkaç korelasyon da Hb değeri düştükçe yüzdeki kemiklerin bazılarının büyüdüğü görülmüştür. Bu durum bize Hb değerinin sağlıklı bireylere yakın tutulması ile yüzde oluşabilecek şekil değişikliklerinin önüne geçebileceğimizi gösterir.
4. Sonuçları genel olarak değerlendirdiğimizde kraniyofasiyal dediğimiz bölgede tipik talasemi görünümünü tek bir yer belirlemiyor. Çeşitli ölçümlerimiz sonucunda bir bölge kontrol grubuna benzerlik gösterse de diğer bölgeler aynı benzerliği göstermeyebilir. Yüzde tek taraflı bir şekil değişikliği oluşmaya başlayabilir. Bu da talasemik yüz görünümü iyi bilerek hastayı daha yakından takip etmeyi gerektirir. Oluşabilecek farklılıklar ne kadar iyi bilinirse oluşabilecek şekil değişikliklerinin önüne o kadar kısa sürede geçilebilir.
5. Hasta sayılarımızın az olması ve hastaların takiplerinin birbirinden farklı olması çalışmamızı kısıtlamıştır. Buna ilişkin daha fazla hasta sayısı ile eğer mümkün ise TM ve Tİ grupları kendi içinde aynı mutasyonlara sahip olan hastalar seçilerek çalışmaların yapılmasına devam edilmelidir.

## KAYNAKLAR

Abbasinazari, M., Alavian, S. M., Behnava, B., Asgharina, M., Salimi, S., Keshvari, M., Karim, P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis c and beta thalassemia major, a pilot study. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2014; 8 (12): HC16-19.

Aksoy, M. The history of beta-thalassemia in turkey. The Turkish journal of pediatrics. 1991; 33 (3): 195-197.

Alia T. Thajeel, J. A. A.-T. Cephalometric analysis of craniofacial deformity of  $\beta$ thalassemic major by using computed tomography J Bagh College Dentistry 2013; 25(4): 39-43.

Amini, F., Borzabadi-Farahani, A., Mashayekhi, Z., Pousti, M., & Amirtouri, M. Soft-tissue profile characteristics in children with beta thalassaemia major. Acta odontologica Scandinavica. 2013; 71 (5): 1071-1076.

Andreu-Arasa, V. C., Chapman, M. N., Kuno, H., Fujita, A., & Sakai, O. Craniofacial manifestations of systemic disorders: Ct and mr imaging findings and imaging approach. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2018; 38 (3): 890-911.

Annie Nguyen, V. S. E. J. (2012). Developmental biology of the hematologic system. In C. A. Gleason (Ed.), *Avery's diseases of the newborn* (pp. 1047-1055).

Arumugam, P., & Malik, P. Genetic therapy for beta-thalassemia: From the bench to the bedside. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2010; 2010: 445-450.

Asadov, C., Alimirzoeva, Z., Mammadova, T., Aliyeva, G., Gafarova, S., & Mammadov, J. Beta-thalassemia intermedia: A comprehensive overview and novel approaches. International journal of hematology. 2018; 108 (1): 5-21.

Aydinok, Y., Oymak, Y., Atabay, B., Aydogan, G., Yesilipek, A., Unal, S., Karakas, Z. A national registry of thalassemia in turkey: Demographic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2018; 35 (1): 12-18.

Azam, M., & Bhatti, N. Hair-on-end appearance. *Archives of disease in childhood*. 2006; 91 (9): 735.

Beksac, M. S., Gumruk, F., Gurgey, A., Cakar, N., Mumusoglu, S., Ozyuncu, O., & Altay, C. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in hacettepe university, turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2011; 28 (1): 51-55.

Berssenbrugge, P., Berlin, N. F., Kebeck, G., Runte, C., Jung, S., Kleinheinz, J., & Dirksen, D. 2d and 3d analysis methods of facial asymmetry in comparison. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014; 42 (6): e327-334.

Borah, G. L., & Rankin, M. K. Appearance is a function of the face. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; 125 (3): 873-878.

Bouguila, J., Besbes, G., & Khochtali, H. Skeletal facial deformity in patients with beta thalassemia major: Report of one tunisian case and a review of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015; 79 (11): 1955-1958.

Camaschella, C., & Cappellini, M. D. Thalassemia intermedia. *Haematologica*. 1995; 80 (1): 58-68.

Cao, A., & Galanello, R. Beta-thalassemia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2010; 12 (2): 61-76.

Cao, A., & Kan, Y. W. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013; 3 (2): a011775.



Cappellini, M. D., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., & Taher, A. (2008). Guidelines for the clinical management of thalassaemia [internet]. In (Vol. 2nd Revised edition). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation.

Cappellini, M. D., & Motta, I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2017; 2017 (1): 278-283.

Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A. T. Insight onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1: S145-159.

Cavdar, A. O., & Arcasoy, A. The incidence of  $\alpha$ -thalassemia and abnormal hemoglobins in turkey. *Acta haematologica*. 1971; 45 (5): 312-318.

Choudhry, V. P. Thalassemia minor and major: Current management. *Indian journal of pediatrics*. 2017; 84 (8): 607-611.

Curuk, M. A. Hb h (beta4) disease in cukurova, southern turkey. *Hemoglobin*. 2007; 31 (2): 265-271.

Di Mauro, R., Greco, L., Melis, M., Manenti, G., Floris, R., Giacomini, P. G., Di Girolamo, S. Radiological and clinical difficulties in the management of chronic maxillary sinusitis in beta thalassaemic paediatric patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2016; 84: 75-80.

Eder, M., Brockmann, G., Zimmermann, A., Papadopoulos, M. A., Schwenzer-Zimmerer, K., Zeilhofer, H. F., Kovacs, L. Evaluation of precision and accuracy assessment of different 3-d surface imaging systems for biomedical purposes. *Journal of digital imaging*. 2013; 26 (2): 163-172.

Fettah, A., Bayram, C., Yarali, N., Isik, P., Kara, A., Culha, V., & Tunc, B. Beta-globin gene mutations in turkish children with beta-thalassemia: Results from a single center study. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013; 5 (1): e2013055.

Forget, B. (2000). Hematology: Basic principles and practice In R. B. Hoffman, E.J. Silberstein, L.E. (Ed.), *Thalassemia syndromes* (pp. 485–509).

Frank, K., Gotkin, R. H., Pavicic, T., Morozov, S. P., Gombolevskiy, V. A., Petraikin, A. V., Cotofana, S. Age and gender differences of the frontal bone: A computed tomographic (ct)-based study. *Aesthetic surgery journal*. 2019; 39 (7): 699-710.

Galanello, R., & Origa, R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010; 5: 11.

Garewal, G., Das, R., Awasthi, A., Ahluwalia, J., & Marwaha, R. K. The clinical significance of the spectrum of interactions of cap+1 (a-->c), a silent beta-globin gene mutation, with other beta-thalassemia mutations and globin gene modifiers in north indians. *European journal of haematology*. 2007; 79 (5): 417-421.

Harteveld, C. L., & Higgs, D. R. Alpha-thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010; 5: 13.

Higgs, D. R., Engel, J. D., & Stamatoyannopoulos, G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379 (9813): 373-383.

Jensen, P. D., Jensen, F. T., Christensen, T., Eiskjaer, H., Baandrup, U., & Nielsen, J. L. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: Indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. 2003; 101 (11): 4632-4639.

Kapelushnik, J., Shalev, H., Schulman, H., Moser, A., & Tamary, H. Upper airway obstruction-related sleep apnea in a child with thalassemia intermedia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2001; 23 (8): 525-526.

Karagiorga-Lagana, M., Voskaki, E., Sbyrakis, S., & Karaklis, A. Blood transfusions for the prevention of bone deformities in thalassemia intermedia. *Birth defects original article series*. 1987; 23 (5A): 435-439.

Karakas, S., Tellioglu, A. M., Bilgin, M., Omurlu, I. K., Caliskan, S., & Coskun, S. Craniofacial characteristics of thalassemia major patients. *The Eurasian journal of medicine*. 2016; 48 (3): 204-208.

Karimi, M., Cohan, N., De Sanctis, V., Mallat, N. S., & Taher, A. Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermedia. *Pediatric hematology and oncology*. 2014; 31 (7): 583-596.

Kim, J. Y., Jung, H. D., Jung, Y. S., Hwang, C. J., & Park, H. S. A simple classification of facial asymmetry by tml system. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014; 42 (4): 313-320.

Koban, K. C., Perko, P., Etzel, L., Li, Z., Schenck, T. L., & Giunta, R. E. Validation of two handheld devices against a non-portable three-dimensional surface scanner and assessment of potential use for intraoperative facial imaging. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2019.

Kohgo, Y., Ikuta, K., Ohtake, T., Torimoto, Y., & Kato, J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International journal of hematology*. 2008; 88 (1): 7-15.

Küpesiz, A. Beta talasemi majorde tanı (Vol. 4); 2014, p: 94-98.

Leung, W. C., Leung, K. Y., Lau, E. T., Tang, M. H., & Chan, V. Alpha-thalassaemia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2008; 13 (4): 215-222.

Li, C. K. New trend in the epidemiology of thalassaemia. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017; 39: 16-26.

Logothetis, J., Economidou, J., Constantoulakis, M., Augoustaki, O., Loewenson, R. B., & Bilek, M. Cephalofacial deformities in thalassemia major (cooley's anemia). A correlative study among 138 cases. *American journal of diseases of children*. 1971; 121 (4): 300-306.

Luo, Y. G., Ko, J. K., Shi, L., Guan, Y., Li, L., Qin, J., Wang, D. Myocardial iron loading assessment by automatic left ventricle segmentation with morphological operations and geodesic active contour on t2\* images. *Scientific reports*. 2015; 5: 12438.

Makis, A., Hatzimichael, E., Papassotiriou, I., & Voskaridou, E. 2017 clinical trials update in new treatments of beta-thalassemia. *American journal of hematology*. 2016; 91 (11): 1135-1145.

Mettananda, S., Gibbons, R. J., & Higgs, D. R. Alpha-globin as a molecular target in the treatment of beta-thalassemia. *Blood*. 2015; 125 (24): 3694-3701.

Modabber, A., Peters, F., Brokmeier, A., Goloborodko, E., Ghassemi, A., Lethaus, B., Mohlhenrich, S. C. Influence of connecting two standalone mobile three-dimensional scanners on accuracy comparing with a standard device in facial scanning. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2016; 7 (4): e4.

Modabber, A., Peters, F., Kniha, K., Goloborodko, E., Ghassemi, A., Lethaus, B., Mohlhenrich, S. C. Evaluation of the accuracy of a mobile and a stationary system for three-dimensional facial scanning. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016; 44 (10): 1719-1724.

Musallam, K. M., Angastiniotis, M., Eleftheriou, A., & Porter, J. B. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta haematologica*. 2013; 130 (2): 64-73.

Musallam, K. M., Rivella, S., Vichinsky, E., & Rachmilewitz, E. A. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013; 98 (6): 833-844.

Nathan David G , I. S. L., Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H, Fisher David E. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood the thalassemias; 2009, p: 1015-1016.

Olivieri, N. F., & Brittenham, G. M. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013; 3 (6).

Orkin, S. H., & Nathan, D. G. The thalassemias. *The New England journal of medicine*. 1976; 295 (13): 710-714.

Ozsoy, U. Comparison of different calculation methods used to analyze facial soft tissue asymmetry: Global and partial 3-dimensional quantitative evaluation of healthy subjects. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016; 74 (9): 1847 e1841-1849.

Ozsoy, U., Sekerci, R., Hizay, A., Yildirim, Y., & Uysal, H. Assessment of reproducibility and reliability of facial expressions using 3d handheld scanner. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2019; 47 (6): 895-901.

Ozsoy, U., Sekerci, R., & Ogut, E. Effect of sitting, standing, and supine body positions on facial soft tissue: Detailed 3d analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015; 44 (10): 1309-1316.

Park, N., Lazow, S., & Berger, J. Beta-thalassemia: Medical and surgical considerations in managing facial deformities: Case report and review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2012; 70 (4): e284-289.

Rachmilewitz, E. A., & Giardina, P. J. How i treat thalassemia. *Blood*. 2011; 118 (13): 3479-3488.

Ragab, A., Ragab, S. M., & Shawki, M. Impact of beta thalassemia on maxillary sinuses and sino-nasal passages: A case control study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015; 79 (12): 2253-2259.

Ribeil, J. A., Arlet, J. B., Dussiot, M., Moura, I. C., Courtois, G., & Hermine, O. Ineffective erythropoiesis in beta -thalassemia. *TheScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 394295.

Rivella, S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood reviews*. 2012; 26 Suppl 1: S12-15.

Rivella, S. Beta-thalassemias: Paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies. *Haematologica*. 2015; 100 (4): 418-430.

Rund, D., & Rachmilewitz, E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: Therapeutic implications. *Seminars in hematology*. 2001; 38 (4): 343-349.

Saad, G. S., Musallam, K. M., & Taher, A. T. The surgeon and the patient with beta-thalassaemia intermedia. *The British journal of surgery*. 2011; 98 (6): 751-760.

Shang, X., & Xu, X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017; 39: 3-15.

Smith, M. M., Renew, J. R., Nelson, J. A., & Barbara, D. W. Red blood cell disorders: Perioperative considerations for patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2018.

Sumera, A., Radhakrishnan, A., Baba, A. A., & George, E. Review: Beta-thalassemia and molecular chaperones. *Blood cells, molecules & diseases*. 2015; 54 (4): 348-352.

Taher, A., Isma'eel, H., & Cappellini, M. D. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood cells, molecules & diseases*. 2006; 37 (1): 12-20.

Taher, A. T., Musallam, K. M., & Inati, A. Iron overload: Consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1: S46-57.

Taher, A. T., & Saliba, A. N. Iron overload in thalassemia: Different organs at different rates. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2017; 2017 (1): 265-271.

Takriti, M., & Dashash, M. Craniofacial parameters of syrian children with beta-thalassemia major. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2011; 2 (2): 135-143.

Tanner, M. A., He, T., Westwood, M. A., Firmin, D. N., Pennell, D. J., & Thalassemia International Federation Heart, T. I. Multi-center validation of the transferability of the

magnetic resonance t2\* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica*. 2006; 91 (10): 1388-1391.

Thein, S. L. Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica*. 2005a; 90 (5): 649-660.

Thein, S. L. Pathophysiology of beta thalassemia--a guide to molecular therapies. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2005b: 31-37.

Toman, H. A., Hassan, R., Hassan, R., & Nasir, A. Craniofacial deformities in transfusion-dependent thalassemia patients in malaysia: Prevalence and effect of treatment. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011; 42 (5): 1233-1240.

Traeger-Synodinos, J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *International journal of laboratory hematology*. 2013; 35 (6): 571-579.

Vichinsky, E. P. Alpha thalassemia major--new mutations, intrauterine management, and outcomes. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2009: 35-41.

Wang, Y. P., Chang, J. Y., Wu, Y. C., Cheng, S. J., Chen, H. M., & Sun, A. Oral manifestations and blood profile in patients with thalassemia trait. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2013; 112 (12): 761-765.

Weatherall, D. J. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood reviews*. 2012; 26 Suppl 1: S3-6.

Wong, P., Fuller, P. J., Gillespie, M. T., & Milat, F. Bone disease in thalassemia: A molecular and clinical overview. *Endocrine reviews*. 2016; 37 (4): 320-346.

Xiao, N., Wang, Y., & Zhao, Y. J. [advances in determination of median sagittal plane of facial soft tissue]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*. 2018; 53 (7): 495-499.

Zhao, Y. J., Xiong, Y. X., & Wang, Y. Three-dimensional accuracy of facial scan for facial deformities in clinics: A new evaluation method for facial scanner accuracy. *PloS one*. 2017; 12 (1): e0169402.

Zivot, A., Lipton, J. M., Narla, A., & Blanc, L. Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine*. 2018; 24 (1)



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	DEMET	<b>Uyruğu</b>	T.C.
<b>Soyadı</b>	TEKELİ	<b>Tel no</b>	0534 527 94 96
<b>Doğum tarihi</b>	26.03.1991	<b>e-posta</b>	dmet_cskn@hotmail.com

### Eğitim Bilgileri

	<b>Mezun olduğu kurum</b>	<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>	Muratpaşa Lisesi	2009
<b>Lisans</b>	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	2016
<b>Yüksek Lisans</b>	Kalıtsal Kan Hastalıkları	
<b>Doktora</b>		

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
İngilizce	Yökdil	31.25

### Proje Deneyimi

<b>Proje Adı</b>	<b>Destekleyen kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>

**Burslar-Ödüller:** Meme Kanserlerinde Somatostatin ve Antioksidanların Hücre Membran Yağ Asidi Profili, Somatostatin Reseptörleri ve Sinyal İletim Mekanizmaları Üzerindeki Etkileri, 2018. Tübitak COST projesi

**Yayımlar ve Bildiriler:**