TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA DEMİR ŞELATÖRLERİNİN TEDAVİYE UYUNÇ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Şefika Pınar ŞENOL

DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

2014 - ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA DEMİR ŞELATÖRLERİNİN TEDAVİYE UYUNÇ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Şefika Pınar ŞENOL

DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

2014 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 25/07/2014

Prof. Dr. Serpil NEBİOĞLU
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı Başkanı
Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Danışman

Prof. Dr. Melih ALTAN
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Sinan SÜZEN
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kan Hastalıklarının Sınıflandırılması	1
1.2. Anemi ve Türleri	1
1.3. Hemoglobinopatiler	2
1.4. Hemoglobin, İşlevi ve Varyantları	3
1.5. BTM Hastalığı	5
1.5.1. Tarihçesi	5
1.5.2. Epidemiyolojisi	6
1.5.3. Patofizyolojisi	9
1.5.4. Tedavisi	11
1.5.4.1. Eritrosit Transfüzyonu Tedavisi	12
1.5.4.2. Demir Şelasyonu Tedavisi	12
1.5.4.3. Splenektomi	12
1.5.4.4. Komplikasyonlar ve Tedavisi	12
1.5.4.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar	13
1.5.4.4.2. Endokrin Komplikasyonlar	13
1.5.4.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	13
1.5.4.4.4. Hepatik Komplikasyonlar	14
1.5.4.5. Psikolojik ve Sosyal Destek	14
1.5.4.6. Kök Hücre Transplantasyonu	15

1.6. OHA Hastalığı 15
1.6.1. Tarihçesi 15
1.6.2. Epidemiyolojisi 16
1.6.3. Patofizyolojisi 16
1.6.4. Tedavisi 21
1.6.4.1. Hemoglobin F Yapımı 22
1.6.4.2. Eritrosit Çözünürlüğünün Değiştirilmesi 22
1.6.4.3. Orak Hücrelerin Mikrovasküler Bölgede Tutulmasının Azaltılması 24
1.7. Demir Şelasyonu Tedavisi 26
1.7.1. Demirin Önemi 26
1.7.2. Demir Metabolizması 26
1.7.3. Demir Yükünün Zararları 27
1.7.4. Talasemi ve OHA Hastalığı Olanlarda Demir Birikimi 28
1.7.5. Demir Birikiminin Ölçülmesi 30
1.7.6. Demir Şelatörleri 31
1.7.6.1. DFX 33
1.7.6.2. DFP 34
1.7.6.3. DFO 35
1.7.6.4. Demir Şelatörleri İle Kombinasyon Tedavisi 35
1.7.6.4.1. DFO + DFP 36
1.7.6.4.2. DFO + DFX 37
1.7.6.4.3. DFP + DFX 37
1.7.7. Demir Şelasyon Tedavisine Uyunç 38
2. GEREÇ VE YÖNTEM 39
2.1. Gereçler 39
2.2. Yöntemler 43
2.3. İstatistiksel Analiz 48
3. BULGULAR 49
3.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri 49
3.1.1. Pediatrik Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri 49

3.1.2. Erişkin Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri 53
3.2. Hastaların Sağlık Durumları ve Yaşam Kaliteleri 57
3.2.1. Pediatrik Hastaların Sağlık Durumları 57
3.2.2. Erişkin Hastaların Yaşam Kalitesi 59
3.3. Demir Şelatörlerinin Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreleri Üzerindeki Etkisi 61
3.3.1. Pediatrik Hastalarda DFX'in Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkisi 61
3.3.2. Erişkin Hastalarda DFX ve DFP'nin Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkisi 63
3.4. Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti 67
3.4.1. Pediatrik Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti 67
3.4.2. Erişkin Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti 73
4. TARTIŞMA 84
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 94
ÖZET 99
SUMMARY 100
KAYNAKLAR 101
EKLER
Ek - 1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Pediatrik Hastalar İçin) 110
Ek - 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Pediatrik Hastaların Yasal Temsilcisi İçin) 113
Ek - 3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Erişkin Hastalar İçin) 116
Ek - 4 Olgu Rapor Formu 119
Ek - 5 Pediatrik Hastalar İçin Demografik Veri Toplama Formu 122
Ek - 6 Erişkin Hastalar İçin Demografik Veri Toplama Formu 123
Ek - 7 Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) (*Child Health Questionare-Parent Form*; CHQ-PF50) 124
Ek - 8 Yaşam Kalitesi Anketi Kısa Form-36 (KF-36) (*Short Form*-36; SF-36) 128

Ek - 9 Pediatrik Hastalar İçin Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi 131
Ek - 10 Erişkin Hastalar İçin Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi 136
ÖZ GEÇMİŞ 141

ÖNSÖZ

Beta talasemi majör (BTM) hastalığı özellikle Akdeniz ülkelerinde gözlenen genetik geçişli süreğen bir hastalıktır. Hastalara düzenli olarak kan transfüzyonu yapılmaktadır; ayrıca hastalarda transfüzyon ve alyuvar yıkımına bağlı demir birikimi söz konusudur. Orak hücreli anemi (OHA) hastalığı olanlarda da transfüzyon sıklığına bağlı olarak demir birikimi görülmektedir. Vücuttaki aşırı demir, özellikle karaciğer, kalp ve böbrek gibi organlarda birikmekte, biriken demir ise dayanıklı olmadığından indirgenme/yükseltgenme tepkimelerine katılarak oksidatif strese ve sonuçta dokularda zedelenmeye neden olmaktadır. Demir birikimi görülen hastalarda vücuttan demiri uzaklaştırmak amacıyla demir şelatörleri kullanılmaktadır. Mersin ili, ülkemizde ve dünyada BTM ve OHA hastalıklarının sık görüldüğü yerlerden biridir. Ayrıca, İyi Eczacılık Uygulamaları kapsamında hasta odaklı bakımın tam anlamıyla sağlanabilmesi için, eczacının klinikler başta olmak üzere hastanelerde ve serbest eczanelerde doktor-hasta-eczacı üçgenindeki yerini almasının sağlanması gerekmektedir. Tek merkezli ve girişimsel olmayan bir gözlemsel ilaç çalışması özelliğindeki bu araştırmanın amacı, demir şelasyon tedavisi gören BTM veya OHA hastalığı olanların tedaviye uyunçları ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenerek, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmektir.

Tezimin doğuşundan, şekillenmesi, gelişmesi ve sonlanmasına dek her aşamada bilgi, deneyim ve emeğini esirgemeden olağanüstü özveriyle çalışan danışman hocam Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN'a, eğitimim boyunca her sorunumu dinleyip çözüm sunan Prof. Dr. Serpil NEBİOĞLU'na, hastaları ile çalışma yapmamı onaylayan ve hastanedeki çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen bu çalışmanın sorumlu araştırmacısı Prof. Dr. Eyüp Naci TİFTİK ile katılımcı hekimler Prof. Dr. Selma ÜNAL ve Uzm. Dr. Aydan AKDENİZ'e, istatistiksel analizlerin yapılmasına katkıda bulunan Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e, hasta bulmama yardımcı olan, hastalar ve aileleri ile iletişime geçmemde desteklerini esirgemeyen Ecz. Çağlar HİŞMİ, Dr. Çağatay ÇAVUŞOĞLU ile bölüm sekreteri Mahir AYRAN'a, çalışmam

boyunca beni destekleyen hocalarım Doç. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nihal SARI'ya ve çalışma arkadaşım Arş. Gör. Meryem TEMİZ'e çok teşekkür ederim.

Son olarak, son sınıf öğrencileri için burs başvuru programı açarak beni lisansüstü eğitime teşvik eden ve eğitimim boyunca maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a ve her soru ve sorunuma hızlı ve akılcı yanıt veren BİDEB uzmanı sayın Melih GÜNEŞ'e sonsuz teşekkürler …

Ve tabi ki bugünlere gelmemi sağlayan başta canım annem Necmiye ŞENOL ve attığım her adımda arkamda olan canım babam İhsan ŞENOL olmak üzere aileme en içten teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız …

SİMGELER VE KISALTMALAR

BTM	Beta talasemi majör
CHQ-PF50	Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) (*Child Health Questionare-Parent Form*)
DFO	Desferrioksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DM	*Diabetes mellitus*
Fe	Demir
Fe(II)	Ferröz demir
Fe(III)	Ferrik demir
Fe^{+2}	Ferröz demir
Fe^{+3}	Ferrik demir
H_2O_2	Hidrojen peroksit
Hb	Hemoglobin
HLA	İnsan lökosit antijeni (*human leucocyte antigen*)
KF-36	Kısa Form-36
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme (*magnetic resonance imaging*)
mRNA	Haberci ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*)
n	Hasta sayısı
ND	Normal değer
NO	Nitrik oksit
NO^-_3	Nitrat
NTBI	Transferrine bağlı olmayan demir (*nontransferrin bound iron*)
O_2	Dioksijen
OH-	Hidroksil iyonu
$OH^•$	Hidroksi radikali
OHA	Orak hücreli anemi
p	İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi (*probability*)

P	Puan
RBC	Eritrosit (*red blood cell*)
RES	Retiküloendoteliyal sistem
SDP	Son değerlendirme puanı
SF-36	*Short Form*-36
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TF	Transferrin
THD	Türk Hematoloji Derneği
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta
ζ	Zeta

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Kan hastalıklarının sınıflandırılması 1
Şekil 1.2. Dünya üzerinde hemoglobinopatilerin dağılımı 2
Şekil 1.3. Hemoglobinin kısımları 3
Şekil 1.4. Hemoglobin sentezinde rol alan genler 4
Şekil 1.5. Türkiye'de beta talasemi hastalarının dağılımı 7
Şekil 1.6. Otozomal resesif kalıtım 8
Şekil 1.7. Sık görülen beta talasemi mutasyonlarının nüfus dağılımı 9
Şekil 1.8. Beta talaseminin patofizyolojisi 10
Şekil 1.9. Pediatrik beta talasemi majör hastası 11
Şekil 1.10. OHA hastalığının fizyopatolojisi 18
Şekil 1.11. Hidroksiürenin orak hücre hastalığındaki etkileri 23
Şekil 1.12. Orak hücre dehidratasyonunda iyon taşınma yolları ve potansiyel terapötik blokörlerin etki yerleri 24
Şekil 1.13. Demir metabolizması 27
Şekil 1.14. Demir yükünün zedeleme mekanizması 28
Şekil 1.15. Talasemi hastalarında demir birikimi 29
Şekil 1.16. Üç farklı hastada kalbin ve karaciğerin kardiyovasküler manyetik rezonans T2* görüntüleme ile aynı eko zamanında görüntülenmesi 30
Şekil 1.17. Demir şelatörlerinin etki mekanizması 33
Şekil 1.18. DFP'nin "*shuttle*" mekanizması 36

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Normal insan globinleri 5
Çizelge 1.2. Beta talasemi olasılıkları 9
Çizelge 1.3. OHA hastalığının klinik bulguları 19
Çizelge. 1.4. OHA hastalığına bağlı süreğen organ zedelenmelerinin başlama yaşı ve görülme sıklığı 20
Çizelge 1.5. Vücudun demir içeriği 26
Çizelge 1.6. DFX, DFP ve DFO'nun karşılaştırılması 32
Çizelge 1.7. Demir şelatörleri ile kombinasyon tedavisinin özellikleri 35
Çizelge 2.1. Pediatrik hastaların sağlık durumuna ilişkin Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) alt başlıkları ve puanlandırılmaları 41
Çizelge 2.2. KF-36 ölçeğinin alt boyutları ve puanlandırılmaları 42
Çizelge 2.3. Pediatrik ve erişkin hastaların demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlıkları ve puanlandırılmaları 44
Çizelge 2.4. Hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta sayıları 46
Çizelge 3.1. Pediatrik hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri 50
Çizelge 3.2. Erişkin hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri 54
Çizelge 3.3. DFX ile demir şelasyon tedavisi yapılan pediatrik hastaların sağlık durumuna ilişkin Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) alt başlık puanları 58
Çizelge 3.4. Erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin KF-36 alt boyut puanları 60
Çizelge 3.5. Pediatrik hastalarda DFX'in hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi 62
Çizelge 3.6. Erişkin hastalarda DFX ve DFP'nin hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi 64
Çizelge 3.7. Pediatrik hastaların DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlık puanları 67
Çizelge 3.8. Pediatrik hastalarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları 71

Çizelge 3.9. Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlık puanları 73

Çizelge 3.10. Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları 81

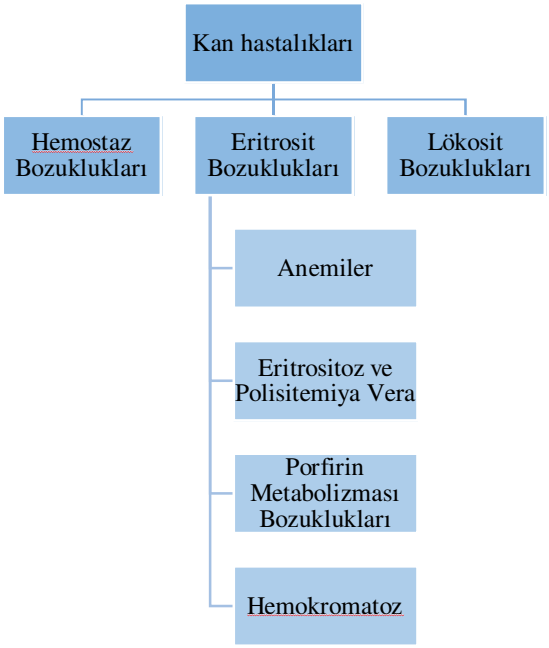
1. GİRİŞ

1.1. Kan Hastalıklarının Sınıflandırılması

Kan hastalıkları; hemostaz bozuklukları, lökosit bozuklukları ve eritrosit bozukluları olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır. Anemiler "eritrosit bozukluğu" başlığı altında incelenmektedir (Şekil 1.1) (Hillman ve ark., 2011).

1.2. Anemi ve Türleri

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre hemoglobin değerinin 15 yaş üstü erkeklerde 13 g/dl, 15 yaş üstü kadınlarda 11 g/dl'nin altına düşmesi durumudur (THD, 2011).



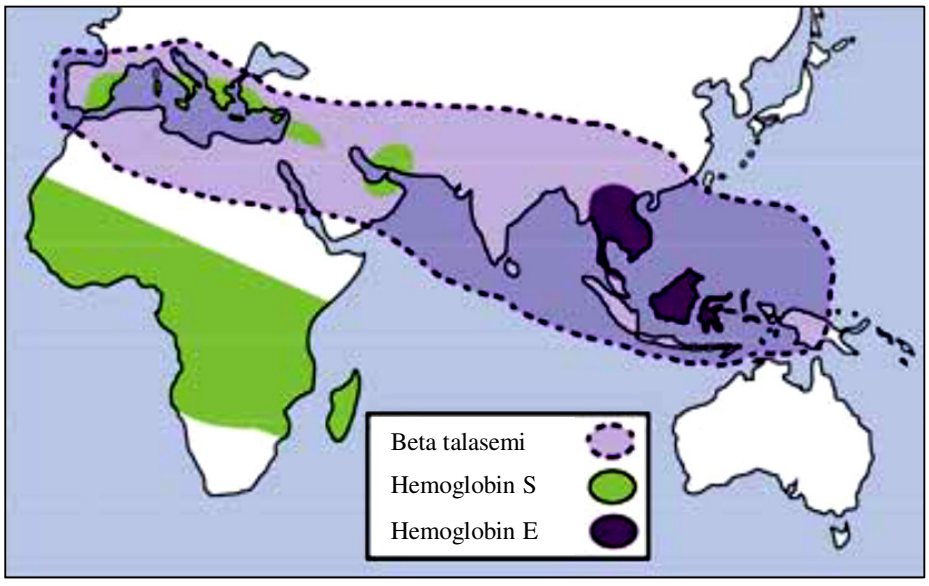
Şekil 1.1. Kan hastalıklarının sınıflandırılması (Hillman ve ark., 2011).

Anemi türleri nedenlerine göre aşağıda olduğu gibi sınıflandırılmaktadır (Hillmanve ark., 2011):

1. Kemik iliği zedelenmesine bağlı anemiler
2. Azalmış eritropoetin yanıtıyla ilişkili anemiler
3. Demir eksikliği anemisi
4. Makrositik anemiler
5. Displastik ve sideroblastik anemiler
6. Kan kaybına bağlı anemiler
7. Hemolitik anemiler
8. Hemoglobinopatiler

1.3. Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopati, hemoglobin molekülünün protein kısmı olan "globin" sentezindeki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal bir grup hastalığa verilen addır (Huisman, 1986; Emery ve Mueller, 1992; Cavalli-Sforza ve ark., 1996). Dünya üzerinde hemoglobinopatilerin dağılımı Şekil 1.2 'de gösterilmiştir.

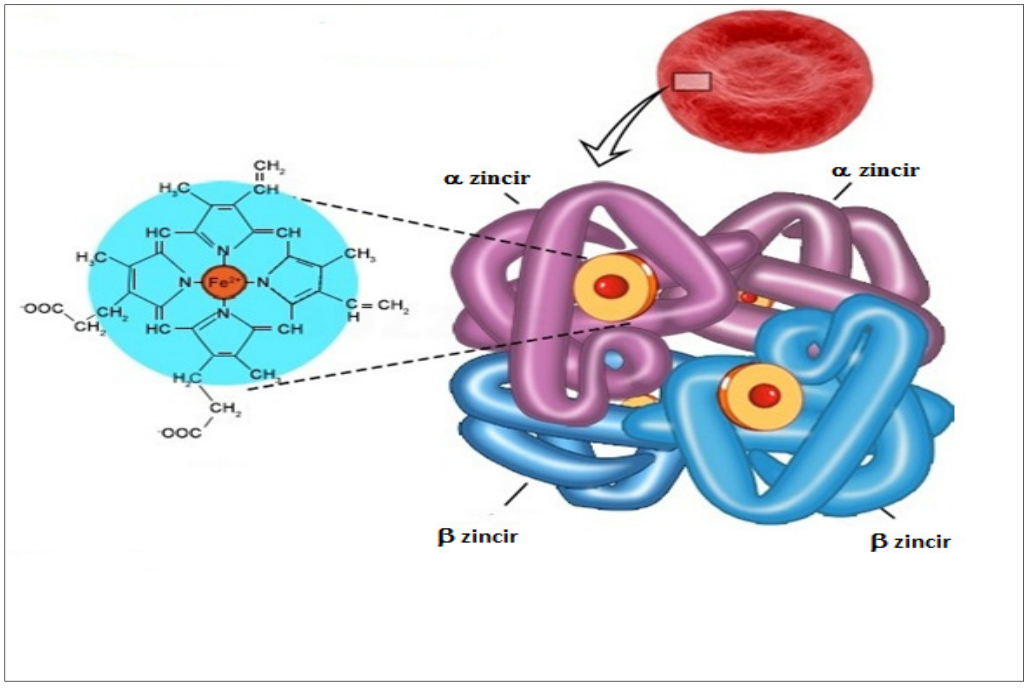


Şekil 1.2. Dünya üzerinde hemoglobinopatilerin dağılımı (Hillmanve ark., 2011).

DSÖ, dünyada hemoglobinopati sıklığını %5.1, taşıyıcı sayısını ise 266 milyon olarak açıklamıştır. Her yıl yaklaşık 300.000 hasta çocuğun dünyaya geldiği bildirilmiştir. Beta talasemi göçler nedeniyle neredeyse tüm dünyaya yayılmıştır. Hemoglobin S olarak da bilinen "orak hücreli anemi (OHA)" hastalığı Afrika'da, hemoglobin E ve α-talasemiler de Güneybatı Asya'da yoğunlaşmıştır (Hillman ve ark., 2011).

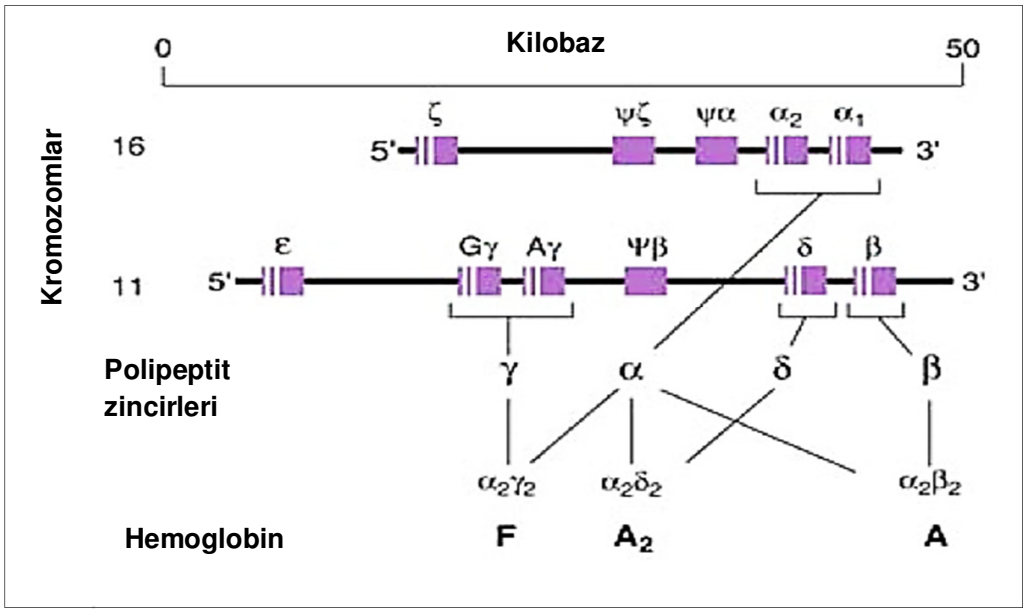
1.4. Hemoglobin, İşlevi ve Varyantları

Tetramer yapıda olan hemoglobin molekülü "globin" adı verilen protein kısmı ile "hem"adı verilen prostetik gruptan oluşmaktadır. Molekülün globin kısmında iki α ve iki α dışı polipeptit zinciri bulunmaktadır. Bu polipeptitlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır (Şekil 1.3) (Huisman, 1993; Lukens ve Lee, 1993; Huisman, 1995; Tokullugil ve ark., 1997).



Şekil 1.3. Hemoglobinin kısımları (Dhake, 2013).

Hemoglobinler yapısındaki globin proteinine göre çeşitlilik göstermektedir. Zincirin sentezlenmesinden hangi gen sorumlu ise zincir o genin adı ile adlandırılmaktadır. α-Globin zincirleri 16. kromozomda bulunan ve birbirleriyle yakından bağlantılı olan iki gen (α2 ve α1) tarafından kodlanmaktadır. α dışındaki zincirler (β, γ ve δ) 11. kromozomda yer alan bir gen kümesi tarafından kodlanırlar. Bu çeşitli globin zincirlerinin çiftler biçiminde eşleşmesi sonucunda üç tür hemoglobin ortaya çıkmaktadır: Hemoglobin F (α2γ2), hemoglobin A (α2β2) ve hemoglobin A2 (α2δ2). α-Globin zinciri sentezindeki bir bozukluk β-globin zincirlerinden oluşan bir tetramer olan hemoglobin H oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Hemoglobin sentezinde rol alan genler Şekil 1.4'te gösterilmiştir (Hillman ve ark., 2011).



Şekil 1.4. Hemoglobin sentezinde rol alan genler (Hillman ve ark., 2011).

Normal insan globinleri ile ilgili bilgiler Çizelge 4.1'de verilmiştir. Erişkinde hemoglobin A baskın olmasına karşın, az miktarda hemoglobin A2 de sentezlenir. Fetüs ve yenidoğanda hemoglobin F egemendir, doğumdan sonra hemoglobin F yerini hemoglobin A'ya bırakır. Beta talasemi majör (BTM) hastalığı olanlarda erişkin hemoglobinleri sentezlenemediği için vücut bu eksikliği fetal hemoglobin ile kompanse etmeye çalışmaktadır (Dirican, 2000).

Çizelge 1.1. Normal insan globinleri (Dirican, 2000).

Hemoglabin (Hb)Türü	Tetramerik Yapı	Erişkin	Yenidoğan
Erişkin			
Hemoglobin A	α2 β2 (2 alfa, 2 beta)	%95-98	%20-30
Hemoglobin A2	α2 δ2 (2 alfa, 2 delta)	%2-3	%0.2
Fetal			
Hemoglobin F	α2 γ2 (2 alfa, 2 gama)	< %1	%80
Embriyonik			
Gower 1	ζ2 ε2 (2 zeta, 2 epsilon)	0	0
Gower 2	α2 ε2 (2 alfa, 2 epsilon)	0	0
Hemoglobin *Portland*	ζ2 γ2 (2 zeta, 2 gama)	0	0

Hemoglobin varyantları "kalitatif varyantlar" ve "kantitatif varyantlar" olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kantitatif varyantlar polipeptit zincirinde yapısal değişiklik içerir. Klinik açıdan önemli olanlara örnek olarak hemoglobin S, hemoglobin C ve hemoglobin E verilebilir. Kantitatif varyantlar, polipeptit zincirlerinin az sentezlendiği ya da hiç sentezlenmediği varyantlardır. Talasemiler kantitatif varyantların en önemlisidir (Dönbak, 2005).

1.5. BTM Hastalığı

"Talasemi" terimi normal erişkin insan hemoglobin molekülünü oluşturan polipeptit zincirlerinden (α ya da β) birinin sentezindeki azalma ya da hiç sentezlenmeme nedeniyle eritrositlerin hemoglobin ile dolumunun azalması ve anemiyle sonuçlanan bir grup kan hastalığını ifade etmektedir (Cappellini ve ark., 2008). α zincir yapımı azlığı alfa talasemi, β zincir yapımı azlığı beta talasemi hastalığına neden olmaktadır.

1.5.1. Tarihçesi

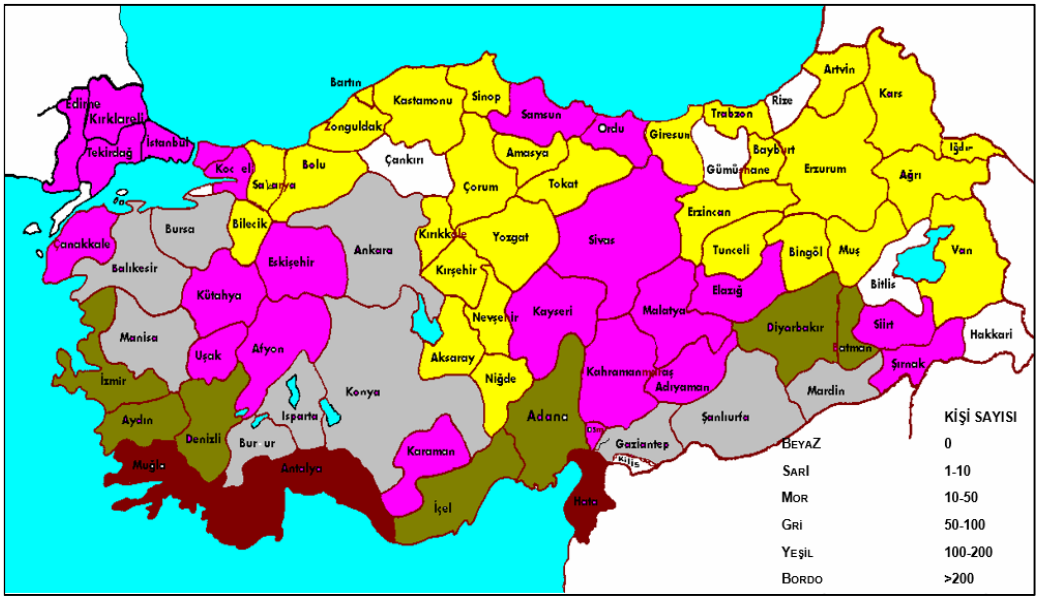
1889 yılında von Jaksch; anemili, splenomegalili ve lökositozlu bir erkek çocuğunu "*anemia infantum pseudoleucamia*" olarak tanımlamıştır, daha sonra bunun lösemi olmadığı saptanmış ve "vonJaksch anemisi" olarak adlandırılmıştır. 1910 yılında Herrick tarafından "orak hücreli anemi" tanımlanmıştır. 1925 tarihinde ise talasemi, Cooley tarafından "Cooley Anemisi" olarak tanımlanmıştır. Bunun nedeni Amerikan pediatristin İtalyan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada talaseminin klinik

karakteristik bulgularını saptamasıdır. 1932'de Whipple ve Bardford yayınlarında "talasemi" terimini kullanmışlardır. Eski Yunanca "*thalassa*" "deniz" anlamında olduğu için "*thalassanameia*" "deniz anemisi" olarak adlandırılmıştır. 1938 yılında Camino petros talaseminin Mendelian genetik geçişini tanımlamıştır. 1945 yılında Silvestroni ve Bianco İtalya'da "*constitutional microcyticanemia*" olarak talasemiyi tanımlamışlardır. 1946 yılında Vezzoso İtalya'da talasemi dağılımının sıtma dağılımı ile aynı olduğunu bildirmiştir. 1949 yılında Chini ve Valeri baş kemiklerinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Sicilya'da, Sardinya'da, Amerika'nın ilk yerlilerinde, Peru'nun İnkaları'nda, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Aztekleri'nde, Yucatanda Maya yerlilerinde ve daha bir çok yerlerde olduğunu bildirmişlerdir. 1950 yılında Neel ve İtano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinleri, 1956 yılında ise Chernof ve ark. hemoglobin E ve beta talasemiyi tanımlamışlardır. 1950-1960 yılları arasında Aksoy, Minich, Vella, Whetherall, Chernoff, Lie-Injo, Chatterjia ve Vong değişik ülkelerden talasemiyi tanımlayarak bulgularını yayınlamışlardır. 1960-1980 yılları arasında α, β, γ ve δ globinlerin farklı genlerde olduğu bildirilmiş, ayrıca talasemilerin genetik heterojenitesi olduğu saptanmıştır. 1972 yılında Kan ve ark., OHA hastalığında prenatal tanı ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır. 1960'lı yıllarda Wolman tarafından talasemide transfüzyon rejimleri yayınlanmış, ayrıca Ciba tarafından "desferrioksamin (DFO)" elde edilerek, 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllardan sonra talaseminin moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. 1980'li yıllarda Thomas tarafından ilk transplantasyon gerçekleştirilmiştir. 1990'lı yıllarda ise oral şelatör (L1; deferipron [DFP]) ve 2000 yıllarda oral şelatör ICL670 (deferasiroks [DFX]) geliştirilmiştir (Canatan, 2007).

1.5.2. Epidemiyolojisi

Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'nın %5-10'u ise alfa talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Ülkemizde yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 4.000 kadar da beta talasemi hastası olduğu

bildirilmiştir. Türkiye'de beta talasemi hastalarının dağılımı Şekil 1.5'te gösterilmiştir (THD, 2011).



Şekil 1.5. Türkiye'de beta talasemi hastalarının dağılımı (Canatan ve Aydınok, 2007).

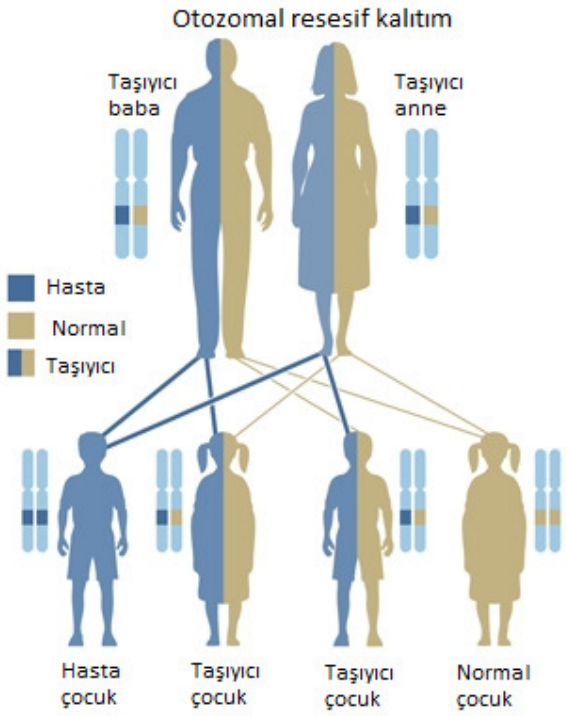
Hemoglobin molekülünün β-globin zincirinin hiç sentezlenmemesinden "β^0 talasemi" veya az miktarda sentezlenmesinden "β^+ talasemi" gelişmektedir. Beta talasemi en yaygın görülen talasemi türüdür (Weatherall ve Clegg, 1981).

Beta talasemilerin moleküler düzeyde aşağıda belirtilen üç tür anormallikten kaynaklandığı saptanmıştır (Weatherall ve Clegg, 1981; Bunn ve Forget, 1986):

- β-globin zinciri haberci ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*; mRNA)'sının hiç sentezlenmediği durumlar
- İşlev görmeyen β-globin mRNA'sının sentezlendiği durumlar
- İşlevsel β-globin mRNA'sının translasyon mekanizmasındaki bozukluktan dolayı kullanılamadığı durumlar

β^+ talasemilerde, β-globin mRNA yapımının azalmasından dolayı β-globin zincir sentezi de değişik derecelerde olmak üzere azalmıştır (Weatherall ve Clegg, 1981; Bunn ve Forget, 1986).

Beta talasemiler otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (Şekil 1.6). Anne ve babadan alınan genler hastalığın şiddetini belirlemektedir. β zinciri sentezi hiç yoksa "BTM" olarak adlandırılmaktadır. BTM'nin oluşmasına neden olan en önemli bozukluğun hemoglobinin globin kısmını kontrol eden β zincirinin oluşumunda etken olan gene bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu genin bozulması durumunda ya hiç beta zinciri üretilmemekte ya da çok az miktarda üretilmektedir. Belli bir genin mutasyonu (genotip) ile hastalığın klinik olarak ağırlığı (fenotip) arasında bir ilişki bulunmaktadır. Üç değişik genin β^{++}, β^+ ve β^0 kombinasyonları hastalığın ağır ya da hafif seyirlerinin derecesini etkilemektedir (Çizelge 1.2). Aynı zamanda değişik ülkelerde kendilerine özgü gen kombinasyon ve mutasyon sıklıkları olduğu bildirilmiştir (Eleftheriou, 2005).

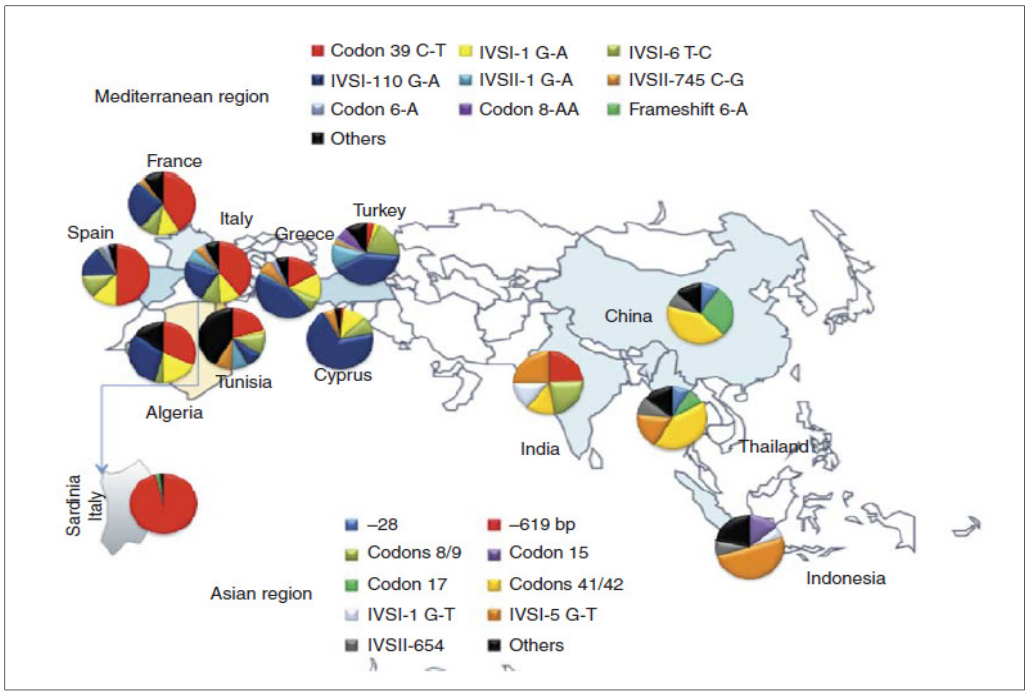


Şekil 1.6. Otozomal resesif kalıtım (U.S. National Library of Medicine, 2014).

Çizelge 1.2. Beta talasemi olasılıkları (Eleftheriou, 2005).

β^0/β^0	Talasemi majör
β^+/β^+	Talasemi majör
β^{++}/β^{++}	Talasemi intermediya
β^+/β^{++}	Talasemi majör / talasemi intermediya

Günümüze dek 200'den çok farklı mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu, nokta mutasyonu ve çerçeve kaymasına yol açan bir ya da biraz daha çok nükleotit eklenmesi ya da silinmesidir. Daha seyrek olarak globin gen silinmesi de görülmektedir. Türkiye'de en sık olarak guanini adenine ve timini sitozine çeviren mutasyonlar görülmektedir (Şekil 1.7) (Cao ve Kan, 2012).



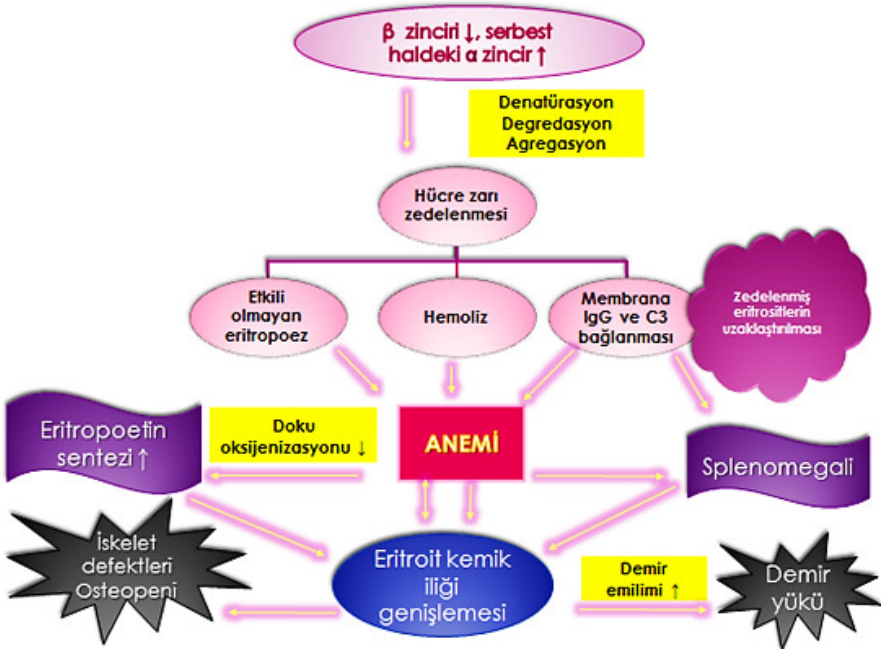
Şekil 1.7. Sık görülen beta talasemi mutasyonlarının nüfus dağılımı (Cao ve Kan, 2012).

1.5.3. Patofizyolojisi

β zincir sentezinin azalması, zincir sentezindeki dengesizliğe yol açmakta ve α zincirlerin eritroit hücrede birikimine neden olmaktadır. Biriken α zincirlerinin denatürasyonu, degredasyonu ve agregasyonu sonucunda oluşan çözünmeyen çökelti

eritrosit hücre membranında zedelenmeye yol açmaktadır. Dolaşımdaki eritrositlerin hemolizi ve zedelenmiş olan membrana immünoglobulin G ile kompleman komponentlerinin bağlanması dalakta eritrosit yıkımına neden olmaktadır. Hücre zarı zedelenmiş olan eritrositler kemik iliğinde etkili olmayan eritropoeze yol açmaktadır. Tüm bu olaylar sonucunda anemi gelişmektedir. Anemi, doku oksijenlenmesinin azalması anlamına gelmektedir. Buna yanıt olarak böbreğin korteks tabakasından eritropoetin sentezi ile salgılanması artmakta ve böylece eritroit kemik iliği uyarılmaktadır. Kemik iliğinin aşırı çalışması kemik iliği genişlemesine ve böylece iskelet deformitelerine neden olmaktadır. Aşırı çalışan kemik iliği demire gereksinim duyduğundan gastrointestinal sistemden demirin emiliminin artması demir yüküne yol açmaktadır (Şekil 1.8) (Nienhuis ve Nathan, 2012).

Beta talaseminin en ağır biçimi BTM hastalığıdır. Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomen, maksiler hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar, soluk deri, hafif sarılık, büyüme geriliği, karında şişlik ve hematosplenomegali gibi klinik bulgular genellikle 6-12 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.9). İlk 4-6 ayda anemi ve anemiye bağlı bulgular görülmektedir (THD, 2011).



Şekil 1.8. Beta talaseminin patofizyolojisi (Nienhuis ve Nathan, 2012).



Şekil 1.9. BTM hastalığı olan bir pediatrik hasta (Shoummojit, 2013). *Büyük baş, maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi gibi klinik bulgular göze çarpmaktadır. BTM, beta talasemi majör.*

1.5.4. Tedavisi

BTM hastalığı olanların tedavisinde aşağıda belirtilen yaklaşımlara başvurulmaktadır (THD, 2011):

1. Güncel tedaviler
    - Eritrosit transfüzyon
    - Demir şelasyon tedavisi
    - Splenektomi
    - Komplikasyonların izlem ve tedavisi
    - Psikolojik ve sosyal destek
2. Küratif tedavi
    - Kök hücre transplantasyonu

Güncel tedaviler hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmaya yönelik yaklaşımlardır. Eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisi her BTM hastalığı olanlara uygulanmaktadır. Splenektomi, gerekli durumlarda yapılmaktadır.

Tedavilerin yetersiz olup olmadığını anlamak için komplikasyonların izlemi ve tedavisi yapılmalıdır. Ayrıca, bu hastalar için psikolojik ve sosyal destek oldukça önemlidir.

1.5.4.1. Eritrosit Transfüzyonu Tedavisi

Eritrosit transfüzyonunun amacı; doku oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki etkili olmayan eritropoezi baskılayabilecek hemoglobin düzeyinin sağlanmasıdır (THD, 2011).

1.5.4.2. Demir Şelasyonu Tedavisi

Demir şelasyon tedavisine ilişkin bilgiler Bölüm 1.7.6'da verilmiştir.

1.5.4.3. Splenektomi

Geç hemolitik transfüzyon tepkisi yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9.5 g/dl arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 ml/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalarda, hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir (THD, 2011).

1.5.4.4. Komplikasyonlar ve Tedavisi

Komplikasyonlar yetersiz transfüzyon ve yetersiz şelasyon sonucu ortaya çıkabilmektedir (THD, 2011).

1.5.4.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar

Kalpte demir birikimine bağlı olarak gelişen kardiyak komplikasyonlar (özellikle kardiyak sideroz) hastalarda en sık ölüm nedenidir. Klinik olarak göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, aritmi görülür. Hastalar 10 yaşından sonra yılda bir kez, elektrokardiyogram, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (*magnetic resonance imaging*; MRI) T2* ile izlenmelidir. MRI T2*'da > 20 ms normal, 20-10 ms orta ve < 10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılmaktadır (THD, 2011).

1.5.4.4.2. Endokrin Komplikasyonlar

Anemi, tedaviye bağlı demir birikimi ve nütrisyonel eksiklikler sonucunda büyüme geriliği, pubertede gecikme, hipogonadizm, kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma, *diabetes mellitus*, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve üreme işlevlerinde bozukluk hastalarda görülen endokrin komplikasyonlar arasındadır. Tanının ardından hastalar 3 ay aralarla boy ve ağırlık, pubertal gelişim, 10 yaş üzerinde yıllık oral glukoz tolerans testi, tiroit işlev testleri ve kemik yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmeli ve herhangi bir bozukluk saptanması durumunda uygun ileri tetkik ve tedaviler yapılmalıdır (THD, 2011).

1.5.4.4.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Enfeksiyon nedenleri kan transfüzyonları, splenektomi, demir birikimi ve özellikle DFO ile yapılan demir şelasyon tedavisi olarak sıralanabilir. BTM hastalığı olanlarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için çocukluk dönemi rutin aşı programı mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca, sürekli eritrosit transfüzyonu alan hastalarda hepatik virüsler ve insan immün yetmezlik virüsü açısından 6 ay-1 yılda bir kez tarama yapılmalıdır. Hastalarda demir birikimine bağlı olarak *Yersinia enterocolitica* ve *Klebsiella* enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı akılda tutulmalıdır. DFO

kullanan hastalarda ateş yüksekliği nedeni aydınlatılıncaya ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya dek DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFP kullanan hastalarda agranülositoz gelişimi şiddetli enfeksiyon nedeni olabileceğinden, tam kan sayımının her hafta yapılması ve özellikle ateşli hastalık sırasında lökosit sayısının ölçülmesi önemlidir (THD, 2011).

1.5.4.4.4. Hepatik Komplikasyonlar

Hepatik virüsler ve karaciğerde demir birikimine bağlı olarak ilerleyici karaciğer zedelenmesi, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir. Hepatik komplikasyonların izlemi için, her 3 ayda bir karaciğer işlev testleri (alanin aminotransferaz, aspartat transaminaz, gama glutamiltransferaz, alkalen fosfataz ile direkt/indirekt bilirubin) izlenmelidir. Karaciğer demir birikimi tayini için olabiliyorsa karaciğer MRI (R2 ya da T2*) yapılmalıdır. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavinin başlanması önerilmelidir (THD, 2011).

1.5.4.5. Psikolojik ve Sosyal Destek

Araştırmacılar talasemili çocukların, %80'e dek değişen oranlarda ruhsal sorunlar yaşadıklarını bildirmişlerdir. İlgili çalışmalarda anksiyete ve bununla ilişkili belirtiler, özellikle depresyon, bedenselleştirme, davranış sorunları gibi duygusal sorunlar ana bulgulardır. Sosyo-kültürel etkenler bu bulguların sıklığını değiştirebilir. Daha küçük yaştaki çocukların ruhsal sıkıntılarını davranış bozukluğu ya da somatizasyon göstererek ifade ettikleri, daha büyük çocuklarda ise hastalığın doğası gereği depresif belirtilerde artış olduğu bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı talasemili hastalarda psikolojik ve sosyal destek oldukça önemlidir (Beratis, 1993; Sadowski ve ark, 2002; Aydınok ve ark, 2005; Shaligram ve ark, 2007).

1.5.4.6. Kök Hücre Transplantasyonu

Küratif tedavi, hastalık nedenini ortadan kaldıran tedavidir. Bütün BTM'li hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa insan lökosit antijeni (*human leucocyte antigen*; HLA)'ya ilişkin doku grupları araştırılmalı, vericisi (donörü) olma olasılığı değerlendirilmelidir. Kemik iliği, periferik kan veya göbek kordon kanı kullanılarak kök hücre transplantasyonu yapılabilir. Kök hücre transplantasyonu, günümüzde uygulanan tek küratif yaklaşımdır. Doku türü uyumlu, hastalık taşımayan kardeş verici bulma olasılığı %25'tir. Varsa kardeşlerinin doku grupları araştırılmakta, kardeşi yoksa çiftlere tüp bebek yapması önerilmektedir (THD, 2011).

1.6. OHA Hastalığı

Hemoglobinin β zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asit ile valinin yer değiştirmesi sonucunda oluşan S hemoglobinini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak eritrositin orak biçimini almasına neden olur. Bu hemoglobini, homozigot veya heterozigot durumda taşıyan bireylerde veya öteki hemoglobinler ile kombine olarak taşıyan bireylerde görülen semptomların oluşturduğu tabloya "oraklaşma sendromları" (*sickling* sendromları)" adı verilir. Hemoglobin S'yi homozigot durumda taşıyan hastalar için "orak hücre anemisi" terimi kullanılır (Kılınç, 2007). Hemoglobinin yapısal fomülü, α2β26Glu-Val, veya 2α2β2S veya α22β6Val'dir. Taşıyıcılık formu SA, homozigot formu SS ve birleşik formları S-β, S-α, S-C veya S-D biçimindedir (Harmening, 1997).

1.6.1. Tarihçesi

OHA hastalığı, ilk kez 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında bir hemolitik anemili hastanın periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Hastanın periferik yaymasında orak hücreler yanında çekirdekli eritrositlerin

görülmüş, ayrıca ağır anemi, kalp büyümesi, sarılık ve lökositoz bulguları saptanmıştır (Harmening, 1997).

1.6.2. Epidemiyolojisi

Hemoglobin S, hemoglobinopatiler içinde en sık görülenidir. Hastalığın merkezi Afrika olmasına karşın, göçler ile Amerika Birleşik Devletleri'nde en önemli halk sağlığı sorunu olmuştur. Taşıyıcı sıklığı %8-10, hasta sayısı ise 50.000 kadardır. Ayrıca Karayipler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye ve Yunanistan), Orta-Doğu ve Hindistan bölgelerinde sık görülür (WHO, 1996; Modell ve Kuliey, 1998; Harmening, 1997).

Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk çalışmalar, Aksoy ve Lekin tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde, Eti Türklerinde yapılmıştır (Aksoy ve Lekin, 1958). 2000'li yıllara dek birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik ve moleküler düzeyde çalışmalar yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10, Antakya'da %10.5 ve Mersin'de %13.6 oranında olup, ülkemizdeki toplam OHA hastalığı olan hasta sayısı 1.200 kadardır (Arcasoy ve Canatan, 2003).

1.6.3. Patofizyolojisi

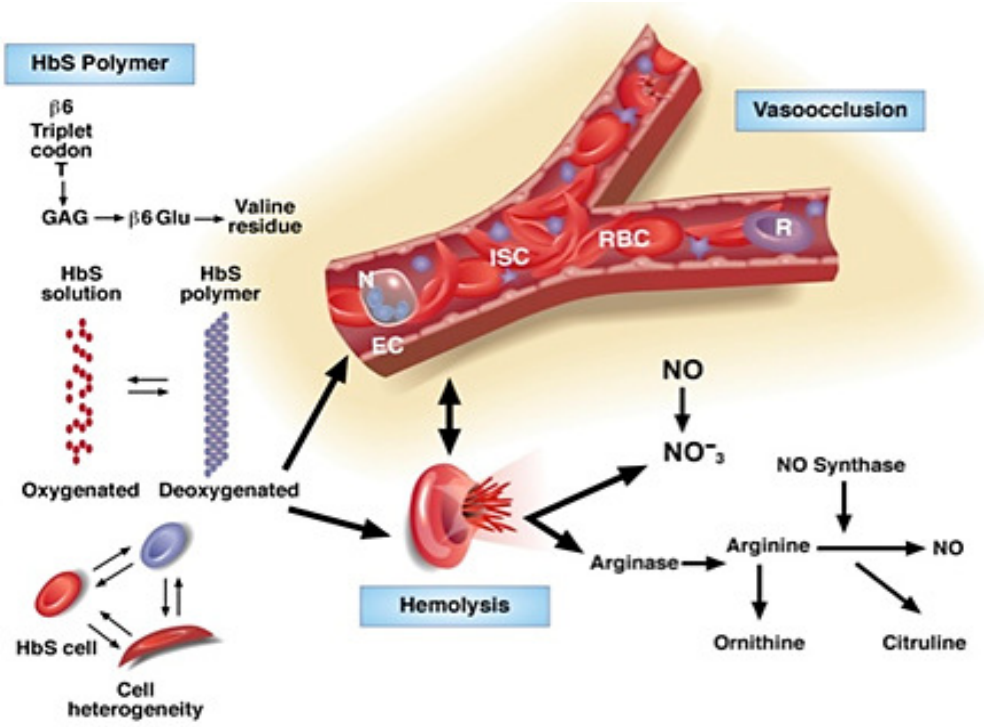
Hemoglobin S çözünebilir bir yapıdadır ve uygun oksijen ortamında polimerleşmemektedir. Oksijen düzeyi düştüğü zaman hemoglobin S polimerize olur, bu polimerlerde eritrositlerin oraklaşmasına neden olur. Oraklaşma hastanın oksijen düzeyine, pH değerine ve dehidratasyon derecesine göre değişir. Eritrositlerin dehidratasyonunu etkileyen dört önemli yol vardır: Potasyum-klor taşınması, Gardos kanalı, deoksijenasyon ve sodyum-potasyum pompa sistemidir (Brugnara, 2002).

OHA hastalığının fizyopatolojisi Şekil 1.10'da gösterilmiştir. Oraklaşan eritrositler, dolaşımın viskozitesini artırır, böylece dolaşım yavaşlayarak özellikle küçük damarlarda hipoksi ortamına yol açar. Bunu etkileyen başlıca etkenler ise, nitrit oksit (NO)'nun oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu, bunu etkinleştiren plazma ksantin oksidazın karaciğerden salıverilmesi, doğal inhibitörlerin düşüklüğü, lipitlerin yüksekliği, doku faktörünün düşüklüğü, vazokonstriksiyon ve eritrositlerin endotel hücrelerine adezyonudur (Bengü ve ark., 1999; Canatan ve ark., 2000; Aslan ve ark., 2001; Vichinsky, 2002). Bazı hücrelerin oraklaşması geri dönüşümlüdür, bir süre sonra normal duruma gelir, bazılarında ise hücre membranlardaki zedelenmeden dolayı geri dönüşümsüzdür; bu hücreler damar tıkanıklarına yol açarak doku hipoksisine, hipoksi ise ağrılı krizler ve organlarda nekroza neden olmaktadır; sonuçta iveğen (akut) ve süreğen (kronik) doku zedelenmesi gelişmektedir (Powars, 1990).

Oraklaşmayı etkileyen başlıca etkenler hemoglobin S ve hemoglobin F ile öteki hemoglobinlerin miktarı, talasemi, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, deoksijenasyon, vasküler denge, sıcaklık, pH, viskozite, eritrosit ortalama hemoglobin derişimi ve dehidratasyondur (Harmening, 1997).

OHA'nın semptomları ve klinik bulguları çok değişiktir; bunlar hematolojik ve hematolojik olmayan bulgular olarak ikiye ayrılır (Harmening, 1997). Klinik bulgular Çizelge 1.3'de özetlenmiştir.

OHA hastalığının temel bulguları süreğen hemolitik anemi ve iskemik doku zedelenmesine yol açan vazooklüzif krizdir. Tüm dokular ve organlar risk altında iseler de, venöz sinüslerde yavaş kan akımından, azalmış pH ve oksijen basıncından dolayı dalak, böbrek ve kemik iliği daha risklidir. OHA hastalığı olanlarda aplastik, hemolitik ve ağrılı (vazooklüzif) krizler olmak üzere üç tür kriz vardır (Powars, 1990; Harmening, 1997).



Şekil 1.10. OHA hastalığının fizyopatolojisi (Steinberg, 2012). *11. kromozomda bulunan hemoglobin geninin 6. pozisyonundaki kodonunda bulunan adenin bazının timine dönüşmesi, glutamik asit yerine valin ve böylece hemoglobin S (α2β2S) sentezlenmesine neden olur. HbS oksijen yetersizliğinde polimerizasyona uğrar. Hemoglobin S polimerleri eritrositleri zedeler, katyon ve su içeriği azalmış hücre membran iskeleti zarar görmüş ve membran lipitleri dağılımı değiştirilmiş heterojen bir çok orak hücreye neden olur. Orak hücreler dolaşımda endotel hücreleri ve öteki kan hücreleri ile etkileşir ve vazooklüzyona neden olur. Bazı zedelenmiş eritrositler damar içinde hemolize uğrar, böylece hemoglobini methemoglobin ve NO'yu nitrata indirgeyen hem molekülünün plazmaya geçmesine neden olur. NO, çözünebilir guanilil siklaza bağlanarak siklik guanozin 5´-trifosfatı guanozin 5´-monofosfata dönüştürür ve böylece vasküler düz kas gevşemesine neden olur. Orak hücre hastalığında azalmış endoteliyal NO biyoyararlanımı; trombositlerin etkinleşmesi ve agregasyonunun inhibisyonu ile hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu neden olan genlerin transkripsiyonel baskılanması gibi NO'nun vasküler hemostatik işlevlerini bozar. Hemoglobin, hem ve hem demiri oksijen radikali üretimini ve protein nitrasyonunu katalizler, endotel hücrelerinin işlevini ve NO'nun biyoyararlanımını daha da sınırlar. Parçalanmış eritrositler ayrıca NO için öncül madde olan L-arjinini üre ve ornitine yıkan arjinazı serbest duruma getirir; bu olay endoteliyal NO eksikliği için bir başka mekanizmadır. Sonuçta, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki denge vazokontriksiyona doğru döner; endoteliyal etkinleşme ve proliferasyona bağlı olarak bu denge yeniden sağlanabilir. GAG, Glutamik asit kodonu; Glu, glutamik asit; HbS, hemoglobin S; NO, nitrik oksit; NO^-_3, nitrat; OHA, orak hücreli anemi.*

Çizelge 1.3. OHA hastalığının klinik bulguları (Canatan, 2003).

Hematolojik	Hematolojik olmayan
Aplastik kriz	1. Gelişme geriliği
Hemolitik kriz	2. Kemik ve eklem anormallikleri: Ağrı, Salmonella enfeksiyonu, el-ayak daktilitis, femur başı aseptik nekroz, osteoporoz, artropatiler
Ağrılı kriz	3. Jenitoüriner: Renal papiler nekroz, priapizm
	4. Karaciğer-dalak: Otosplenektomi, splenik sekestrasyon, hepatomegali, kolelitiyaz
	5. Kardiopulmoner: Kardiyomegali, kalpte üfürümler, pulmoner enfarktüs: İveğen göğüs sendromu
	6. Santral sinir sistemi: İnme, konvülsiyonlar, koma
	7. Göz: Retinal hemoraji, skleralarda ikter
	8. Deri: Bacak ülserleri

OHA, orak hücreli anemi.

Aplastik kriz başta parvovirüs olmak üzere daha çok enfeksiyonlar ile olur, pansitopeni ve retikülositopeni nedeni ile ağır anemiye yol açar, 5-10 günde kendiliğinden düzelebilir (Powars, 1990; Harmening, 1997).

Hemolitik kriz hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde düşme, retikülosit düzeyinde artma, ateş ve sarılık ile seyreder. Splenik sekestrasyon krizi; birden ortaya çıkan kilo kaybı, yorgunluk, solukluk ve büyük dalaktan dolayı karında abdominal dolgunluk yakınması ile başvuran 5 ay-2 yaş arası çocuklarda, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde birdenbire düşme ve çok miktarda kanın dalakta göllenmesi ile belirgindir. Erişkinlerde ise birden çok sayıda nekrozlu bölge ve fibröz sonucu otosplenektomi görülür (Powars, 1990; Harmening, 1997).

Ağrılı krizler OHA hastalığının en belirgin bulgusudur. Kriz genellikle ağrı ile birliktedir, geri dönüşümsüz olarak hücrelerin damarı tıkaması doku zedelenmesi ve nekroz ile sonuçlanır. Azalmış kan akımı bölgesel hipoksi, asidoz ve iskemik zedelenmeye yol açar. Genellikle 4-6 günde düzelir, bazen haftalarca sürebilir. Ağrılı krizi; ateş, enfeksiyon, asidoz, su kaybı ve soğuğa maruz kalma hızlandırabilir (Powars, 1990; Harmening, 1997).

Bazı hastalarda ise anksiyete ve stres, ağrılı krize yol açabilir. Ayrıca, enfarktüs kemikler, eklemler, akciğerler, karaciğer, böbrekler, göz, santral sinir sistemi ve dalakta süreğen organ zedelenmesine yol açar. Semptomatik organ yetmezliği riski her OHA hastalığı olan için %5-10 arasındadır. Süreğen organ yetmezliklerinin ortalama başlama yaşı ve görülme sıklığı Çizelge 1.4'te belirtilmiştir (Powars, 1990).

Çizelge. 1.4. OHA hastalığına bağlı süreğen organ zedelenmelerinin başlama yaşı ve görülme sıklığı (n= 785) (Powars, 1990).

Süreğen organ zedelenmesi	Ortalama başlama yaşı (yıl)	Dağılım (yıl)	Görülme yüzdesi (%)
Serebrovasküler olaylar	13.1	0.6 47.1	8.8
Süreğen akciğer hastalığı	24.2	6.0 – 43.3	4.2
Renal zedelenme	25.1	12.8 – 62.9	4.1
Osteonekroz	23.1	1.3 – 60.9	9.4
Bacak ülserleri	24.5	4.0 - 52.5	10.2
Priapizm	22.3	6.2 – 47.9	6.7
Retinopati	25.8	8.9 – 65.3	5.6

OHA, orak hücreli anemi.

Serebrovasküler olaylar; çocuklarda enfarktüslere, büyüklerde kanamalara bağlı gelişir. Çocukların 2/3'ünde ilk üç yılda iskemik olaylar yineleyebilir. Nörolojik belirtiler fokal veya koma ve konvülsiyon gibi daha genel olabilir, yineleyen ataklar ilerleyici bozukluğa ve artmış zedelenmeye neden olur. Süreğen akciğer hastalığı; akciğerlerde pulmoner damarların tıkanması ile iveğen göğüs sendromu oluşur. Ateş, göğüs ağrısı ve nefes almada güçlük yanında, grafide pulmoner infiltrasyon dikkati çeker. Yetişkinlerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile belirgindir, plöritik göğüs ağrısı, ateş, öksürük ve takipne vardır. Süreğen böbrek hastalıkları; asidik ve hiperozmolar çevreden dolayı böbrekte oksijensiz kalma nedeni ile oraklaşma öteki organlara göre daha hızlı oluşur. Bunun sonucu oluşan hipoksi, hipertonisite, asidoz, papilla ve medulla iskemisine neden olarak böbrekte ilerleyici zedelenmeye yol açar. Yaşamın ilk on yılında hipostenüri ile belirgindir; ikinci on yılında interstisyel nefrit, papiller nekroz, piyelonefrit ve nefrotik sendrom gelişir, dördüncü on yılında ise süreğen böbrek yetmezliğine yol açar. Kas ve iskelet ağrısı ile kemik ve eklemler, en sık tutulan yerlerdir. Kemik iliği hiperplazisi, enfeksiyon veya enfarktüs olabilir. Enfarktüs, çocuklarda el-ayak sendromuna (*daktilitis*), daha sonraki yaşlarda el ve ayak parmaklarında eşit olmayan kemik deformitelerine, ağrılı şiş eklemlere ve

femur başı aseptik nekrozuna yol açar. En genel deri bulgusu alt ekstremitelerde yara ve ülserler gelişmesidir, çocuklarda seyrek, adölesan ve erişkinlerde ise %5-10 sıklıkta görülür ve iyileşmesi uzun zaman alır. Priapizm puberte sonrası sık görülür, *corpus spongiosum* ve her iki *corpus cavernosum*'un tutulumu ile belirgindir; yinelenme olasılığı %50'dir. İlk otuz yıl içinde, retinal mikrovasküler yatağın yavaş ve ilerleyici olarak daralması sonucu semptomlar görülmeyebilir. *Diabetes mellitus* ve öteki vaskülopatilerin eklenmesi ile göz içi kanamalar olabilir. Retinopati, yaşa ve zamana bağlı olarak gelişir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar asıl mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklukta en önemli ölüm nedeni fırsatçı enfeksiyonlar, sepsis ve menenjittir. Splenik işlev bozukluğu *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae* gibi kapsülsüz bakterilere fırsat yaratır. İlk on yıldan sonra anaerobik ve enterik organizmalar önemli patojenlerdir. Yineleyen enfarktüsler sonucu otosplenektomi gelişir, kapsülsüz bakterilerin ciddi enfeksiyonlarına yol açar. *Plasmodium falcifarum* ile karşılaşan OHA hastalığı olanlarda oraklaşma daha sıktır, parazit ya oraklaşma sonucu eritrosit içinde öldürülür veya dalakta sekestre edilerek uzaklaştırılır. Bu nedenden dolayı, otosplenektomili hastalarda malaryanın gidişatı çok ağır ve öldürücüdür (Canatan, 2003).

1.6.4. Tedavisi

Tedavide temel prensipler hemoglobin F yapımını artırmak, hemoglobin S çözünürlüğünü veya oksijene olan çekim gücünü değiştirmek, orak hücrelerin mikrovasküler bölgede tutulmasını azaltmak ve anormal orak hücre genini değiştirmektir (Harmening, 1997; Vichinsky, 2002).

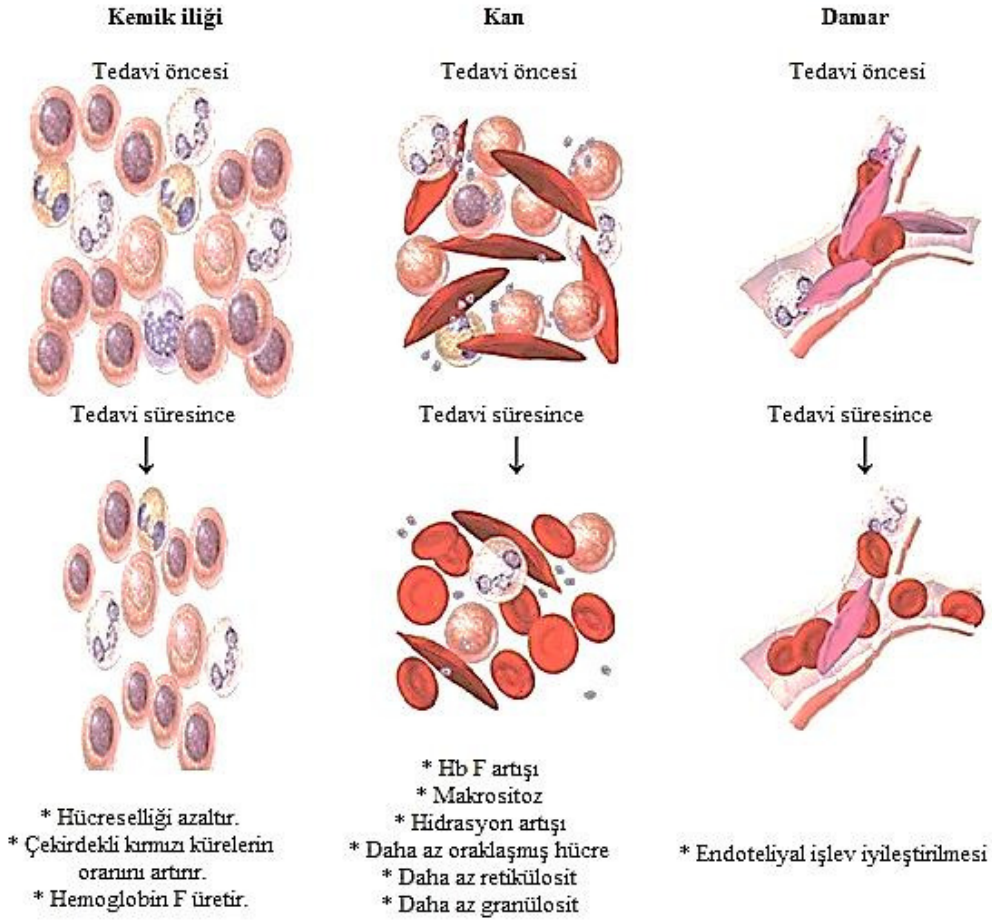
1.6.4.1. Hemoglobin F Yapımı

Oraklaşmada en önemli etken hemoglobin S'nin polimerizasyonudur. Hemoglobin F yükselmesi hücre içi hemoglobin S polimerizasyonun azalmasına yol açar. Hemoglobin F yapımını artıran ilaçların başında hidroksiüre gelmektedir. Hidroksiüre, hemoglobin F sentezini artırarak eritroit kök hücrelerinin son farklılaşmalarına etki ederek eritrosit yaşam süresini etkiler ve oraklaşma azalır. Hidroksiüre ağızdan uygulandığında etkili ve güvenilirdir; ayrıca çoğu hastada yanıt alınır. Ağrı krizlerini, hastanede kalış sürelerini, pulmoner ve nörolojik olayları azaltmada %60 oranında başarılı olduğu bulunmuştur. Ancak, hastaların %40'ında yanıt vermeyebilir. Önemli bir yan etkisi görülmemiştir. Uzun süreli transfüzyon tedavisine bir başka tedavi yöntemi olarak son on yıldan beri kullanılmaktadır. Şekil 1.11'de hidroksiürenin OHA hastalığındaki etkileri özetlenmiştir (Harmening, 1997; Canatan ve ark., 1999; Ballas, 2001; Vichinsky, 2002; Ferster ve ark., 2001; Kılınç, 2003; Steinberg ve ark., 2003).

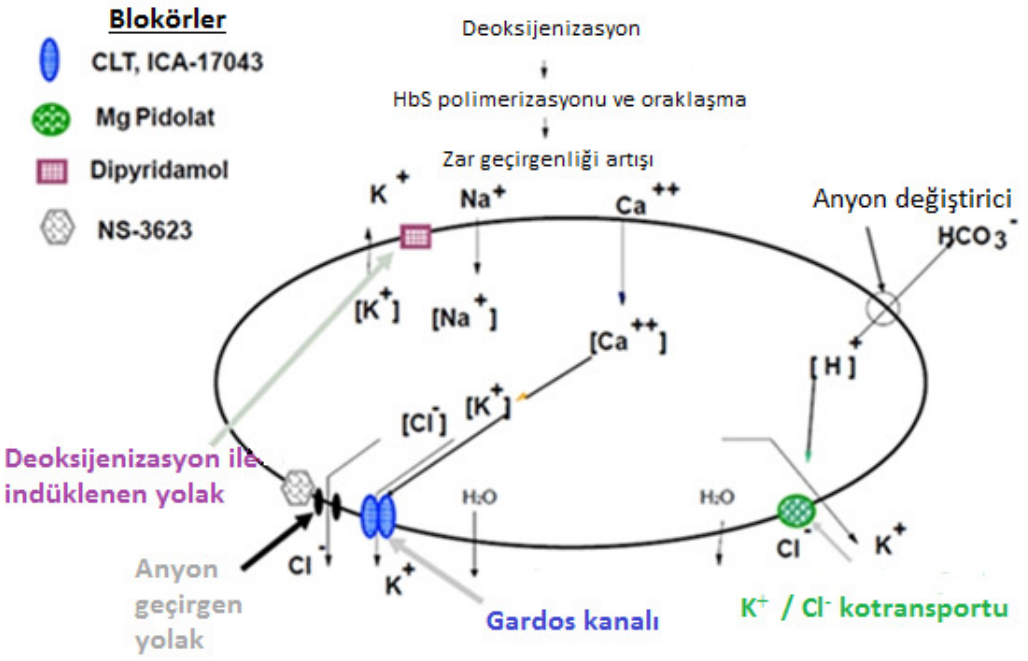
Kısa zincirli yağ asitleri (valproik asit), eritropoetin ve 5-azasitidin, hemoglobin F yapımını etkileyen öteki ilaçlardır (Van Overveld ve Desimone, 2000; Vichinsky, 2002).

1.6.4.2. Eritrosit Çözünürlüğünün Değiştirilmesi

Klotrimazol Gardos kanalı ve magnezyum pidolat potasyum-klor taşıyıcısının inhibisyonu sonucunda hücre dehidratasyonunu engelleyerek eritrositlerin çözünürlüğünü değiştirirler. Bu maddelerin etki mekanizmaları Şekil 1.12'de özetlenmiştir (Brugnara ve ark, 1997; Brugnara ve ark, 2001; Vichinsky, 2002; De Franceschi, 2009).



Şekil 1.11. Hidroksiürenin OHA hastalığındaki etkileri (Steinberg, 1999). *Hidroksiüre kemik iliğinde hücreleri seçici olarak öldürerek, hemoglobin F üreten eritroblast sayısını artırır. Gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkisi bilinmemektedir. Kemik iliğinde hücreselliği azaltabilir. Yüksek derişimli hemoglobin F hemoglobin S polimerizasyonunu ve zedelenmiş erirosit sıklığını azaltır. Yüksek miktarda hemoglobin F içeren hücreler daha uzun yaşar, hemolize yatkınlığı zayıflar, retikülosit sayısında azalmaya yol açar. Dolaşımdaki granülosit, monosit ve plateletlerin miktarı azalır. Endotel hücrelerinin işlevinin bozulmasına neden olan biçimini kaybedebilen eritrosit yoğunluğundaki azalma vazooklüzyon olasılığını azaltır. HbH, Hemoglobin F; OHA, orak hücreli anemi.*



Şekil 1.12. Orak hücre dehidratasyonunda iyon taşınma yolları ve potansiyel terapötik blokörlerin etki yerleri (De Franceschi, 2009).

1.6.4.3. Orak Hücrelerin Mikrovasküler Bölgede Tutulmasının Azaltılması

Anti vonWillebrand faktör, antiadezyon antikorları ve antiintegrin reseptörleri gibi bir çok antiadezyon molekülleri ile sülfalazin ve *flocor* gibi endotel hücrelerinin etkinleşmesini önleyen inhibitörlerin etkileri araştırılmaktadır.

OHA hastalığı olanlarda eksikliği saptanan NO'nun oraklaşmada kritik bir rolü vardır. NO'nun öncülü olan L-arjinin ile tedavi sonucunda özellikle pulmoner hipertansiyon düzelmiştir. NO veya arjininin hidroksiüre ile birlikte kullanıldığında birbirlerinin etkilerini artırdıkları da bilinmektedir (Morris ve ark., 2000; Vichinsky, 2002). Serbest oksijen radikallerinin oraklaşmayı tetiklemesinden dolayı oksijen radikalerinin inhibisyonu için NO yanında, demir şelatörü DFP ile glutatyon metabolizmasını etkileyen glutamin ve N-asetilsistein gibi antioksidan ilaçlar kullanılmaktadır (Aslan ve ark., 2001; Vichinsky, 2002; Pace ve ark., 2003).

Nütrisyonel antioksidanlar, hidroksi radikalini süpürücü maddeler ve demir bağlayan şelatörler yoğun hücrelerin oluşmasını engellemektedir. Hidroksiüre ile birlikte kullanılmaları konusunda çalışmalar yapılmaktadır (Ballas, 2000; Chan, 2000; Ohnishi ve ark., 2000).

OHA hastalığı olanlarda çinko eksikliği de oraklaşma krizini tetiklemektedir, aynı zamanda büyüme geriliğine, iskelet, kas kütlesinde azalmaya da yol açmaktadır; bu nedenle düzenli çinko desteği sağlanmalıdır (Arcasoy ve ark, 2001).

OHA hastalığı olanlarda transfüzyon iki farklı amaçla yapılmaktadır:

1. Kırmızı kürelerin oksijen taşımalarını sağlamak amacı ile basit transfüzyon
2. Hemoglobin S içeren eritrositleri azaltarak mikrovasküler çevreyi düzeltmek için yapılan eritrosit değişim (*exchange*) transfüzyonu

Özellikle sık transfüzyon yapılan hastalar, demir yükü de dikkate alınarak, düzenli şelasyon programlarına alınmalıdır (Cohen ve Martin, 2001; Olivieri, 2001; Valboneisi, 2001).

Kemik iliği transplantasyonu, semptomatik OHA hastalığı olanlar için önerilmektedir (Canatan, 2003). HLA uyumlu kardeşten kök hücre transplantasyonu yapıldığında başarı %93, hastalıksız yaşam oranı %82'dir. Akraba olmayan vericilerden yapıldığında ise başarı %70'dir (Tisdale ve Sadelain, 2001). Gen tedavisi çok büyük bir umut vermesine karşın, uygun olmayan gen transferi ve etkisi düşük gen ekspresyonu nedeni ile bu konuda yapılan çalışmalar yavaş ilerlemektedir (Eufemia ve ark., 2003).

1.7. Demir Şelasyonu Tedavisi

1.7.1. Demirin Önemi

Demir vücutta hemoglobin, miyoglobin, mitokondriyal ve mikrozomal sitokromlar, peroksidaz ve katalaz gibi hemoproteinler ve flavoproteinler, süksinat dehidrojenaz, nikotinamit adenin dinükleotit dehidrojenaz ve yağ açil koA dehidrojenaz gibi redoks enzimlerinin önemli bir bileşenidir (Uzun, 2006).

Normal erişkin bir erkekte toplam vücut demir içeriği 4.000 mg'a yakındır ve bunun 2.500 mg'ı hemoglobin içinde, 500 mg'ı miyoglobinler ve redoks enzimleri içinde, 500-1.000 mg'ı hepatik ve retiküloendoteliyal demir depoları olarak bulunur (Çizelge 1.5). Demirin emilimi Fe^{+2} (ferröz demir) iyonu biçiminde, başlıca duodenum ve jejenumda etkin taşınma ile olmaktadır. İnce bağırsak mukozasında bulunan ferritin ve transferrinin demir emilimini birlikte düzenlediklerine inanılmaktadır. Menstrüel kan kaybı ve besinlerle alımın az olması nedeniyle, ergen ve erişkin kadınlarda depo demiri anlamlı derecede (genellikle < 200 mg) daha düşüktür (Hillman ve ark., 2011).

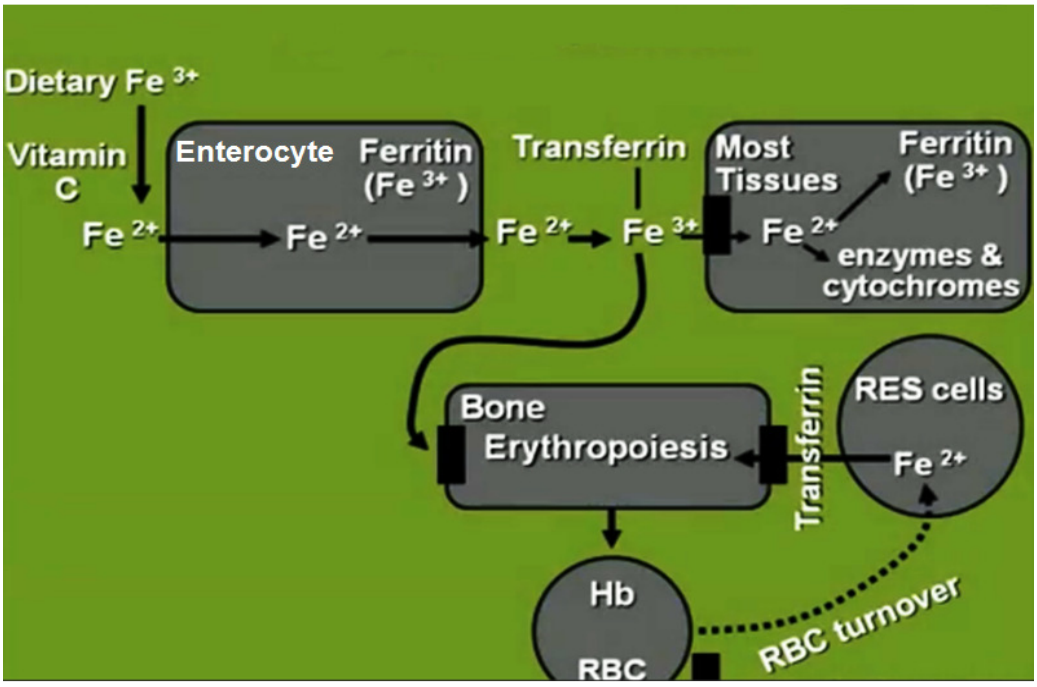
Çizelge 1.5. Vücudun demir içeriği (Hillman ve ark., 2011).

	Erişkin erkek (80 kg) (mg)	Erişkin kadın (60 kg) (mg)
Hemoglobin	2.500	1.700
Miyoglobin ve enzimler	500	300
Serum demiri	3	3
Demir depoları	500-1.000	0-200

1.7.2. Demir Metabolizması

Besinlerdeki demir, Fe^{+3} (ferrik demir) biçimindedir. Midenin asidik ortamında askorbik asit gibi oksitleyici maddeler ile Fe^{+2}'ye indirgenir. Fe^{+2} ince bağırsaktan etkin taşınma ile emilir ve iki değerlikli metal taşıyıcı 1 ile enterosit içine alınır. Hücre içi Fe^{+2}'nin bir kısmı ferrooksidazlar ile Fe^{+3}'e dönüşür ve ferritine bağlanır.

Kalan Fe^{+2} bazolateral membranda oksidasyona uğrar ve ferroportin ile hücreden plazmaya aktarılır. Plazmadaki demir ise transferrine bağlanır. Öncelikli olarak eritroit kemik iliğine ulaşır ve hem grubunun yapısına katılır. Bir çok dokuda oksidoredüksiyon enzimlerinin, sitokromların yapısına katılır. Kalan demir kemik iliği ve retiküloendoteliyal sistem makrofajları tarafından ferritin biçiminde depolanır (Şekil 1.13) (Uzun, 2006).

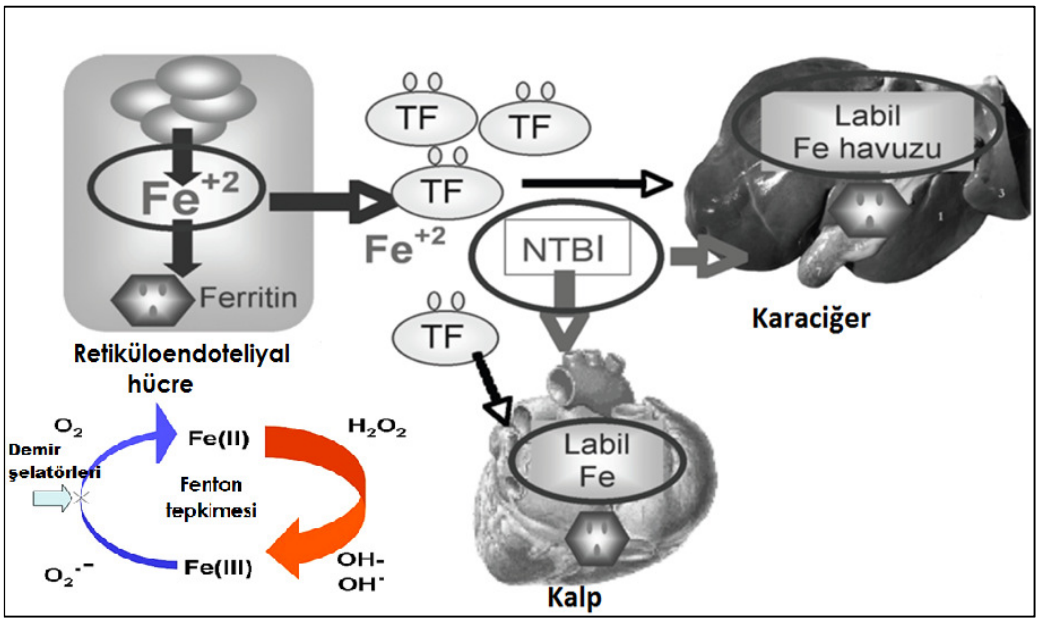


Şekil 1.13. Demir metabolizması (Kaplan, 2013). *Fe^{+2}, Ferröz demir; Fe^{+3}, ferrik demir; Hb, hemoglobin; RBC, eritrosit (red blood cell); RES, retiküloendoteliyal sistem.*

1.7.3. Demir Yükünün Zararları

Retiküloendoteliyal sistemin 10-15 g olan depolama kapasitesi aşılınca demir, makrofalardan plazma transferrinine verildikten sonra parenkimal hücrelere girerek doku zedelenmesine neden olmaktadır. Transferrinin kapasitesi aşılınca transferrine bağlı olmayan demir (*nontransferrin bound iron*; NTBI) oluşmaktadır. NTBI'nın hücrelere girişi ve doku zedelenmesi çok daha hızlı olmaktadır (Şekil 1.14) (Aydınok, 2007). Serbest demir dayanıklı değildir, çok kolaylıkla elektron kazanabilir ve kaybedebilir. Eğer demir elektron kazanırsa Fe^{+3}'ten Fe^{+2}'ye dönmektedir. Demir böyle iki ve üç değerlikleri arasında sürekli değişim yaşarsa

serbest radikaller oluşmaktadır. Doku zedelenmesinin nedeni ise serbest radikallerdir. Serbest radikal oluştuğu en iyi bilinen tepkime Fenton tepkimesidir. Fenton tepkimesi, hidroperoksitlerin zararlı hidroksi radikaline dönüştüğü bir tepkimedir. Hidroksi radikali ise lipit peroksidasyonu zincir tepkimelerini başlatarak doku zedelenmesine neden olmaktadır (Miller, 1996).



Şekil 1.14. Demir yükünün zedeleme mekanizması (Aydınok, 2007). *Fe, Demir; Fe(II), ferröz demir; Fe(III), ferrik demir; Fe^{+2}, ferröz demir; Fe^{+3}, ferrik demir; H_2O_2, hidrojen peroksit; NTBI, transferrine bağlı olmayan demir (nontransferrin bound iron); O_2, dioksijen; OH-, hidroksil iyonu; $OH^{\bullet}$, hidroksi radikali; TF, transferrin.*

1.7.4. Talasemi ve OHA Hastalığı Olanlarda Demir Birikimi

Kan transfüzyonu talasemi ve OHA hastalığı olanların tedavisinde yaşam kurtarıcıdır. Transfüzyona bağımlı anemilerde demir birikimi, splenektomisiz olgularda 0.5 mg/kg/gün ve splenektomili olgularda 0.4 mg/kg/gün kadardır. Talasemi hastalarında kan transfüzyonları ve besinlerden demir emiliminin artışı demir yüküne neden olmaktadır (Şekil 1.15) (Aydınok, 2007).



Şekil 1.15. Talasemi hastalarında demir birikimi (Aydınok, 2007).

OHA hastalığı olanlarda demir birikimi transfüzyona bağlıdır. Organ işlevsizliğini iyileştirmek ve dengelemek için uygulanan süreğen organ zedelenmesi bulunan OHA hastalığı olan yetişkinlerin önemli bir kısmı, yaşam beklentisinin artışına bağlı olarak, uzun transfüzyon programı altındadır. Son zamanlarda, İngiltere'de büyük bir OHA hastalığı merkezinde yapılan bir retrospektif çalışmada 2000 yılında %15 olan transfüzyon alan yetişkin hasta sayısının 2009 yılında %19'a ulaştığı ve hasta başına ortalama transfüzyon biriminin 11'den 21'e yükseldiği bildirilmiştir (Drasar ve ark., 2011; Thuret, 2013).

Transfüzyonla vücuda alınan aşırı demir, özellikle sık transfüzyon alan hastalarda demir yüküne neden olmaktadır ve bu hastaların düzenli şelasyon programlarına alınması önerilmektedir (Cohen ve Martin, 2001; Olivieri, 2001; Valboneisi, 2001).

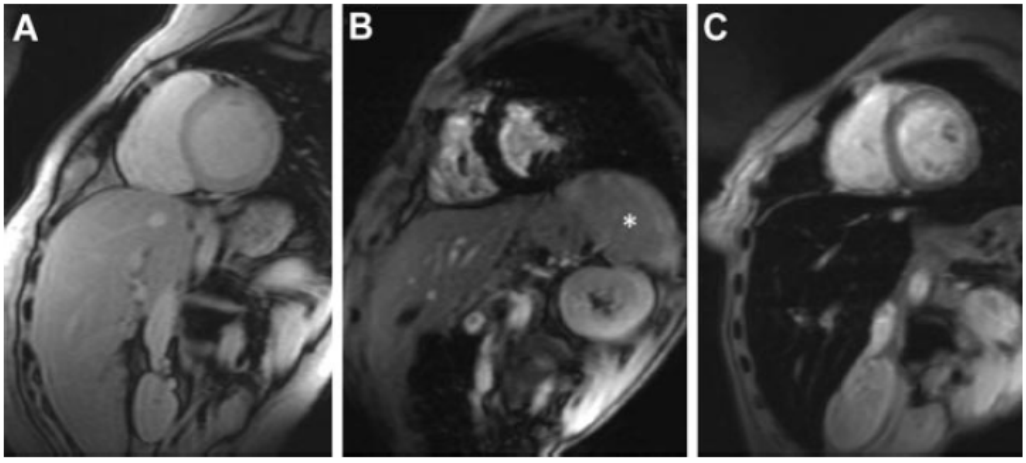
BTM veya OHA hastalığı olanlarda demir birikimi ve demir şelasyon tedavisinin etkinliği, serum ferritin düzeyi, hepatik ve kardiyak demir birikiminin ölçülmesi ile değerlendirilmektedir (THD, 2011).

1.7.5. Demir Birikiminin Ölçülmesi

a) Serum Ferritin Düzeyinin Ölçülmesi: Vücut demir depolarını dolaylı olarak gösteren, en ucuz, en kolay ve en sık kullanılan yöntemdir. Ferritin düzeyinin 500-1.000 ng/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir.

b) Karaciğer Biyopsisi İle Karaciğer Dokusunda Demir Miktarının Ölçülmesi: Vücut demir depolarını göstermek için kullanılan altın standart yöntemdir. Hedef, karaciğer demirini 3-5 mg Fe^{+3}/g kuru karaciğer ağırlığında tutacak biçimde şelasyon tedavisini sürdürmektir. Girişimsel (invazif) bir işlem olması ve her merkezde kolaylıkla uygulanamamasından dolayı pratikte önerilmemekle birlikte, genellikle transplant öncesi hastalarda yapılmaktadır.

c) Kardiyak Demir Birikiminin Ölçülmesi: Kardiyak manyetik rezonans T2* görüntüleme kalpte demir birikimini gösteren duyarlı bir yöntemdir (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. Üç farklı hastada kalbin ve karaciğerin kardiyovasküler manyetik rezonans T2* görüntüleme ile aynı eko zamanında görüntülenmesi (10.68 ms) (Hoffbrand ve ark., 2012). *A'da kalp ve karaciğerden parlak sinyal alınmıştır. Bu, belirgin bir kardiyak veya hepatik demir birikimi olmadığını göstermektedir (miyokardiyal T2* 29 ms, karaciğer T2* 22 ms). B'de karanlık sinyaller şiddetli miyokardiyal siderozu göstermeketdir (kalp T2* 6.2 ms). Ancak, karaciğerde birikim yoktur (karaciğer T2* 18 ms). * Ayrıca, dalakta yüksek sinyal olması belirigin bir demir birikimi olmadığını göstermektedir. C'de miyokardiyal sinyaller normaldir (kalp T2* 24 ms). Ancak, karanlık karaciğer şiddetli hepatik demir birikimi ile uyumludur (karaciğer T2* 1.8 ms).*

Demir şelasyonu tedavisinin amacı, demir birikimini önlemek, var olan demir birikimini azaltmak ve artmış vücut demirine bağlı komplikasyonları azaltmaktır. Şelasyon tedavisi, düzenli transfüzyon birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 µg/*l*'ye ulaştığında başlatılır (THD, 2011).

İdeal bir demir şelatörünün özellikleri aşağıda olduğu gibi sıralanabilir (Aydınok, 2007):

- Fe^{+3}'e afinitesi ve özgüllüğü yüksektir.
- Metabolizması yavaştır.
- Şelasyon etkinliği yüksektir.
- Dokuya geçişi iyidir.
- Demirin geri salıverilmesine izin vermez.
- Negatif demir dengesi sağlar.
- Yalnızca aşırı demiri uzaklaştırır, demire bağımlı olan enzim sistemleriyle etkileşmez.
- Toksik değildir.
- Yan etkileri kabul edilebilir derecededir ve tolerabilitesi iyidir.
- Kullanımı kolaydır.

1.7.6. Demir Şelatörleri

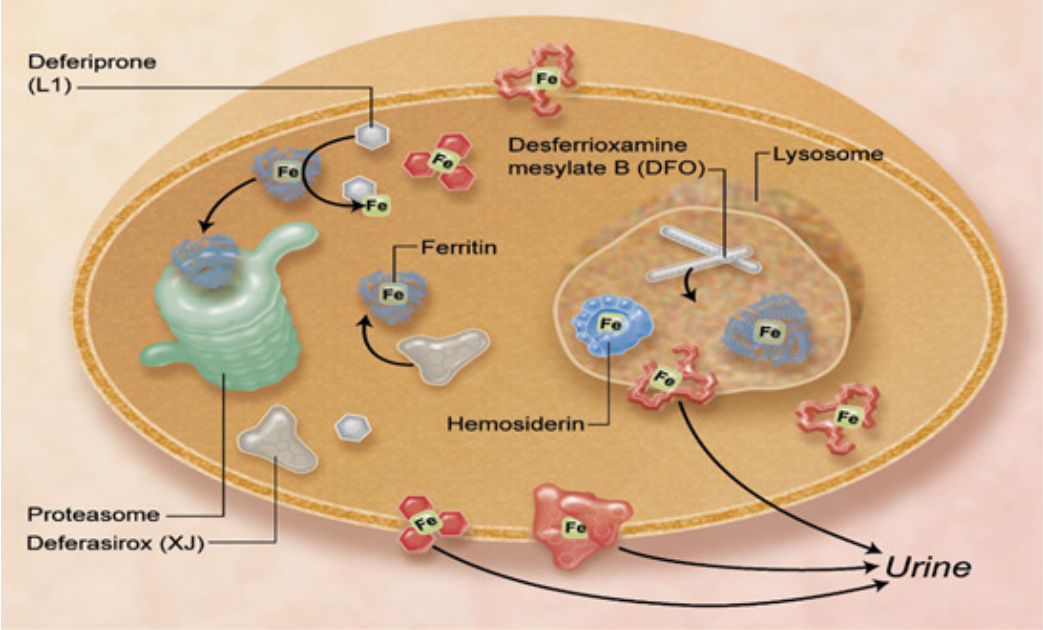
Günümüzde tedavide üç değişik bileşik hemosideroz olgularında demir yükünü azaltmak amacıyla kullanılmaktadır: DFX, DFP ve DFO. Ayrıca, DFP+DFO, DFX+DFO ve DFX+DFP kombinasyonları da kullanılabilmektedir. DFX, DFP ve DFO'nun demir atılımı, plazma yarılanma ömürleri, tedavinin yıllık maliyeti, yan etkileri, avantajları ve dezavantajları ile ilgili bilgiler Çizelge 1.6'da verilmiştir (THD, 2011).

Çizelge 1.6. DFX, DFP ve DFO'nun karşılaştırılması (Hoffbrand ve ark., 2012).

Şelatör	DFX	DFP	DFO
Demir atılımı	Dışkı	İdrar	İdrar, dışkı
Plazma yarılanma ömrü	8-16 saat	1-3 saat	20 dk.
Olağan doz	20-40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün
Kardiyak deferizasyon	Karaciğer demir derişimini düşürür. Karaciğer patolojisini iyileştirir. 3 yıllık bir çalışmada kardiyak demiri azalttığı bildirilmiştir.	Üçü arasında en etkili demir şelatörü, kardiyak yetmezlikte DFO ile kombine kullanılır.	Uyunç sorunu, uyumlu olan hastaların tümünde etkili değil, sürekli infüzyonu daha etkili
Yıllık maliyet (54 kg vücut ağırlığı için)	20 mg/kg/gün £13 245	75 mg/kg/gün £4505	40 mg/kg/5 gün £4788*
Başlıca yan etkileri	Gastrointestinal yan etkiler, cilt döküntüsü, böbrek, karaciğer enzim yükselmeleri	Gastrointestinal yan etkiler, nötropeni / agranülositoz, eklem ağrısı, karaciğer enzim yükselmesi, çinko eksikliği	Yerel tepkiler, işitsel, görsel bozukluklar, alerji, kemik anormallikleri, Yersinia enfeksiyonu
Avantajlar	Günde bir kez dozlama	Kardiyak deferizasyon için en iyisi	36 yıllık deneyim
Dezavantajlar	Maliyet	İlk yılda haftalık kan sayımı izlemi	Uygulama biçimi, uyunç sorunu

DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; DFO, desferrioksamin.

Demir şelatörleri hücre içine farklı yollarla girerler. DFX ve DFP lipofilik özellikte olduğundan hücre membranından kolaylıkla geçerler. DFO ise hidrofilik özellikte olduğundan hücre içine endositoz ile alınır. DFX ve DFP sitozolik ferritin demirini hedeflerken, DFO ferritinden demiri ayıramadığından, lizozomal ferritin demirini hedefler, böylece ferritinin lizozomal otofajisini uyarır ve ferritin *turnover*ı sonucu açığa çıkan demiri bağlar (Şekil 1.17) (Theil, 2009).



Şekil 1.17. Demir şelatörlerinin etki mekanizması (Theil, 2009).

Klinik çalışmaları süren bir molekül, FBS0701, ağızdan kullanılabilen, DFX'e benzer yapıda siderefor bağlı tridentat şelatör grubundan desazadesferritiyosin üyesidir. Klinik öncesi çalışmalarda, Fe^{+3}'e yüksek afinite ve seçicilik ile bağlandığı gösterilmiştir. DFX ile karşılaştırıldığında, FBS0701'in özellikle gastrointestinal ve renal toksisite açısından olumlu bir klinik güvenlik profili ve yan etkilerde dört kattan daha yüksek bir oranda azalma olduğu ileri sürülmüştür (Bergeron ve ark., 2008). Yapılan bir faz I çoklu doz güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik çalışmada, FBS0701'in demir yükü olan hastalarda günde bir kez uygulandığında kısa dönemde güvenli olduğu saptanmıştır (Rienhoff ve ark., 2011). Yapılan bir faz II çalışmada ise, bu gözlemler doğrulanmıştır (Neufeld ve ark., 2012).

1.7.6.1. DFX

1998'den bu yana faz I ve faz II klinik araştırmalarda DFX kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin BTM hastalığı olanların katıldığı bir faz III araştırma sonunda (Capellini ve ark., 2006), Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı süreğen demir yüklenmesi (transfüzyonel

hemosideroz) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration of US*)'den ve Ağustos 2006 tarihinde de Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu (*European Medicines Evaluation Agency*)'den onay almıştır (Aydınok, 2007).

DFX, plazma yarılanma ömrü en uzun olan tridentat yapılı bir demir şelatörüdür; böylece iki DFX molekülü bir demir iyonu ile kenetlenir. Böylece ağızdan günde tek doz ile 24 saat şelasyon sağlanabilir ve transferrine bağlı olmayan demire (NTBI) de bağlanır. DFX kompleksleri dışkı ile atılmaktadır (Rachmilewitz ve ark., 2005; Hoffbrand ve ark., 2012).

1.7.6.2. DFP

Klinik kullanıma giren ilk oral demir şelatörü DFP'dir. Demir yükü oluşturan demiri bağlayabilme yeteneğine sahiptir ve aşırı demiri vücuttan uzaklaştırabilir. Bidentat yapılıdır. Böylece üç DFP molekülü bir demir iyonu ile bileşik oluşturmaktadır. Demir-deferipron şelat kompleksinin hiç yük taşımamasından dolayı membranlardan kolayca geçerek dokularda potansiyel toksik demiri temizlemesi bir avantajdır (Ellis, 2006).

1987'de insanlarda kullanıldığı ilk kez bildirildiğinden beri (Kontoghiorghes ve ark., 1987), güvenlik profilinin yanı sıra çeşitli doku demir depolarına erişimde DFP'nin etkililiği hakkında bir çok makale yayınlanmıştır.

DFP, üç şelatör arasında en düşük molekül ağırlığına sahiptir. Molekül ağırlığı düşük ve lipofilik yapıda olması ağızdan uygulamaya olanak verir. Lipofilik yapıda olması membranlardan ve kan-beyin engelini kolayca geçmesini sağlamaktadır (Wonke, 1998).

1.7.6.3. DFO

1970'lerden bu yana klinikte kullanılan standart bir demir şelatörü olan DFO, talasemi majör hastalarının prognozunu düzenlemeye yardımcıdır. *Streptomyces pilosus*'tan fermentasyon yoluyla elde edilmektedir. Düz zincirli yapıya sahiptir. Demir ile karşılaştığında çevresini sararak ortasında demir bulunan halkalı bir yapı oluşturur. Altı dişli yapı sayesinde bir DFO molekülü bir demir iyonuna altı noktadan bağlanır. Bağ demir iyonu ile molekülün oksijen atomları arasında kurulur (Ellis, 2006).

Hidrofilik ve molekül ağırlığı büyük olduğundan ve yarılanma ömrü kısa olduğundan gastrointestinal emilimi yoktur. Haftada 5-7 gün, 8-10 saatlik bir süre boyunca subkütan olarak sürekli infüzyonla uygulanır (Hoffbrand ve ark., 2012).

1.7.6.4. Demir Şelatörleri İle Kombinasyon Tedavisi

Demir şelatörleri ile kombine tedavinin demir atılımı üzerinde aditif ve sinerjik etkisi olduğu, bazal idrar demir atılımı ve demir dengesi çalışmalarında saptanmıştır. Bu ilaçlar ile kombinasyon tedavisinin özellikleri Çizelge 1.7'de belirtilmiştir (Wonke ve ark., 1998; Giardina ve Grady, 2001).

Çizelge 1.7. Demir şelatörleri ile kombinasyon tedavisinin özellikleri (Hoffbrand ve ark., 2012).

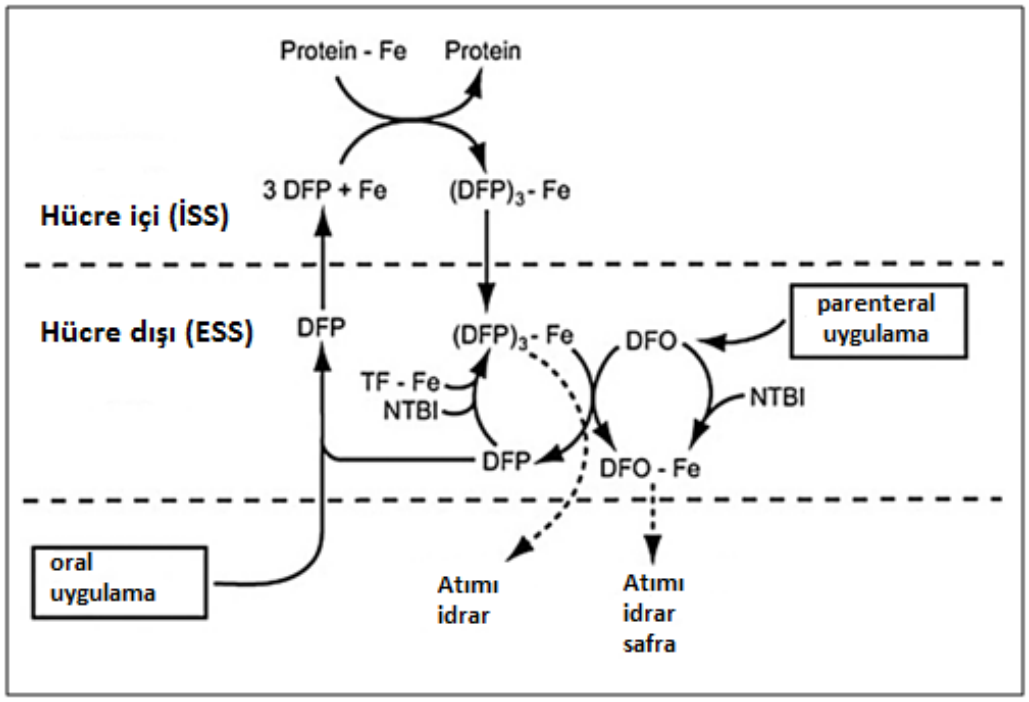
DFO + DFP	DFO + DFX	DFP + DFX
DFP'nin hücre içine girerek demiri bağlaması ve demiri DFO'ya geçirerek idrar veya dışkı ile atılımını sağlamaktadır. DFP, hücre içine yeniden girebilir ve daha fazla demirin atılımını sağlayabilir.	Her ikisi de öncelikle karaciğer demirini yok eder ve aynı demir havuzu için rekabet ettiklerinden bu kombinasyon aditif olmayabilir.	Yapılan çalışmalar DFO infüzyonunu sonlandıran ve oral şelatörlere başlayan hastalarda yaşam kalitesi ve uyuncun arttığını kanıtlar niteliktedir.

DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; DFO, desferrioksamin.

1.7.6.4.1. DFO + DFP

Kombinasyon dozları her haftanın 1'den 7. gününe dek DFP için 50-100 mg/kg ve DFO için 20-60 mg/kg arasında değişmektedir (Galanello ve ark., 2010).

Ağızdan verilen DFP öncelikle kana, sonra hücrelere girmektedir. DFP hücre içindeki demiri bağlayarak ekstraselüler sıvıda bulunan DFO'ya verir. Serbestleşen DFP, yeniden hücre içine girer. Bir kısım DFO, demiri doğrudan bağlamak için hücrelere girer. Son yıllarda yapılan çalışmalar DFP'nin transfüzyona bağımlı olmayan demir fraksiyonlarına erişip DFO'ya hızla aktardığını göstermiştir. Demirin DFP'den DFO'ya aktarımı ayrıca transferrine bağlı demir için de geçerlidir (Şekil 1.18) (Hoffbrand ve ark., 2012).



Şekil 1.18. DFP'nin "*shuttle*" mekanizması (Hoffbrand ve ark., 2012). *DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; DFO, desferrioksamin; Fe, demir; NTBI, transferrine bağlı olmayan demir (nontransferrin bound iron); TF, transferrin.*

Kalp yetmezliği olan hastalar için DFP, DFO ile günlük olarak birlikte verilmesinin olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kombine tedavinin, MRI T2*, sol ventrikül fırlatma fraksiyonu (*left ventricular ejection fraction*) ve endoteliyal fraksiyon ile değerlendirilebilen kardiyak demiri iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (Tanner ve ark., 2007; Tanner ve ark., 2008; Galanello ve ark., 2010). DFP ve DFO kombinasyon tedavisinin kalp yetmezliği açısından yüksek riskli hastalarda başlanan ilk yer olan Kıbrıs'ta mortalitede belirgin bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Telfer ve ark., 2006). İtalya'da 265 hasta ile yapılan 7 yılı aşan çok merkezli randomize prospektif bir çalışmada yalnızca DFO alan 10 hastada ölüm görülürken, yalnızca DFP veya DFO ile kombinasyon biçiminde DFP kullanan hastalarda ölüm görülmemiştir (Maggio ve ark., 2009). Lai ve ark. (2010) ise demir kaynaklı kardiyak rahatsızlık açısından kombine terapinin yalnızca DFO tedavisine üstün olduğunu bildirmişlerdir.

1.7.6.4.2. DFO + DFX

DFO ve DFX ile kombine tedavi protokolünün klinik çalışmalar dışında önerilmemesine karşın, bu şelatörler ile yapılan ardışık tedavinin bir başka seçenek olabileceği ileri sürülmüştür (Hoffbrand ve ark., 2012).

1.7.6.4.3. DFP + DFX

Yapılan çalışmalar DFO infüzyonunu sonlandıran hastalarda yaşam kalitesi ve uyuncun arttığını kanıtlar niteliktedir. Bu kombinasyon ile serum ferritin, T2* MRI görüntüleme ile kardiyak ve hepatik demir yükünde azalma olduğu görülmüştür (Farmaki ve ark., 2011). DFP ve DFX'in kombine kullanıldığı üç çalışma bulunmaktadır. En geniş kapsamlı olan çalışmada 6 hasta DFP ile 3'e bölünmüş doz olarak 75-100 mg/gün ve DFX ile 20-25 mg/kg dozda her gün tedavi edilmiştir (Farmaki ve ark., 2011). Serum ferritin, MRI T2* görüntüleme ile kalp ve karaciğerde biriken toplam demir yükünde düşüş olduğu gözlenmiştir. Sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonunda, gonadal işlevde ve glukoz metabolizmasında düzelmeler olmuştur. DFO infüzyonunu sonlandıran hastalarda yaşam kalitesinin arttığı ve uyuncun mükemmel olduğu belirlenmiştir. Yan etkiler, ilaçlar tek başına kullanıldığında ortaya çıkandan farklı değildir. Öteki iki çalışmada ise, 4 hastada da mükemmel uyunç ile kardiyak demir ve kardiyak işlevde düzelme olduğu görülmüş, ayrıca beklenmeyen hiçbir yan etki görülmemiştir (Berdarkas ve ark., 2010; Voskaridou ve ark., 2011). Bu kombinasyon önerilmeden önce daha çok sayıda hasta üzerinde ve uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Öte yandan, hastalar için uygun olan bir oral şelasyon stratejisi önerilebilir (Hoffbrand ve ark., 2012).

1.7.7. Demir Şelasyon Tedavisine Uyunç

Demir şelasyon tedavisinin sonucunu belirleyen anahtar etkenin uyunç olduğu kanıtlanmıştır (Thruet, 2013). DFO tedavisine uyunç sağlayan hastaların yaşama oranı sağlamayanlara oranla belirgin biçimde iyidir. Uygulama biçiminin uyunç üzerinde önemli bir etkisi vardır. DFO infüzyon zaman alıcıdır, günlük etkinlikleri engelleyebilir, acı verici ve zahmetlidir. DFO ile DFP'nin uyum açısından karşılaştırıldığı çalışmalar, DFP'ye olan uyuncun daha iyi olduğunu göstermektedir (Delea ve ark., 2007). Doz sıklığındaki azalma ve tablet sayısının daha az olması uyuncu genellikle artırmaktadır (Hoffbrand ve ark, 2012). DFX ile yapılan çalışmalar, hastaların bir yıl süreyle yapılan DFX tedavisinden, DFO tedavisine göre daha memnun kaldıklarını göstermiştir. Ancak, oral şelatörlere olan uyum birkaç yıl sonra düşebilmektedir (Hoffbrand ve ark., 2012). Demir şelatörlerine uyumun bireysel olarak bildirildiği Kuzey Amerika Talasemi Klinik Araştırma Ağı adlı bir çalışmada DFX'e olan uyumun (%97), DFO'dan yalnızca biraz daha yüksek olduğu (%92) bildirilmiştir (Trachtenberg ve ark., 2011).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14/11/2013 tarihli ve 2013/363 sayılı kararı ile onaylanmış olan gözlemsel ilaç çalışması özelliğindeki bu araştırmanın başlatılması Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 09/12/2013 tarihli ve 26247029-514-05-01 sayılı yazısı ile uygun bulunmuştur.

Çalışmada gereç olarak kullanılan formlar ve anketler aşağıda belirtilmiştir:

1) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Pediatrik Hastalar İçin) (Ek - 1)
2) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Pediatrik Hastaların Yasal Temsilcisi İçin) (Ek - 2)
3) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Erişkin Hastalar İçin) (Ek - 3)
4) Olgu Rapor Formu (Ek - 4)
5) Pediatrik Hastalar İçin Demografik Veri Toplama Formu (Ek - 5)
6) Erişkin Hastalar İçin Demografik Veri Toplama Formu (Ek - 6)
7) Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) (*Child Health Questionare-Parent Form*; CHQ-PF50) (Ek - 7)
8) Yaşam Kalitesi Anketi Kısa Form-36 (KF-36) (*Short Form*-36; SF-36) (Ek - 8)
9) Pediatrik Hastalar İçin Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi (Ek - 9)
10) Erişkin Hastalar İçin Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi (Ek - 10)

Çocuk Sağlığı Anketi 5 ile 18 yaş arasındaki çocukların sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (Landgraf ve ark., 1996; Singh ve ark., 1994). Aile versiyonu olan Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) kültürel olarak uyumlaştırılarak Türkçe geçerliği sağlanmıştır (Ozdogan ve ark., 2001). Bu çalışmada kullanılan Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) 15 alt başlıktan oluşmakta ve 50 soru içermektedir (Çizelge 2.1) (Arboretti ve ark., 2001; Erdoğanoğlu ve Günel, 2007; Ozdoğan ve ark., 2001; Üneri ve Çakın Memik, 2007). Pediatrik hastaların yaşam kalitesine ilişkin alt başlık puanları, Koçoğlu (2006) tarafından yapılan bir tez çalışmasında ayrıntılı bir biçimde anlatıldığı gibi hesaplanmıştır. Kısaca, Çizelge 2.1'de belirtildiği gibi anketteki alt başlıkların her birinde işaretlenen seçeneklerin puanları belirlenmiş, her bir hasta için ayrı ayrı olmak üzere, 0-100 arasında yeniden puanlanarak değerlendirilmiştir. "0" en kötü, "100" ise en iyi sağlık durumunu göstermektedir.

İlk kez Ware ve Sherbourne (1992) tarafından geliştirilen KF-36 genel olarak fiziksel ve ruhsal sağlığın ölçülerek bireyin yaşam kalitesini belirlemeye yarayan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Bu çalışmada erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin veri elde etmek amacıyla kullanılan KF-36'nın Türkçe versiyonunun geçerliği ve güvenilirliği çalışması Koçyiğit ve ark. (1999) ile Pinar (2005) tarafından yapılmıştır. KF-36 ile sağlığın 8 boyutu 36 madde ile incelenebilmektedir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1. Pediatrik hastaların sağlık durumuna ilişkin Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) alt başlıkları ve puanlandırılmaları.

Alt başlık	Soru sayısı	Bölüm numarası	Puanlama
Genel sağlık	1	1	Mükemmel: 5 / Çok iyi: 4 / İyi: 3 / Orta: 2 / Kötü: 1
Fiziksel işlev	6	2.1a-2.1f	Evet çok: 1 Evet biraz: 2 / Çok az: 3 / Hayır hiç: 4
Rol/sosyal kısıtlamalar - Emosyonel/davranışsal	3	3.1a-3.1c	Evet çok: 1 Evet biraz: 2 / Çok az: 3 / Hayır hiç: 4
Rol/sosyal kısıtlamalar - Fiziksel	2	3.2a, 3.2b	Evet çok: 1 Evet biraz: 2 / Çok az: 3 / Hayır hiç: 4
Vücut ağrısı/rahatsızlığı	2	4.1 4.2	Hiç: 6 / Çok hafif: 5 / Hafif: 4 / Orta: 3 / Şiddetli: 2 / Çok şiddetli: 1 Hiç: 6 / Bir veya iki kez: 5 / Birkaç kez: 4 / Oldukça sık: 3 / Çok sık: 2 / Her gün: 1
Davranış	5	5.1a-5.1e	Çok sık: 1 / Oldukça sık: / Bazen: 3 / Hemen hiç: 4 / Hiç: 5
Genel davranış	1	5.2	Mükemmel: 5 / Çok iyi: 4 / İyi: 3 / Orta: 2 / Kötü: 1
Duygusal durum	5	6a-6d 6e	Her zaman: 1 / Sıklıkla: 2 / Arada: 3 / Nadiren: 4 / Hiçbir zaman: 5 Her zaman: 5 / Sıklıkla: 4 / Arada: 3 / Nadiren: 2 / Hiçbir zaman: 1
Öz saygı	6	7.1a-7.1f	Çok memnun: 5 / Kısmen memnun: 4 / Ne memnun ne değil: 3 / Kısmen tatminsiz: 2 / Çok tatminsiz: 1
Genel sağlık durumu	5	8.1a, 8.1c, 8.1e 8.1b, 8.1d	Kesinlikle doğru: 1 / Çoğunlukla doğru: 2 / Bilmiyorum: 3 / Çoğunlukla yanlış: 4 / Kesinlikle yanlış: 5 Kesinlikle doğru: 5 / Çoğunlukla doğru: 4 / Bilmiyorum: 3 / Çoğunlukla yanlış: 2 / Kesinlikle yanlış: 1
Sağlıktaki değişim	1	8.2	Çok daha iyi: 5 / Biraz daha iyi: 4 / Aynı: 3 / Biraz daha kötü: 2 / Çok daha kötü: 1
Aileye etkisi - Emosyonel	3	9.1a-9.1c	Hiç: 5 / Çok az: 4 / Biraz: 3 / Epeyce: 2 / Çok: 1
Aileye etkisi - Zaman	3	9.2a-9.2c	Evet çok: 1 Evet biraz: 2 / Çok az: 3 / Hayır hiç: 4
Aile etkinlikleri	6	9.3a-9.3f	Çok sık: 1 / Oldukça sık: / Bazen: 3 / Hemen hiç: 4 / Hiç: 5
Aile bağları	1	9.4	Mükemmel: 5 / Çok iyi: 4 / İyi: 3 / Orta: 2 / Kötü: 1

Çizelge 2.2. KF-36 ölçeğinin alt boyutları ve puanlandırılmaları.

Alt boyut	Madde sayısı	Madde numarası	En düşük olası puan	Olası puan
Fiziksel işlevsellik	10	3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j	10	20
Fiziksel rol güçlüğü	4	4a, 4b, 4c, 4d	4	4
Ağrı	2	7, 8	2	10
Ruhsal sağlık	5	9b, 9c, 9d, 9f, 9h	5	25
Duygusal rol güçlüğü	3	5a, 5b, 5c	3	3
Sosyal işlevsellik	2	6, 10	2	8
Canlılık	4	9a, 9e, 9g, 9i	4	20
Geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik	1	2	1	4
Genel sağlık algısı	5	1, 11a, 11b, 11c, 11d	5	20

KF-36'da soruların çoğu bireyin yaşam kalitesini son 4 haftayı göz önüne alacak biçimde değerlendirmeye yöneliktir. Ayrıca, son 12 ayda sağlıktaki değişim algısını içeren bir madde de bulunmaktadır. Ölçeğin toplam bir puanı bulunmamaktadır, yalnızca 8 alt boyut puanı ayrı ayrı hesaplanmakta ve her alt boyut 0-100 puan arasında değerlendirilmektedir. "0" en kötü, "100" ise en iyi sağlık durumunu göstermektedir. Bireylerin fiziksel sağlığını belirlemek için fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı alt boyutları, ruhsal sağlığını belirlemek için ise ruhsal sağlık, canlılık, sosyal işlevsellik ve duygusal rol güçlüğü alt boyutları ölçüm modeli olarak kullanılmaktadır (Ware ve Sherbourne, 1992; Ware ve ark., 1998; Koçyiğit ve ark. 1999; Arboretti ve ark., 2001; Pinar, 2005; Rofail ve ark., 2010; Uz ve ark., 2013). Bu çalışmada, erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin KF-36 alt boyut puanları, Tezcan (2003) tarafından yapılan bir tez çalışmasında ayrıntılı bir biçimde anlatıldığı gibi hesaplanmıştır. Kısaca, KF-36'da alt boyutların her birinde işaretlenen seçeneklerin puanlarının (ilk değerlendirme puanları) pozitif olarak yeniden puanlandırılması ile bulunan değerlerden ham skala puanları (son değerlendirme puanı, SDP) elde edilmiştir. Son değerlendirme puanlarından dönüştürülmüş puanlar, Çizelge 2.1'de belirtilen en düşük olası puan ve olası puan değerleri kullanılarak, her bir hasta için ayrı ayrı olmak üzere, alt boyutların her biri için aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmıştır:

Dönüştürülmüş puan = [(SDP - En düşük olası puan) / Olası puan] x 100

Pediatrik ve Erişkin Hastalar İçin Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketleri'nde bulunan sorular literatürde bugüne dek yapılan çalışmalardan yola çıkılarak hazırlanmıştır (Arboretti ve ark., 2001; Telfer ve ark., 2005; Payne ve ark., 2008; Rofail ve ark., 2010; Javaid ve ark., 2011; Lucania ve ark., 2011; Porter ve ark., 2011; Prakash ve Aggarwal, 2012; Al-Khabori ve ark., 2013; Blinder ve ark., 2013; Uz ve ark., 2013). Bu anketler algılanan etkinlik, kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkiler olmak üzere 4 alt başlıktan oluşmakta, pediatrik hastalar için 57, erişkin hastalar için ise 56 soru içermektedir. Değerlendirmeler, Çizelge 2.3'te belirtildiği gibi anketteki alt başlıkların her birinde işaretlenen seçeneklerdeki puanların sayısının belirlenmesinin ardından toplam hasta sayısı üzerinden % olarak hesaplanarak yapılmıştır. "0" en kötü, "100" ise en iyi memnuniyet durumunu göstermektedir.

2.2. Yöntemler

Herhangi bir körleme yöntemi uygulanmayan bu çalışma, tek merkezli ve girişimsel olmayan bir gözlemsel ilaç çalışmasıdır. Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalında aşağıda özellikleri belirtilen demir şelatörleri ile tedavi gören ve BTM veya OHA hastalığı olan hastaların alınması planlanmıştır:

1) Desferal® (500 mg DFO içeren flakon)
2) Exjade® (500 mg DFX içeren suda dağılabilen tablet)
3) Ferriprox® (500 mg DFP içeren film kaplı tablet)

Çizelge 2.3. Pediatrik ve erişkin hastaların demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlıkları ve puanlandırılmaları.

Alt başlık	Soru sayısı	Soru numarası	Puanlama
Algılanan etkinlik	6	1-5	Her zaman: 5 / Sıklıkla: 4 / Bazen: 3 / Nadiren: 2 / Hiç: 1
		6	Çok: 5 / Epeyce: 4 / Biraz: 3 / Çok az: 2 / Hiç: 1
Kabullenme/onama	8	1	Çok uygun: 5 / Kısmen uygun: 4 / Biraz uygun: 3 / Ne uygun ne değil: 2 / Hiç uygun değil: 1
		2, 4, 6-8	Çok: 1 / Epeyce: 2 / Biraz: 3 / Çok az: 4 / Hiç: 5
		3	Çok: 5 / Kısmen kolay: 4 / Ne kolay ne değil: 3 / Kızmen zor: 2 / Çok zor: 1
		5	Çok memnun: 5 / Kısmen memnun: 4 / Ne memnun ne değil: 3 / Kısmen hoşnutsuz: 2 / Çok hoşnutsuz: 1
Tedavinin yükü*	5	1-4	Her zaman: 1 / Sıklıkla: 2 / Bazen: 3 / Nadiren: 4 / Hiç: 5
		5	Çok: 1 / Epeyce: 2 / Biraz: 3 / Çok az: 4 / Hiç: 5
Yan etkiler*	5	1-5	Her zaman: 1 / Sıklıkla: 2 / Bazen: 3 / Nadiren: 4 / Hiç: 5
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	34	1.1-1.34	
Yan etkilerin şelasyon tedavisinden kaynaklandığı düşüncesi	1	2	
Şelasyon tedavisinin yan etkilerinin çocuğu ne sıklıkta üzgün hissettirdiği düşüncesi / Şelasyon tedavisinin yan etkilerinin ne sıklıkta üzgün hissettirdiği düşüncesi	1	3	
Şelasyon tedavisinin yan etkilerinin anne/babayı ne sıklıkta üzgün hissettirdiği düşüncesi**	1	4	
Şelasyon tedavisinin çocuğun vücudunun ya da derisinin görünümünü olumsuz etkilediğinin ne sıklıkta olduğu düşüncesi / Şelasyon tedavisinin vücudun ya da derinin görünümünü olumsuz etkilediğinin ne sıklıkta olduğu düşüncesi***	1	5	

* Erişkin hastalar için soru sayısı 4'tür. ** Bu soru erişkin hastalar için hazırlanan anket formunda bulunmamaktadır. *** Bu sorunun erişkin hastalar için hazırlanan anket formundaki numarası 4'tür.

Çalışmaya aşağıdaki ölçütleri sağlayan hastaların alınması planlanmıştır:

1) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
2) BTM veya OHA hastalığı tanısı almış olmak
3) En az 6 ay süreyle DFX, DFP veya DFO kullanıyor olmak

Aşağıdaki ölçütleri sağlayan hastaların ise çalışmaya alınmaması planlanmıştır:

1) Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılamaması
2) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun imzalanmaması
3) BTM veya OHA hastalığı dışında başka bir anemi türü tanısı konulması
4) DFX, DFP veya DFO kullanılmıyor olması
5) Kullanılan demir şelatörlerine ilişkin herhangi bir kontrendikasyon gelişmiş olması
6) Yaşam kalitesini etkileyebilecek fiziksel ve/veya mental engel gibi başka bir durumun olması

Çalışmaya alınması planlanan hastalar ile bu hastalarda DFX, DFP veya DFO kullanılacağına ve tedavi rejimlerine sorumlu araştırmacı/katılımcı hekimler karar vermiştir. Çalışma ile ilgili herhangi bir işlem yapılmadan önce hasta/anne/baba/yasal temsilci çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılmıştır. Her bir yaş grubu ve hastalık için hedeflenen ve çalışmaya alınan hastaların sayıları Çizelge 2.4'te belirtilmiştir. Tarama ve çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastaların belirlenmesinin ardından, ilk hasta 31/12/2013, son hasta 22/05/2014 tarihinde çalışmaya alınmıştır. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ile Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 21 haftada tamamlanmak üzere onaylanan bu çalışmanın Mayıs 2014 tarihi itibariyle sonlandırılmış olması gerektiğinden, Çizelge 2.4'te belirtilen 3 grup için hedeflenen hasta sayısına ulaşılamamıştır. Ayrıca, çalışma süresince çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hasta bulunamadığından DFO kullananlar

çalışmaya alınamamıştır. Çalışma süresince hekimlerin DFX veya DFP ile tedavi yaklaşımlarına herhangi bir girişimde bulunulmamış olup, birlikte kullanılan ilaçlar, tedaviler ve/veya işlemler konusunda herhangi bir kısıtlama uygulanmamıştır.

Çizelge 2.4. Hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta sayıları.

Yaş Grubu/Hastalık	Hedeflenen Hasta Sayısı	Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı
5-17 yaş arasında BTM hastalığı tanısı almış ve demir şelasyon tedavisi gören	25	25[a]
5-17 yaş arasında OHA hastalığı tanısı almış ve demir şelasyon tedavisi gören	25	12[b]
18 yaş üzeri BTM hastalığı tanısı almış ve demir şelasyon tedavisi gören	25	18[c]
18 yaş üzeri OHA hastalığı tanısı almış ve demir şelasyon tedavisi gören	25	23[d]

BTM, beta talasemi majör; OHA, orak hücreli anemi. [a] Hastaların tümü deferasiroks (DFX) tedavisi görmüştür. [b] Hastaların tümü DFX tedavisi görmüştür. [c] Hastaların 4'ü deferipron (DFP), 14'ü DFX tedavisi görmüştür. [d] Hastaların 2'si DFP, 21'i DFX tedavisi görmüştür.

Çalışma süresince hastaların kayıtlarına ulaşılarak tanı ve tedaviye ilişkin aşağıdaki bilgilerden var olanlar kaydedilmiştir:

1) Hastaların demografik verileri
2) Tanıda kullanılan yöntemler
   - Muayene yöntemleri
   - Girişimsel incelemeler
   - Radyolojik incelemeler
   - Histolojik ve/veya patolojik incelemeler
   - Hematolojik ve biyokimyasal incelemeler
   - Diğer işlemler
3) Tedavide kullanılan yöntemler
   - Demir şelasyon tedavisi
   - Diğer tedaviler

Aşağıda belirtilen anketler/formlar kullanılarak belirlenen bir tarihte rutin kontrolü için gelen pediatrik ve erişkin hastalardan demografik, yaşam kalitesi, sağlık durumu ve demir şelasyon tedavisinden memnuniyet ile ilgili bilgiler elde edilmiştir (Ware ve Sherbourne, 1992; Koçyiğit ve ark., 1999; Arboretti ve ark., 2001; Ozdoğan ve ark., 2001; Pinar, 2005; Telfer ve ark., 2005; Erdoğanoğlu ve Günel, 2007; Üneri ve Çakın Memik, 2007; Payne ve ark., 2008; Rofail ve ark., 2010; Javaid ve ark., 2011; Lucania ve ark., 2011; Porter ve ark., 2011; Prakash ve Aggarwal, 2012; Al-Khabori ve ark., 2013; Blinder ve ark., 2013; Uz ve ark., 2013):

1) Demografik Veri Toplama Formları
2) KF-36
3) Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu)
4) Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketleri

Sonuç olarak, çalışmada değerlendirilen parametreler aşağıda belirtilmiştir:

1) Pediatrik ve erişkin popülasyonların demografik verileri (Demografik Veri Toplama Formları ile)
2) Pediatrik popülasyonda sağlık durumu (Çocuk Sağlığı Anketi [Anne/Baba Raporu] ile) (Arboretti ve ark., 2001; Ozdoğan ve ark., 2001; Erdoğanoğlu ve Günel, 2007; Üneri ve Çakın Memik, 2007)
3) Erişkin popülasyonda yaşam kalitesi (KF-36 ile) (Ware ve Sherbourne, 1992; Koçyiğit ve ark., 1999; Arboretti ve ark., 2001; Pinar, 2005; Rofail ve ark., 2010; Uz ve ark., 2013)
4) Pediatrik ve erişkin popülasyonlarda demir şelasyon tedavisinin etkinliği (rutin olarak ölçülen hematolojik ve biyokimyasal parametreler [kanda ferritin, hemoglobin, hematokrit, trombosit, ortalama trombosit hacmi, trombosit yüzdesi, trombosit dağılım aralığı, eritrosit, eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin derişimi, eritrosit dağılım genişliği, eozinofil, eozinofil yüzdesi, bazofil, bazofil yüzdesi, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, lenfosit yüzdesi, monosit,

monosit yüzdesi, kreatinin, toplam bilirubin, direkt bilirubin, alanin aminotransferaz, aspartat transaminaz, kreatinin kinaz, laktat dehidrojenaz ve C-reaktif protein düzeyleri] ve aralarında ortaya çıkan yan etkilerle ilgili soruların da yer aldığı Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketleri ile) (Arboretti ve ark., 2001; Payne ve ark., 2008; Rofail ve ark., 2010; Al-Khabori ve ark., 2013; Prakash ve Aggarwal, 2012; Uz ve ark., 2013)

5) Pediatrik ve erişkin popülasyonlarda demir şelasyon tedavisine uyunç (Demir Şelasyon Tedavisi Memnuniyet Anketleri ile) (Arboretti ve ark., 2001; Telfer ve ark., 2005; Payne ve ark., 2008; Rofail ve ark., 2010; Javaid ve ark., 2011; Lucania ve ark., 2011; Porter ve ark., 2011; Blinder ve ark., 2013; Uz ve ark., 2013)

Çalışma süresince elde edilen tüm bilgi ve belgeler ilgili mevzuat gereğince sorumlu araştırmacının kontrolünde hazırlanmış ve gizliliği sağlanmıştır.

2.3. İstatistiksel Analiz

Pediatrik hastaların sağlık durumuna ilişkin Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) ile pediatrik ve erişkin popülasyonların demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin verilerin analizi için *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; version 11.5)* paket programı kullanılmıştır. BTM ve OHA hastalığı olan grupların karşılaştırılması için normal dağılım varsayımının sağlandığı durumda parametrik testlerden Student's *t* testi, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumda ise parametrik olmayan testlerden Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır. Erişkin popülasyonda yaşam kalitesine ilişkin KF-36 alt boyut puanlarının karşılaştırılması ile pediatrik ve erişkin popülasyonlarda demir şelasyon tedavisinin etkinliğinin hematolojik ve biyokimyasal değişkenler açısından değerlendirmesi için Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi kullanılmıştır. Bu testler ise *GraphPad Prism version 5.01 for Windows* programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde istatiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri

3.1.1. Pediatrik Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri

Bu çalışmaya 25'inde BTM ve 12'sinde OHA hastalığı olan toplam 37 pediatrik hasta katılmıştır (Çizelge 3.1).

BTM hastalığı olanların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.1):

- Katılımcıların %52'si kız ve %48'i erkekti.
- Kızların yaş ortalaması 13.2 iken, erkeklerinki 11.5'ti.
- Kızların boy ortalaması 141.5 cm iken, erkeklerinki 135.8 cm'ydi.
- Kızların kilo ortalaması 37.5 kg iken, erkeklerinki 31.3 kg'dı.
- Katılımcıların %24'ü lise, %32'si ortaokul ve %32'si ilkokul eğitimi almışken, %12'si okur-yazar değildi ve hiçbiri üniversitede eğitim görmemişti.
- Katılımcıların annelerinin yaş ortalaması 38.7 iken, babalarınınki 4.0'dı.
- Katılımcıların annelerinin %12'si lise, %4'ü ortaokul ve %68'i ilkokul eğitimi almışken, %16'sı okur-yazar değildi ve hiçbiri üniversitede eğitim görmemişti.
- Katılımcıların babalarının %12'si üniversite, %16'sı lise, %16'sı ortaokul ve %52'si ilkokul eğitimi almışken, %4'ü okur-yazar değildi.
- Katılımcıların %36'sında talasemik yüz görünümü varken, %64'ünde yoktu.
- Katılımcıların %68'ine splenektomi yapılmışken, %32'sine yapılmamıştı.

Çizelge 3.1. Pediatrik hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri.

	BTM	**OHA**
Katılımcı sayısı[1]	25 (68)	12 (32)
Cinsiyet		
Kız[1]	13 (52)	6 (50)
Erkek[1]	12 (48)	6 (50)
Yaş		
Kız[2]	13.2±4.2	13.0±3.8
Erkek[2]	11.5±3.5	13.7±2.7
Boy (cm)		
Kız[2]	141.5±18.4	147.2±7.8
Erkek[2]	135.8±17.4	142.9±4.1
Kilo (kg)		
Kız[2]	37.5±13.5	41.4±19.1
Erkek[2]	31.3±9.0	43.0±12.2
Eğitim durumu[1]		
Üniversite	0 (0)	0 (0)
Lise	6 (24)	4 (33)
Ortaokul	8 (32)	3 (25)
İlkokul	8 (32)	3 (25)
Okur-yazar değil	3 (12)	2 (17)
Annenin yaşı[2]	38.7±5.2	38.4±4.6
Annenin eğitim durumu[1]		
Üniversite	0 (0)	0 (0)
Lise	3 (12)	2 (17)
Ortaokul	1 (4)	3 (25)
İlkokul	17 (68)	6 (50)
Okur-yazar değil	4 (16)	1 (8)
Babanın yaşı[2]	42.0±5.5	43.1±5.4
Babanın eğitim durumu[1]		
Üniversite	3 (12)	0 (0)
Lise	4 (16)	2 (17)
Ortaokul	4 (16)	1 (8)
İlkokul	13 (52)	9 (75)
Okur-yazar değil	1 (4)	0 (0)
Talasemik yüz görünümü[1]		
Yok	9 (36)	---
Var	16 (64)	---
Splenektomi[1]		
Yok	17 (68)	6 (50)
Var	8 (32)	6 (50)
Eşlik eden hastalıklar/durumlar[1]		
Astım	---	1 (8)
Çöliyak hastalığı	---	1 (8)
Görme bozukluğu	---	1 (8)
Hepatomegali	2 (8)	---
Kalp hastalıkları Triküspit ve mitral yetmezlik Üfürüm Atriyal septal defekt, miyokart yetmezliği, triküspit yetmezlik, kapakçık sarkması, kapakçık genişlemesi, sol ventrikül dilatasyonu, üfürüm	 1 (4) 12 (48) ---	 --- --- 6 (50)
Kolesistektomi	---	2 (17)
Osteoporoz	---	2 (17)
Reflü	---	1 (8)
Splenomegali	2 (8)	---
Tip 1 DM	1 (4)	---
Tonsilektomi	---	1 (8)

Çizelge 3.1 (Devam). Pediatrik hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri.

	BTM	OHA
Kullanılan demir şelatörü[1]		
DFX	25 (100)	12 (100)
DFP	0 (0)	0 (0)
DFO	0 (0)	0 (0)
Kullanılan demir şelatörünü seçme nedeni[1]		
Doktor önerisi	15 (60)	11 (92)
Uyunç sorunu		
DFO'nun uygulanma biçimi	6 (24)	---
Yan etki (DFP ile nötropeni)	1 (4)	---
Yan etki (DFP ile bulantı/kusma)	1 (4)	---
SGK tarafından karşılanmaması (DFO için iğne, aparat vb.)	1 (4)	1 (8)
Demir şelatörü dışında ilaç kullanımı[1]		
ASA	3 (12)	2 (17)
Benzatin fenoksimetilpenisilin	---	1 (8)
Benzilpenisilin	---	1 (8)
Çinko	7 (28)	---
Kolekalsiferol	2 (8)	1 (8)
Fenoksimetilpenisilin potasyum	3 (12)	1 (8)
Folik asit	19 (76)	12 (100)
Hidroksiüre	---	12 (100)
Karbamazepin	---	1 (8)
Levetirasetam	---	1 (8)
Levotiroksin sodyum	1 (4)	---
Östradiol	1 (4)	---

ASA, Asetilsalisilik asit; BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; DFO, desferrioksamin; DM, *diabetes mellitus*; OHA, orak hücreli anemi; SGK, Sosyal Güvenlik Kurumu. [1] Katılımcı sayısı (%); [2] aritmetik ortalama±standart sapma.

- Eşlik eden hastalıklar/durumlardan katılımcıların %8'inde hepatomegali, %4'ünde triküspit ve mitral yetmezlik, %48'inde üfürüm, %8'inde splenomegali ve %4'ünde tip I *diabetes mellitus* vardı.
- Katılımcıların tümü demir şelatörü olarak DFX kullanıyordu.
- Katılımcıların %60'ı doktor önerisiyle, %24'ü DFO'nun uygulama biçimi, %4'ü DFP ile ortaya çıkan nötropeni ve %4'ü DFP ile ortaya çıkan bulantı/kusma nedeniyle uyunç sorunu yaşadıklarından ve %4'ü DFO için iğne, aparat vb. malzeme giderlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamasından dolayı DFX kullanmayı seçtiklerini belirtti.
- Demir şelatörü dışında katılımcıların %12'si asetilsalisilik asit, %28'i çinko, %8'i kolekalsiferol, %12'si fenoksimetilpenisilin potasyum, %76'sı folik asit, %4'ü levotiroksin sodyum ve/veya %4'ü östradiol kullanıyordu.

OHA hastalığı olanların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.1):

- Katılımcıların %50'si kız ve %50'si erkekti.
- Kızların yaş ortalaması 13.0 iken, erkeklerinki 13.7'ydi.
- Kızların boy ortalaması 147.2 cm iken, erkeklerinki 142.9 cm'ydi.
- Kızların kilo ortalaması 41.4 kg iken, erkeklerinki 43.0 kg'dı.
- Katılımcıların %33'ü lise, %25'i ortaokul ve %25'i ilkokul eğitimi almışken, %17'si okur-yazar değildi ve hiçbiri üniversitede eğitim görmemişti.
- Katılımcıların annelerinin yaş ortalaması 38.4 iken, babalarınınki 43.1'di.
- Katılımcıların annelerinin %17'si lise, %25'i ortaokul ve %50'si ilkokul eğitimi almışken, %8'i okur-yazar değildi ve hiçbiri üniversitede eğitim görmemişti.
- Katılımcıların babalarının %17'si lise, %8'i ortaokul ve %75'i ilkokul eğitimi almışken, hiçbiri üniversitede eğitim görmemişti.
- Katılımcıların %50'sine splenektomi yapılmışken, %50'sine yapılmamıştı.
- Eşlik eden hastalıklar/durumlardan katılımcıların %8'inde astım, %8'inde çöliyak hastalığı, %8'inde görme bozukluğu, %50'sinde atriyal septal defekt, miyokart yetmezliği, triküspit yetmezlik, kapakçık sarkması, kapakçık genişlemesi, sol ventrikül dilatasyonu ve/veya üfürüm, %17'sinde osteoporoz ve %8'inde reflü vardı, ayrıca %17'sinde kolesistektomi ve %8'inde tonsilektomi yapılmıştı.
- Katılımcıların tümü demir şelatörü olarak DFX kullanıyordu.
- Katılımcıların %92'si doktor önerisiyle ve %8'i DFO için iğne, aparat vb. malzeme giderlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamasından dolayı DFX kullanmayı seçtiklerini belirtti.
- Demir şelatörü dışında katılımcıların %17'si asetilsalisilik asit, %8'i benzatin fenoksimetilpenisilin, %8'i benzilpenisilin, %8'i kolekalsiferol, %8'i fenoksimetilpenisilin potasyum, %100'ü folik asit, %100'ü hidroksiüre, %8'i karbamazepin ve/veya %8'i levetirasetam kullanıyordu.

3.1.2. Erişkin Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durumları İle İlişkili Özellikleri

Bu çalışmaya 18'inde BTM ve 23'ünde OHA hastalığı olan toplam 41 erişkin hasta katılmıştır (Çizelge 3.2).

BTM hastalığı olanların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.2):

- Katılımcıların %44'ü kadın ve %56'sı erkekti.
- Kadınların yaş ortalaması 26.8 iken, erkeklerinki 25.7'ti.
- Kadınların boy ortalaması 157.3 cm iken, erkeklerinki 166.9 cm'ydi.
- Kadınların kilo ortalaması 52.3 kg iken, erkeklerinki 60.1 kg'dı.
- Katılımcıların %17'si üniversite, %11'i lise, %44'ü ortaokul ve %17'si ilkokul eğitimi almışken, %11'i okur-yazar değildi.
- Eşlik eden hastalıklar/durumlardan katılımcıların %6'sında birincil hiperparatiroidizm, %6'sında hepatit B, %6'sında hipofiz bezi neoplazmı, %12'sinde hipogonadizm, %59'unda osteoporoz ve %12'sinde tip 2 *diabetes mellitus* vardı.
- Demir şelatörü olarak katılımcıların %78'i DFX ve %22'si DFP kullanıyordu.
- Katılımcıların %22'si doktor önerisi, %17'si DFO'nun uygulama biçimi ve %44'ü DFP ile ortaya çıkan bulantı/kusma nedeniyle uyunç sorunu yaşadıklarından DFX kullanmayı seçtiklerini belirtti.
- Katılımcıların %6'sı DFX ile ortaya çıkan bulantı/kusma ve %6'sı karın ağrısı nedeniyle uyunç sorunu yaşadıklarından ve %11'i DFO için iğne, aparat vb. malzeme giderlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamasından dolayı DFP kullanmayı seçtiklerini belirtti.

Çizelge 3.2. Erişkin hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri.

	BTM	**OHA**
Katılımcı sayısı[1]	18 (44)	23 (56)
Cinsiyet		
Kadın[1]	8 (44)	13 (57)
Erkek[1]	10 (56)	10 (43)
Yaş		
Kadın[2]	26.8±6.9	33.3±11.9
Erkek[2]	25.7±5.9	35.7± 9.6
Boy (cm)		
Kadın[2]	157.3±8.2	161.3±9.3
Erkek[2]	166.9±4.4	170.8±8.4
Kilo (kg)		
Kadın[2]	52.3±10.7	57.9±11.0
Erkek[2]	60.1±11.2	69.2±12.7
Eğitim durumu[1]		
Üniversite	3 (17)	3 (13)
Lise	2 (11)	2 (9)
Ortaokul	8 (44)	4 (17)
İlkokul	3 (17)	14 (61)
Okur-yazar değil	2 (11)	0 (0)
Eşlik eden hastalıklar/durumlar[1]		
Birincil hiperparatiroidizm	1 (6)	---
Görme kaybı	---	1 (4)
Hepatit B	1 (6)	---
Hepatit C	---	1 (4)
Hepatosplenomegali	---	1 (4)
Hipofiz bezi neoplazmı	1 (6)	---
Hipogonadizm	2 (12)	---
Hipotiroidizm	---	1 (4)
Kalp hastalıkları		
Kalp yetmezliği	---	1 (4)
Mitral yetmezlik	---	1 (4)
Ritim bozukluğu	---	2 (9)
Kolesistektomi	---	2 (9)
Osteomiyelit	---	1 (4)
Osteoporoz	10 (59)	3 (13)
Siroz	---	1 (4)
Süreğen böbrek yetmezliği	---	1 (4)
Tip 2 DM	2 (12)	---
Kullanılan demir şelatörü[1]		
DFX	14 (78)	21 (91)
DFP	4 (22)	2 (9)
DFO	0 (0)	0 (0)
Kullanılan demir şelatörünü seçme nedeni[1]		
DFX kullananlar için		
Doktor önerisi	4 (22)	10 (44)
Uyunç sorunu		
DFO'nun uygulanma biçimi	3 (17)	2 (9)
Yan etki (DFP ile bulantı/kusma)	4 (44)	---
DFP kullananlar için		
Doktor önerisi	---	1 (4)
Uyunç sorunu		
Yan etki		
DFX ile bulantı/kusma	1 (6)	---
DFX ile karın ağrısı	1 (6)	---
SGK tarafından karşılanmaması (DFO için iğne, aparat vb.)	2 (11)	1 (4)

Çizelge 3.2 (Devam). Erişkin hastaların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri.

	BTM	OHA
Demir şelatörü dışında ilaç kullanımı[1]		
Alendronat	2 (12)	---
ASA	---	3 (13)
B_{12} vitamini	1 (6)	1 (4)
Balık yağı	1 (6)	---
Benzatin fenoksimetilpenisilin	---	1 (4)
Çinko	4 (24)	1 (4)
Deksametazon	---	1 (4)
Digoksin	---	2 (9)
Diltiazem	---	1 (4)
E vitamini	1 (6)	---
Epoetin beta	---	1 (4)
Folik asit	12 (71)	21 (91)
Furosemit	---	1 (4)
İnsülin	2 (12)	---
Hidroksiüre	---	22 (96)
Kalsitriol	1 (6)	1 (4)
Kalsiyum	2 (12)	1 (4)
Kolekalsiferol	2 (12)	1 (4)
Kalsiyum karbonat/kolekalsiferol	---	1 (4)
Levonorjestrel/etinilöstradiol	1 (6)	---
Levotiroksin	---	1 (4)
Medroksiprojesteron	2 (12)	---
Metformin	1 (6)	---
Metilprednizolon	1 (6)	---
Metoprolol	---	1 (4)
Nifedipin	---	1 (4)
Parasetamol/siklonyum bromür/kodein	---	1 (4)
Silazapril	---	1 (4)
Sodyum bikarbonat	---	2 (9)
Varfarin	---	1 (4)
Risedronik asit	1 (6)	---
Zolendronik asit	2 (12)	---

ASA, Asetilsalisilik asit; BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; DFO, desferrioksamin; DM, *diabetes mellitus*; OHA, orak hücreli anemi; SGK, Sosyal Güvenlik Kurumu. [1] Katılımcı sayısı (%); [2] aritmetik ortalama±standart sapma.

- Demir şelatörü dışında katılımcıların %12'si alendronat, %6'sı B_{12} vitamini, %6'sı balık yağı, %24'ü çinko, %6'sı E vitamini, %71'i folik asit, %12'si insülin, %6'sı kalsitriol, %12'si kalsiyum, %12'si kolekalsiferol, %6'sı levonorjestrel/etinilöstradiol, %12'si medroksiprojesteron, %6'sı metformin, %6'sı metilprednizolon, %6'sı risedronik asit ve %12'si zolendronik asit kullanıyordu.

OHA hastalığı olanların demografik verileri ve klinik durumları ile ilişkili özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.2):

- Katılımcıların %57'si kadın ve %43'ü erkekti.
- Kadınların yaş ortalaması 33.3 iken, erkeklerinki 35.7'ti.
- Kadınların boy ortalaması 161.3 cm iken, erkeklerinki 170.8 cm'ydi.
- Kadınların kilo ortalaması 57.9 kg iken, erkeklerinki 69.2 kg'dı.
- Katılımcıların %13'ü üniversite, %9'u lise, %17'si ortaokul ve %61'i ilkokul eğitimi almıştı.
- Eşlik eden hastalıklar/durumlardan katılımcıların %4'ünde görme kaybı, %4'ünde hepatit C, %4'ünde hepatosplenomegali, %4'ünde hipotiroidizm, %4'ünde kalp yetmezliği, %4'ünde mitral yetmezlik, %9'unda ritim bozukluğu, %4'ünde osteomiyelit, %13'ünde osteoporoz, %4'ünde siroz ve %4'ünde süreğen böbrek yetmezliği vardı, ayrıca %9'unda kolesistektomi yapılmıştı.
- Demir şelatörü olarak katılımcıların %91'i DFX ve %9'u DFP kullanıyordu.
- Katılımcıların %44'ü doktor önerisi ve %9'u DFO'nun uygulama biçimi nedeniyle uyunç sorunu yaşadıklarından DFX kullanmayı seçtiklerini belirtti.
- Katılımcıların %4'ü doktor önerisi ve %4'ü DFO için iğne, aparat vb. malzeme giderlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamasından dolayı DFP kullanmayı seçtiklerini belirtti.
- Demir şelatörü dışında katılımcıların %13'ü asetilsalisilik asit, %4'ü B_{12} vitamini, %4'ü benzatin fenoksimetilpenisilin, %4'ü çinko, %4'ü deksametazon, %9'u digoksin, %4'ü diltiazem, %4'ü epoetin beta, %91'i folik asit, %4'ü furosemit, %96'sı hidroksiüre, %4'ü kalsitriol, %4'ü kalsiyum, %4'ü kolekalsiferol, %4'ü kalsiyum karbonat/kolekalsiferol, %4'ü levotiroksin, %4'ü metoprolol, %4'ü nifedipin, %4'ü parasetamol/siklonyum bromür/kodein, %4'ü silazapril, %9'u sodyum bikarbonat ve %4'ü varfarin kullanıyordu.

3.2. Hastaların Sağlık Durumları ve Yaşam Kaliteleri

3.2.1. Pediatrik Hastaların Sağlık Durumları

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcıların sağlık durumuna ilişkin alt başlıklar en yüksek puandan (en iyi sağlık durumunun göstergesi) en düşük puana (en kötü sağlık durumunun göstergesi) göre değerlendirildiğinde sıralamanın aile etkinlikleri > aileye etkisi - zaman > fiziksel işlev > rol/sosyal kısıtlamalar - emosyonel/davranışsal > davranış > öz saygı > rol/sosyal kısıtlamalar - fiziksel > vücut ağrısı/rahatsızlığı - sıklığı > duygusal durum > aile bağları > aileye etkisi - emosyonel > sağlıktaki değişim > genel davranış > vücut ağrısı/rahatsızlığı - şiddeti > genel sağlık > genel sağlık durumu biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3).

OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcıların sağlık durumuna ilişkin alt başlıklar en yüksek puandan (en iyi sağlık durumunun göstergesi) en düşük puana (en kötü sağlık durumunun göstergesi) göre değerlendirildiğinde sıralamanın sağlıktaki değişim > davranış > öz saygı > genel davranış > rol/sosyal kısıtlamalar - emosyonel/davranışsal > aile etkinlikleri > vücut ağrısı/rahatsızlığı - sıklığı > aileye etkisi - emosyonel > duygusal durum > aile bağları > aileye etkisi - zaman > fiziksel işlev > vücut ağrısı/rahatsızlığı - şiddeti > genel sağlık > rol/sosyal kısıtlamalar - fiziksel > genel sağlık durumu biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3).

BTM hastalığı olan ve DFX ile tedavi edilen katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda genel sağlık, fiziksel işlev, fiziksel açıdan rol/sosyal kısıtlamalar, zaman açısından aileye etkisi ve aile etkinliklerine ilişkin ortalama değerlerin daha düşük, sağlıktaki değişime ilişkin ortalama değerlerin ise daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Öte yandan, BTM ve OHA hastalığı olan katılımcıların emosyonel/davranışsal açıdan rol/sosyal kısıtlamalar, vücut ağrısı/rahatsızlığı, davranış, genel davranış, duygusal durum, öz saygı, genel

Çizelge 3.3. DFX ile demir şelasyon tedavisi yapılan pediatrik hastaların sağlık durumuna ilişkin Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu) alt başlık puanları.

Alt başlık	BTM	OHA
Genel sağlık	60.0±11.5 [60.0 (40.0-80.0)] (n= 25)	51.7±10.3* [60.0 (40.0-60.0)] (n= 12)
Fiziksel işlev	83.2±14.8 [83.3 (41.7-100.0)] (n= 25)	61.1±23.1* [60.4 (25.0-100.0)] (n= 12)
Rol/sosyal kısıtlamalar - Emosyonel/davranışsal	82.3±21.8 [83.3 (25.0-100.0)] (n= 25)	73.6±32.9 [91.7 (25.0-100.0)] (n= 12)
Rol/sosyal kısıtlamalar - Fiziksel	79.0±23.9 [75.0 (25.0-100.0)] (n= 25)	49.0±30.4* [37.5 (25.0-100.0)] (n= 12)
Vücut ağrısı/rahatsızlığı		
Şiddeti	64.0±20.3 [67.0 (33.0-100.0)] (n= 25)	56.9±27.1 [50.0 (17.0-100.0)] (n= 12)
Sıklığı	78.0±12.3 [83.0 (67.0-100.0)] (n= 25)	72.2±20.48 [75.0 (33.0-100.0)] (n= 12)
Davranış	80.8±10.8 [84.0 (56.0-100.0)] (n= 25)	84.3±10.4 [88.0 (68.0-100.0)] (n= 12)
Genel davranış	68.8±16.4 [60.0 (40.0-100.0)] (n= 25)	75.0±24.3 [70.0 (40.0-100.0)] (n= 12)
Duygusal durum	73.4±14.3 [76.0 (44.0-100.0)] (n= 25)	71.3±16.9 [74.0 (40.0-100.0)] (n= 12)
Öz saygı	80.3±12.9 [83.3 (50.0-100.0)] (n= 25)	77.5±13.4 [73.3 (56.7-96.7)] (n= 12)
Genel sağlık durumu	47.2±10.6 [48.0 (32.0-68.0)] (n= 25)	42.0±16.3 [34.0 (24.0-72.0)] (n= 12)
Sağlıktaki değişim	70.4±20.1 [60.0 (40.0-100.0)] (n= 25)	85.0±15.1* [80.0 (60.0-100.0)] (n= 12)
Aileye etkisi - Emosyonel	71.5±17.9 [73.3 (33.3-100.0)] (n= 25)	72.2±16.8 [66.7 (53.3-100.0)] (n= 12)
Aileye etkisi - Zaman	83.3±13.6 [83.3 (66.7-100.0)] (n= 25)	63.3±12.9* [66.7 (46.7-80.0)] (n= 12)
Aile etkinlikleri	86.0±11.0 [86.7 (63.3-100.0)] (n= 25)	73.1±19.4* [73.3 (40.0-100.0)] (n= 12)
Aile bağları	72.8±17.2 [80.0 (40.0-100.0)] (n= 25)	66.7±17.8 [60.0 (40.0-100.0)] (n= 12)

BTM, beta talasemi majör; OHA, orak hücreli anemi. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. Köşeli parantez içindeki değerler medyan ile en az ve en çok değerleri göstermektedir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

sağlık durumu, emosyonel açısından aileye etkisi ile aile bağlarına ilişkin ortalama değerleri arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.3).

3.2.2. Erişkin Hastaların Yaşam Kalitesi

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar en yüksek puandan (en iyi sağlık durumunun göstergesi) en düşük puana (en kötü sağlık durumunun göstergesi) göre değerlendirildiğinde sıralamanın fiziksel işlevsellik > ağrı > fiziksel rol güçlüğü > geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik > sosyal işlevsellik > canlılık > ruhsal sağlık > genel sağlık algısı > duygusal rol güçlüğü biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4).

BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar en yüksek puandan en düşük puana göre değerlendirildiğinde sıralamanın genel sağlık algısı > sosyal işlevsellik > canlılık > fiziksel rol güçlüğü > ruhsal sağlık > geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik > duygusal rol güçlüğü > fiziksel işlevsellik > ağrı biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4).

OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar en yüksek puandan en düşük puana göre değerlendirildiğinde sıralamanın genel sağlık algısı > geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik > fiziksel işlevsellik > ruhsal sağlık > canlılık > ağrı > sosyal işlevsellik > duygusal rol güçlüğü > fiziksel rol güçlüğü biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4).

OHA hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar en yüksek puandan en düşük puana göre değerlendirildiğinde sıralamanın duygusal rol güçlüğü > canlılık > ruhsal sağlık > sosyal işlevsellik > fiziksel işlevsellik > genel sağlık algısı > ağrı > geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik > fiziksel rol güçlüğü biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin KF-36 alt boyut puanları.

	BTM		OHA	
Alt boyut	**DFX**	**DFP**	**DFX**	**DFP**
Fiziksel işlevsellik	81.4±12.6 (n= 14)	40.0±29.4* (n= 4)	52.9±23.7* (n= 21)	65.0±28.3 (n= 2)
Fiziksel rol güçlüğü	71.4±39.1 (n= 14)	50.0±35.4 (n= 4)	22.6±39.5* (n= 21)	0.0±0.0 (n= 2)
Ağrı	75.3±16.2 (n= 14)	34.0±26.9* (n= 4)	42.5±24.0* (n= 21)	48.0±50.9 (n= 2)
Ruhsal sağlık	59.4±13.8 (n= 14)	50.0±16.2 (n= 4)	49.9±22.6 (n= 21)	80.0±00.0 (n= 2)
Duygusal rol güçlüğü	38.1±41.1 (n= 14)	41.7±41.9 (n= 4)	27.0±43.0 (n= 21)	83.3±23.6 (n= 2)
Sosyal işlevsellik	67.9±14.5 (n= 14)	56.3±7.2 (n= 4)	41.1±22.8* (n= 21)	75.0±17.7 (n= 2)
Canlılık	60.0±16.6 (n= 14)	51.3±21.4 (n= 4)	43.3±21.8* (n= 21)	82.5±3.5 (n= 2)
Geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik	67.9±18.2 (n= 14)	43.8±31.5 (n= 4)	56.0±23.6 (n= 21)	25.0±00.0 (n= 2)
Genel sağlık algısı	58.3±12.9 (n= 14)	54.3±7.2 (n= 4)	58.3±12.5 (n= 21)	59.5±31.8 (n= 2)

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; OHA, orak hücreli anemi. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM-DFX grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, DFP kullananlarda fiziksel işlevsellik ve ağrıya ilişkin değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Öte yandan, DFX veya DFP kullanan hastalarda fiziksel rol güçlüğü, ruhsal sağlık, duygusal rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, canlılık, geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik ve genel sağlık algısına ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.4).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik ve canlılığa ilişkin değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Öte yandan, BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda ruhsal sağlık, duygusal rol güçlüğü, geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik ve genel sağlık algısına ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.4).

BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olan ve DFP kullananlarda fiziksel işlevsellik, ağrı, duygusal rol güçlüğü,

sosyal işlevsellik, canlılık, geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik ve genel sağlık algısına ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$). Öte yandan, her ne kadar istatistiksel analiz yapılamamış olsa da, BTM hastalığı olan ve DFP kullananlar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda fiziksel rol güçlüğüne ilişkin değerlerin daha düşük, ruhsal sağlığa ilişkin değerlerin ise daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.4).

3.3. Demir Şelatörlerinin Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreleri Üzerindeki Etkisi

3.3.1. Pediatrik Hastalarda DFX'in Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkisi

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, trombosit yüzdesi, eritrosit dağılım genişliği, toplam bilirubin, direkt bilirubin, alanin aminotransferaz ve aspartat transaminaz düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 3.5).

OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrosit dağılım genişliği, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ise normal değerler arasındadır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Pediatrik hastalarda DFX'in hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi.

Ölçülen parametre	BTM	OHA
Ferritin (ng/ml) ***(ND: 7.0-140.0)***	2040.0±1391.0 (n= 25)	937.9±678.4* (n= 12)
Hemoglobin (g/dl) ***(ND: 12.0-15.0)***	9.4±1.0 (n= 25)	8.5±1.0 (n= 12)
Hematokrit (%) ***(ND: 35.0-45.0)***	28.0±3.0 (n= 25)	24.8±3.1 (n= 12)
Trombosit (x 10^3/µl) ***(ND: 150.0-400.0)***	469.4±269.4 (n= 25)	543.1± 190.1 (n= 12)
Ortalama trombosit hacmi (fl) ***(ND: 7.4-10.4)***	9.7±1.4 (n= 19)	9.8±1.1 (n= 11)
Trombosit yüzdesi (%) ***(ND: < 9.99)***	10.7±12.8 (n= 3)	---
Trombosit dağılım aralığı (fl) ***(ND: 9.0-17.0)***	13.0±3.0 (n= 19)	10.6±2.2 (n= 11)
Eritrosit (ng/ml) ***(ND: 4.1-5.2)***	3.8±1.5 (n= 23)	2.8±0.6 (n= 12)
Eritrositlerin ortalama hacmi (fl) ***(ND: 76.0-90.0)***	79.7±3.3 (n= 25)	89.6±12.6* (n= 12)
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg) ***(ND: 26.0-35.0)***	26.6±1.4 (n= 25)	30.7±4.7* (n= 12)
Ortalama eritrosit hemoglobin derişimi (gHb/dl) ***(ND: 32.0-37.0)***	33.4±1.4 (n= 25)	34.3±1.4 (n= 12)
Eritrosit dağılım genişliği (%) ***(ND: 11.6-14.8)***	17.6±3.9 (n= 25)	18.0±2.2 (n= 12)
Eozinofil (x 10^3/µl) ***(ND: 0.1-1.0)***	0.2±0.2 (n= 21)	0.3±0.2 (n= 12)
Eozinofil yüzdesi (%) ***(ND: < 3.0)***	2.5±1.9 (n= 21)	2.4±1.5 (n= 12)
Bazofil (x 10^3/µl) ***(ND: < 0.2)***	0.1±0.1 (n= 25)	0.1±0.1 (n= 12)
Bazofil yüzdesi (%) ***(ND: < 1.0)***	0.5±0.4 (n= 25)	0.7±0.5 (n= 12)
Nötrofil (x 10^3/µl) ***(ND: 1.8-7.7)***	5.3±3.3 (n= 21)	5.9±3.1 (n= 12)
Nötrofil yüzdesi (%) ***(ND: 42.2-75.2)***	56.4±10.7 (n= 21)	46.6±10.7 (n= 12)
Lenfosit (x 10^3/µl) ***(ND: 1.0-4.8)***	2.9±2.0 (n= 21)	4.5±1.3* (n= 12)
Lenfosit yüzdesi (%) ***(ND: 20.5-51.1)***	33.6±8.7 (n= 21)	38.25±11.38 (n= 12)
Monosit (x 10^3/µl) ***(ND: < 0.8)***	0.7±0.6 (n= 21)	1.4±0.5* (n= 12)
Monosit yüzdesi (%) ***(ND: 1.7-9.3)***	7.1±1.6 (n= 21)	12.0±2.3* (n= 12)
Kreatinin (mg/dl) ***(ND: < 1.2)***	0.4±0.1 (n= 25)	0.3±0.1 (n= 11)
Toplam bilirubin (mg/dl) ***(ND: 0.3-1.2)***	2.0±1.2 (n= 3)	1.3 (n= 1)
Direkt bilirubin (mg/dl) ***(ND: < 0.3)***	0.5±0.2 (n= 3)	0.4 (n= 1)
Alanin aminotransferaz (U/*l*) ***(ND: < 27)***	28.9±27.3 (n= 25)	22.1±8.6 (n= 12)
Aspartat transaminaz (U/*l*) ***(ND: < 29)***	31.3±22.5 (n= 25)	38.8±7.0 (n= 12)
Laktat dehidrojenaz (U/l) ***(ND: < 764)***	184.0 (n= 1)	---

Çizelge 3.5. (Devam). Pediatrik hastalarda DFX'in hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi.

Ölçülen parametre	BTM	OHA
C-reaktif protein (mg/*l*) *(ND: < 5)*	0.2 (n= 1)	10.3± 0.8 (n= 2)

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; ND, normal değer; OHA, orak hücreli anemi. ---, Ölçülmemiş. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda ferritine ilişkin değerlerin daha düşük, eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, lenfosit, monosit ve monosit yüzdesine ilişkin değerlerin ise daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca, OHA hastalığı olanlar için ulaşılabilen verilerin istatistiksel analiz için yetersiz olmasına karşın bulgular değerlendirildiğinde, OHA hastalığı olanlarda toplam bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin daha düşük, C-reaktif proteine ilişkin değerlerin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.5).

3.3.2. Erişkin Hastalarda DFX ve DFP'nin Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkisi

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrosit dağılım genişliği, bazofil, nötrofil, lenfosit, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ise normal değerler arasındadır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Erişkin hastalarda DFX ve DFP'nin hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi.

	BTM		**OHA**	
Ölçülen parametre	**DFX**	**DFP**	**DFX**	**DFP**
Ferritin (ng/ml) ***(ND: 30.0-400.0)***	2199.0±1941.0 (n= 13)	1030.0±263.5 (n= 4)	1544.0±1470.0 (n= 16)	714.4 (n= 1)
Hemoglobin (g/dl) ***(ND: 13.2-17.3)***	9.5±1.5 (n= 14)	8.8±0.7 (n= 4)	7.9±1.2* (n= 18)	9.7±0.5 (n= 2)
Hematokrit (%) ***(ND: 39.0-49.0)***	28.5±4.6 (n= 14)	26.2±2.6 (n= 4)	23.3±3.7* (n= 18)	28.0±4.1 (n= 2)
Trombosit (x 10^3/µl) ***(ND: 150.0-400.0)***	742.8±286.0 (n= 14)	494.0±220.0 (n= 4)	470.4±298.2* (n= 18)	521.5±123.7 (n= 2)
Ortalama trombosit hacmi (fl) ***(ND: 7.4-10.4)***	8.2±1.9 (n= 13)	8.5±2.9 (n= 4)	8.7±1.8 (n= 17)	6.6±1.5 (n= 2)
Trombosit yüzdesi (%) ***(ND: < 9.99)***	0.4±0.1 (n= 4)	7.6±2.4 (n= 2)	0.3±0.1 (n= 7)	0.3 (n= 1)
Trombosit dağılım aralığı (fl) ***(ND: 9.0-17.0)***	14.2±3.5 (n= 13)	17.5±1.9 (n= 4)	13.3±3.8 (n= 17)	13.3±3.5 (n= 2)
Eritrosit (ng/ml) ***(ND: 4.3-5.7)***	3.5±0.5 (n= 13)	3.2±0.4 (n= 4)	2.6±0.5* (n= 17)	2.6±0.4 (n= 2)
Eritrositlerin ortalama hacmi (fl) ***(ND: 80.0-99.0)***	83.1±4.2 (n= 14)	83.1±2.8 (n= 4)	89.9±9.1* (n= 18)	107.5±0.7** (n= 2)
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg) ***(ND: 26.0-35.0)***	27.6±1.9 (n= 14)	28.1±2.1 (n= 4)	31.1±4.7* (n= 18)	37.4±3.7** (n= 2)
Ortalama eritrosit hemoglobin derişimi (gHb/dl) ***(ND: 32.0-36.0)***	33.2±1.3 (n= 14)	33.8±1.8 (n= 4)	35.3±5.2 (n= 18)	34.8±3.2 (n= 2)
Eritrosit dağılım genişliği (%) ***(ND: 11.6-14.8)***	18.1±3.5 (n= 14)	17.3±3.8 (n= 4)	20.3±7.1 (n= 18)	15.8±1.1 (n= 2)
Eozinofil (x 10^3/µl) ***(ND: 0.02-0.5)***	0.5±0.4 (n= 9)	0.7±0.5 (n= 4)	0.3±0.2 (n= 17)	0.2±0.04 (n= 2)
Eozinofil yüzdesi (%) ***(ND: < 3)***	2.6±2.2 (n= 9)	3.8±0.9 (n= 4)	2.3±1.5 (n= 17)	1.9±0.2 (n= 2)
Bazofil (x 10^3/µl) ***(ND: < 0.15)***	0.2±0.1 (n= 13)	0.3±0.2 (n= 4)	0.1±0.2* (n= 18)	0.2±0.1 (n= 2)
Bazofil yüzdesi (%) ***(ND: < 1)***	1.0±0.7 (n= 13)	1.4±0.8 (n= 4)	0.9±0.7 (n= 17)	2.0±1.2 (n= 2)
Nötrofil (x 10^3/µl) ***(ND: 1.5-6.7)***	7.2±3.4 (n= 9)	7.6±2.4 (n= 4)	7.0±4.0 (n= 17)	4.5±0.1 (n= 2)
Nötrofil yüzdesi (%) ***(ND: 42.2-75.2)***	46.2±11.8 (n= 9)	48.1±14.5 (n= 4)	52.6±16.1 (n= 17)	42.6±0.6 (n= 2)
Lenfosit (x 10^3/µl) ***(ND: 1.5-4.0)***	6.8±2.8 (n= 9)	7.3±4.2 (n= 4)	3.6±1.7* (n= 17)	4.6±0.8 (n= 2)
Lenfosit yüzdesi (%) ***(ND: 20.5-51.1)***	42.3±11.9 (n= 9)	39.5±8.4 (n= 4)	30.3±11.7* (n= 17)	43.3±7.6 (n= 2)
Monosit (x 10^3/µl) ***(ND: 0.2-0.95)***	0.8±0.5 (n= 9)	1.5±1.5 (n= 4)	1.2±0.7 (n= 17)	1.1±0.8 (n= 2)
Monosit yüzdesi (%) ***(ND: 1.7-9.3)***	6.6±0.4 (n= 9)	7.2±4.6 (n= 4)	9.8±5.7 (n= 17)	9.9±7.9 (n= 2)
Kreatinin (mg/dl) ***(ND: < 1.2)***	0.6±0.4 (n= 14)	0.7±0.1 (n= 4)	1.00±1.1 (n= 18)	0.6±0.1 (n= 2)
Toplam bilirubin (mg/dl) ***(ND: 0.3-1.2)***	2.5±1.5 (n= 9)	4.2 (n= 1)	2.9±2.8 (n= 12)	5.5 (n= 1)
Direkt bilirubin (mg/dl) ***(ND: 0-0.3)***	0.5±0.3 (n= 9)	0.4 (n= 1)	1.2±2.2 (n= 11)	0.9 (n= 1)

Çizelge 3.6. (Devam). Erişkin hastalarda DFX ve DFP'nin hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi.

	BTM		**OHA**	
Ölçülen parametre	**DFX**	**DFP**	**DFX**	**DFP**
Alanin aminotransferaz (U/*l*) ***(ND: < 41)***	40.6±25.7 (n= 13)	20.5±12.3 (n= 4)	20.5±7.9* (n= 18)	41.0±5.7 (n= 2)
Aspartat transaminaz (U/*l*) ***(ND: < 38)***	41.7±25.4 (n= 11)	30.5±24.8 (n= 2)	39.4±21.2 (n= 16)	44.5±23.3 (n= 2)
Laktat dehidrojenaz (U/*l*) ***(ND: < 480)***	218.3±62.1 (n= 10)	141.0 (n= 1)	432.2±252.9 (n= 9)	771.0 (n= 1)
C-reaktif protein (mg/*l*) ***(ND: < 5)***	13.5±18.0 (n= 6)	---	2.6±1.8 (n= 8)	10.3±10.7 (n= 2)

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; ND, normal değer; OHA, orak hücreli anemi. ---, Ölçülmemiş. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM-DFX grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$). ** BTM-DFP grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, trombosit dağılım aralığı, eritrosit dağılım genişliği, eozinofil, eozinofil yüzdesi, bazofil, bazofil yüzdesi, nötrofil, lenfosit, monosit, toplam bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ise normal değerler arasındadır (Çizelge 3.6).

OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin ve aspartat transaminaz düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ise normal değerler arasındadır (Çizelge 3.6).

OHA hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, eritrosit dağılım genişliği, bazofil, bazofil yüzdesi, lenfosit, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz, laktat dehidrojenaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit,

ortalama trombosit hacmi ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ise normal değerler arasındadır (Çizelge 3.6).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, DFP kullananlarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$). Ayrıca, DFP kullanan hastalar için var olan verilerin istatistiksel analiz için yetersiz olmasına karşın bulgular değerlendirildiğinde direkt bilirubin, aspartat transaminaz ve laktat dehidrojenaza ilişkin değerlerin daha düşük, trombosit yüzdesi ve toplam bilirubine ilişkin değerlerin ise daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 3.6).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda hemoglobin, hematokrit, trombosit, trombosit dağılım aralığı, bazofil, lenfosit, lenfosit yüzdesi ve alanin aminotransferaza ilişkin değerlerin daha düşük, eritrositlerin ortalama hacmi ile ortalama eritrosit hemoglobinine ilişkin değerlerin ise daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ancak, BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.6).

BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olan ve DFP kullananlarda eritrositlerin ortalama hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobinine ilişkin değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca, OHA hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılar için var olan verilerin istatistiksel analiz için yetersiz olmasına karşın bulgular değerlendirildiğinde BTM hastalığı olan ve DFP kullananlarda ferritin, trombosit yüzdesi ilişkin değerlerin daha yüksek, toplam bilirubin, direkt bilirubin ve laktat dehidrojenaza ilişkin değerlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullananlarda ölçülen öteki hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ilişkin değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.6).

3.4. Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti

3.4.1. Pediatrik Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti

BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda demir şelasyon tedavisinden memnuniyete ilişkin alt başlıklar en yüksek puandan (en iyi memnuniyet durumunun göstergesi) en düşük puana (en kötü memnuniyet durumunun göstergesi) göre değerlendirildiğinde sıralamanın tedavinin yükü > kabullenme/onama > algılanan etkinlik > yan etkiler biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.7).

BTM hastalığı olan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda algılanan etkinliğe ilişkin ortalama değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Öte yandan, BTM ve OHA hastalığı olan katılımcıların kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkilere ilişkin ortalama değerleri arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Pediatrik hastaların DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlık puanları.

Alt başlık	BTM	OHA
Algılanan etkinlik	88.9±17.4 [95.0 (36.7-100.0)] (n= 25)	82.5±11.3* [83.3 (60.0-100.0)] (n= 12)
Kabullenme/onama	91.3±6.9 [92.5 (75.0-100.0)] (n= 25)	88.9±8.9 [90.0 (70.0-100.0)] (n= 12)
Tedavinin yükü	99.7±1.2 [100.0 (96.0-100.0)] (n= 25)	94.7±8.2 [100.0 (76.0-100.0)] (n= 12)
Yan etkiler	85.4±14.7 [85.0 (60.0-100.0)] (n= 25)	79.6±19.8 [80.0 (5.0-100.0)] (n= 12)

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; OHA, orak hücreli anemi. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. Köşeli parantez içindeki değerler medyan ile en az ve en çok değerleri göstermektedir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

BTM hastalığı olan katılımcılarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.8):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puan en yüksek %76.0, en düşük %8.0'dı.
- İşitme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %96.0, en düşük %4.0'dı.
- Bulanık görmeye ilişkin puanlar en yüksek %92.0, en düşük %4.0'dı.
- Görme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %88.0, en düşük %4.0'dı.
- İştahta azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %72.0, en düşük %4.0'dı.
- İştahta artmaya ilişkin puanlar en yüksek %92.0, en düşük %8.0'dı.
- Bulantıya ilişkin puanlar en yüksek %84.0, en düşük %4.0'dı.
- Kusmaya ilişkin puanlar en yüksek %92.0, en düşük %4.0'dı.
- Karın ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %44.0, en düşük %4.0'dı.
- İshale ilişkin puanlar en yüksek %76.0, en düşük %4.0'dı.
- Kabızlığa ilişkin puanlar en yüksek %88.0, en düşük %4.0'dı.
- Şişkinliğe ilişkin puanlar en yüksek %96.0, en düşük %4.0'dı.
- Hazımsızlığa ilişkin puanlar en yüksek %96.0, en düşük %4.0'dı.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puanlar en yüksek %96.0, en düşük %4.0'dı.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puanlar en yüksek %68.0, en düşük %4.0'dı.
- Nefes darlığına ilişkin puanlar en yüksek %84.0, en düşük %4.0'dı.
- Öksürüğe ilişkin puanlar en yüksek %80.0, en düşük %8.0'dı.
- Boğaz ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %52.0, en düşük %12.0'dı.
- Baş ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %48.0, en düşük %8.0'dı.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puanlar en yüksek %80.0, en düşük %8.0'dı.
- Deri döküntüsüne ilişkin puanlar en yüksek %88.0, en düşük %8.0'dı.
- Eklem ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %44.0, en düşük %8.0'dı.

- Kas ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %68.0, en düşük %8.0'dı.
- Kas kasılmasına ilişkin puanlar en yüksek %60.0, en düşük %4.0'dı.
- Ateşe ilişkin puanlar en yüksek %68.0, en düşük %12.0'dı.
- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissine ilişkin puanlar en yüksek %60.0, en düşük %8.0'dı.
- Kollarda şişmeye ilişkin puanlar en yüksek %92.0, en düşük %4.0'dı.
- Bacaklarda şişmeye ilişkin puanlar %100.0'dı.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %76.0, en düşük %4.0'dı.
- Kaygıya ilişkin puanlar en yüksek %84.0, en düşük %8.0'dı.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puanlar en yüksek %88.0, en düşük %4.0'dı.
- Saç dökülmesine ilişkin puanlar en yüksek %68.0, en düşük %4.0'dı.

OHA hastalığı olan katılımcılarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.8):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'dı.
- İşitme kaybına ilişkin puan %100.0'dı.
- Bulanık görmeye ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %16.7'ydi.
- Görme kaybına ilişkin puan %100.0'dı.
- İştahta azalmaya ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %8.3'tü.
- İştahta artmaya ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Bulantıya ilişkin puan en yüksek %50.0, en düşük %8.3'tü.
- Kusmaya ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %16.7'ydi.
- Karın ağrısına ilişkin puan en yüksek %66.7, en düşük %8.3'tü.
- İshale ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Kabızlığa ilişkin puan %100.0'dı.
- Şişkinliğe ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.

- Hazımsızlığa ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puan en yüksek %75.0, en düşük %8.3'tü.
- Nefes darlığına ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Öksürüğe ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Boğaz ağrısına ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %8.3'tü.
- Baş ağrısına ilişkin puan en yüksek %75.0, en düşük %8.3'tü.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Deri döküntüsüne ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Eklem ağrısına ilişkin puan en yüksek %41.7, en düşük %8.3'tü.
- Kas ağrısına ilişkin puan en yüksek %66.7, en düşük %8.3'tü.
- Kas kasılmasına ilişkin puan %83.3, en düşük %8.3'tü.
- Ateşe ilişkin puan %100.0'dı.
- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissine ilişkin puan en yüksek %75.0, en düşük %8.3'tü.
- Kollarda şişmeye ilişkin puan %100.0'dı.
- Bacaklarda ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puan en yüksek %50.0, en düşük %8.3'tü.
- Kaygıya ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %8.3'tü.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puan en yüksek %91.7, en düşük %8.3'tü.
- Saç dökülmesine ilişkin puan en yüksek %83.3, en düşük %8.3'tü.

Çizelge 3.8. Pediatrik hastalarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	BTM			OHA		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Kulaklarda çınlama veya gürültü hissi	3	4	16.0	4	1	8.3
	4	2	8.0	5	11	91.7
	5	19	76.0			
İşitme kaybı	2	1	4.0	5	12	100.0
	5	24	96.0			
Bulanık görme	3	1	4.0	2	2	16.7
	4	1	4.0	5	10	83.3
	5	23	92.0			
Görme kaybı	2	1	4.0	5	12	100.0
	3	2	8.0			
	5	22	88.0			
İştahta azalma	1	2	8.0	2	1	8.3
	2	2	8.0	3	1	8.3
	3	2	8.0	5	10	83.3
	4	1	4.0			
	5	18	72.0			
İştahta artma	3	2	8.0	1	1	8.3
	5	23	92.0	5	11	91.7
Bulantı	1	1	4.0	1	1	8.3
	4	3	12.0	2	1	8.3
	5	21	84.0	3	3	25.0
				4	1	8.3
				5	6	50.0
Kusma	3	1	4.0	4	2	16.7
	4	1	4.0	5	10	83.3
	5	23	92.0			
Karın ağrısı	1	1	4.0	3	3	25.0
	2	3	12.0	4	1	8.3
	3	5	20.0	5	8	66.7
	4	5	20.0			
	5	11	44.0			
İshal	2	1	4.0	3	1	8.3
	3	2	8.0	5	11	91.7
	4	3	12.0			
	5	19	76.0			
Kabızlık	2	1	4.0	5	12	100.0
	3	1	4.0			
	4	1	4.0			
	5	22	88.0			
Şişkinlik	3	1	4.0	3	1	8.3
	5	24	96.0	5	11	91.7
Hazımsızlık	3	1	4.0	2	1	8.3
	5	24	96.0	5	11	91.7
İdrar miktarında azalma	5	25	100.0	5	12	100.0
İdrar miktarında artma	2	1	4.0	3	1	8.3
	5	24	96.0	5	11	91.7
Deride ve gözde sarılık artışı	1	1	4.0	3	2	16.7
	3	6	24.0	4	1	8.3
	4	1	4.0	5	9	75.0
	5	17	68.0			

Çizelge 3.8 (Devam). Pediatrik hastalarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	BTM			OHA		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Solunum sorunları						
Nefes darlığı	3	3	12.0	3	1	8.3
	4	1	4.0	5	11	91.7
	5	21	84.0			
Öksürük	3	2	8.0	4	1	8.3
	4	3	12.0	5	11	91.7
	5	20	80.0			
Boğaz ağrısı	2	3	12.0	2	1	8.3
	3	6	24.0	3	1	8.3
	4	3	12.0	5	10	83.3
	5	13	52.0			
Baş ağrısı	2	1	4.0	2	1	8.3
	3	10	40.0	3	2	16.7
	4	2	8.0	5	9	75.0
	5	12	48.0			
Baş dönmesi ve bayılma hissi	3	3	12.0	4	1	8.3
	4	2	8.0	5	11	91.7
	5	20	80.0			
Deri döküntüsü	3	1	4.0	3	1	8.3
	4	2	8.0	5	11	91.7
	5	22	88.0			
Eklem ağrısı	2	2	8.0	1	1	8.3
	3	8	32.0	3	5	41.7
	4	4	16.0	4	1	8.3
	5	11	44.0	5	5	41.7
Kas ağrısı	3	6	24.0	2	1	8.3
	4	2	8.0	3	3	25.0
	5	17	68.0	5	8	66.7
Kas kasılması	2	1	4.0	1	1	8.3
	3	5	20.0	2	1	8.3
	4	4	16.0	5	10	83.3
	5	15	60.0			
Ateş	3	5	20.0	5	12	100.0
	4	3	12.0			
	5	17	68.0			
El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi	2	2	8.0	1	1	8.3
	3	6	24.0	3	1	8.3
	4	2	8.0	4	1	8.3
	5	15	60.0	5	9	75.0
Kollarda şişme	3	1	4.0	5	12	100.0
	4	1	4.0			
	5	23	92.0			
Bacaklarda şişme	5	25	100.0	3	1	8.3
				5	11	91.7
İdrarın siyah bir renk alması	5	25	100.0	5	12	100
İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması	1	1	4.0	1	1	8.3
	2	2	8.0	2	1	8.3
	3	3	12.0	3	4	33.3
	5	19	76.0	5	6	50.0
Kaygı	2	2	8.0	5	1	8.3
	3	2	8.0	4	1	8.3
	5	21	84.0	5	10	83.3

Çizelge 3.8 (Devam). Pediatrik hastalarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	BTM			OHA		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Uyku bozukluğu	2	1	4.0	2	1	8.3
	3	1	4.0	5	11	91.7
	4	1	4.0			
	5	22	88.0			
Saç dökülmesi	1	1	4.0	2	1	8.3
	2	2	8.0	3	1	8.3
	3	1	4.0	5	10	83.3
	4	4	16.0			
	5	17	68.0			

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; OHA, orak hücreli anemi; P, puan. n hasta sayısını ifade etmektedir.

3.4.2. Erişkin Hastaların Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyeti

DFX kullanan hastalarda demir şelasyon tedavisinden memnuniyete ilişkin alt başlıklar en yüksek puandan en düşük puana göre değerlendirildiğinde sıralamanın BTM hastalığı olanlarda tedavinin yükü > yan etkiler > kabullenme/onama > algılanan etkinlik, OHA hastalığı olanlarda ise tedavinin yükü > kabullenme/onama > yan etkiler > algılanan etkinlik biçiminde olduğu görülmüştür (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisinden memnuniyetine ilişkin alt başlık puanları.

	DFX		DFP	
Alt başlık	**BTM**	**OHA**	**BTM**	**OHA**
Algılanan etkinlik	81.9±21.4 [91.7 (46.7-100.0)] (n= 14)	79.0±17.5 [83.3 (33.0-100.0)] (n= 4)	87.5±6.3 [85.0 (83.3-96.7)] (n= 21)	86.7±4.7 [86.7 (83.3-90.0)] (n= 2)
Kabullenme/ onama	82.5±10.9 [80.0 (62.5-100.0)] (n= 14)	82.9±13.9 [85.0 (42.5-100.0)] (n= 4)	81.9±13.1 [78.8 (70.0-100.0)] (n= 21)	88.8±8.8 [88.8 (82.5-100.0)] (n= 2)
Tedavinin yükü	88.9±13.6 [96.0 (64.0-100.0)] (n= 14)	85.1±17.4 [92.0 (32.0-100.0)] (n= 4)	94.0±5.2 [94.0 (88.0-100.0)] (n= 21)	98.0±2.8 [98.0 (96.0-100.0)] (n= 2)
Yan etkiler	82.9±18.6 [90.0 (53.3-100.0)] (n= 14)	81.9±18.4 [80.0 (40.0-100.0)] (n= 4)	83.3±3.8 [83.3 (80.0-86.7)] (n= 21)	96.7±4.7* [96.7 (93.3-100.0)] (n= 2)

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; OHA, orak hücreli anemi. Sonuçlar % olarak aritmetik ortalama±ortalamaların standart sapması biçiminde gösterilmiştir. Köşeli parantez içindeki değerler medyan ile en az ve en çok değerleri göstermektedir. n hasta sayısını ifade etmektedir. * BTM-DFP grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklı (Student's *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi; $p<0.05$).

DFP kullanan hastalarda demir şelasyon tedavisinden memnuniyete ilişkin alt başlıklar en yüksek puandan en düşük puana göre değerlendirildiğinde sıralamanın BTM hastalığı olanlarda tedavinin yükü > algılanan etkinlik > yan etkiler > kabullenme/onama, OHA hastalığı olanlarda ise tedavinin yükü > yan etkiler > kabullenme/onama > algılanan etkinlik biçiminde olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.9).

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda algılanan etkinlik, kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkilere ilişkin ortalama değerleri arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$). Öte yandan, BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda yan etkilere ilişkin ortalama değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Çizelge 3.9). Ayrıca, BTM veya OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, DFP kullananlarda ölçülen algılanan etkinlik, kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkilere ilişkin ortalama değerler arasındaki farklar anlamlı değildir ($p>0.05$) (Çizelge 3.9).

BTM hastalığı olan katılımcılarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.10):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puanlar en yüksek %64.30, en düşük %14.3'tü.
- İşitme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %7.1'di.
- Bulanık görmeye ilişkin puanlar en yüksek %78.6, en düşük %7.1'di.
- Görme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %7.1'di.
- İştahta azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %64.3, en düşük %7.1'di.
- İştahta artmaya ilişkin puan %100.0'dü.
- Bulantıya ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %14.3'tü.
- Kusmaya ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %7.1'di.
- Karın ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %92.9, en düşük %7.1'di.
- İshale ilişkin puanlar en yüksek %78.6, en düşük %7.1'di.

- Kabızlığa ilişkin puanlar en yüksek %92.9, en düşük %7.1'di.
- Şişkinliğe ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %7.1'di.
- Hazımsızlığa ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %7.1'di.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %92.9, en düşük %7.1'di.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puanlar en yüksek %92.9, en düşük %7.1'di.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puanlar en yüksek %78.6, en düşük %7.1'di.
- Nefes darlığına ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %7.1'di.
- Öksürüğe ilişkin puanlar en yüksek %80.0, en düşük %8.0'dı.
- Boğaz ağrısına ilişkin puan %100'dü.
- Baş ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %42.9, en düşük %7.1'di.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puanlar en yüksek %78.6, en düşük %21.4'tü.
- Deri döküntüsüne ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %7.1'di.
- Eklem ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %42.9, en düşük %7.1'di.
- Kas ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %57.1, en düşük %7.1'di.
- Kas kasılmasına ilişkin puan en yüksek %57.1, en düşük %7.1'di.
- Ateşe ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %14.3'tü.
- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi ilişkin puanlar en yüksek %35.7, en düşük %7.1'di.
- Kollarda şişmeye ilişkin puan %100'dü.
- Bacaklarda şişmeye ilişkin puanlar en yüksek %78.6, en düşük %21.4'tü.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puanlar %100.0'dı.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %28.6, en düşük %14.3'tü.
- Kaygıya ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %7.1'di.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %14.3'tü.
- Saç dökülmesine ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %14.3'tü.

OHA hastalığı olan katılımcılarda DFX ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.10):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %9.5'ti.
- İşitme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %81.0, en düşük %4.8'di.
- Bulanık görmeye ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %4.8'di.
- Görme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %4.8'di.
- İştahta azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %9.5'ti.
- İştahta artmaya ilişkin puanlar en yüksek %76.2, en düşük %4.8'di.
- Bulantıya ilişkin puanlar en yüksek %38.1, en düşük %9.5'ti.
- Kusmaya ilişkin puanlar en yüksek %85.7, en düşük %4.8'di.
- Karın ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %4.8'di.
- İshale ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %9.5'ti.
- Kabızlığa ilişkin puanlar en yüksek %66.7, en düşük %4.8'di.
- Şişkinliğe ilişkin puanlar en yüksek %52.4, en düşük %4.8'di.
- Hazımsızlığa ilişkin puanlar en yüksek %57.1, en düşük %4.8'di.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puan en yüksek %85.7, en düşük %4.8'di.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %4.8'di.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %4.8'di.
- Solunum sorunlarından nefes darlığına ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %4.8'di.
- Solunum sorunlarından öksürüğe ilişkin puanlar en yüksek %90.5, en düşük %9.5'ti.
- Boğaz ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %52.4, en düşük %4.8'di.
- Baş ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %57.1, en düşük %4.8'di.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puanlar en yüksek %76.2, en düşük %9.5'ti.

- Deri döküntüsüne ilişkin puanlar en yüksek %76.2, en düşük %4.8'di.
- Eklem ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %28.6, en düşük %14.3'tü.
- Kas ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %52.4, en düşük %4.8'di.
- Kas kasılmasına ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %9.5'ti.
- Ateşe ilişkin puanlar en yüksek %66.7, en düşük %4.8'di.
- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %9.5'ti.
- Kollarda şişmeye ilişkin puan %100'dü.
- Bacaklarda şişmeye ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %9.5'ti.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %90.5, en düşük %4.8'di.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %71.4, en düşük %9.5'ti.
- Kaygıya ilişkin puanlar en yüksek %61.9, en düşük %4.8'di.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puanlar en yüksek %42.9, en düşük %9.5'ti.
- Saç dökülmesine ilişkin puanlar en yüksek %47.6, en düşük %9.5'ti.

BTM hastalığı olan katılımcılarda DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.10):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- İşitme kaybına ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Bulanık görmeye ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Görme kaybına ilişkin puan %100'dü.
- İştahta azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- İştahta artmaya ilişkin puan %100'dü.
- Bulantıya ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Kusmaya ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Karın ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.

- İshale ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Kabızlığa ilişkin puanlar %50.0'dı.
- Şişkinliğe ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Hazımsızlığa ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puan %100'dü.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Solunum sorunlarından nefes darlığına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Solunum sorunlarından öksürüğe ilişkin puan %100'dü.
- Boğaz ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Baş ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puan %100'dü.
- Deri döküntüsüne ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Eklem ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Kas ağrısına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Kas kasılmasına ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Ateşe ilişkin puanlar %50.0'dı.
- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissine ilişkin puanlar %50.0'dı.
- Kollarda şişmeye ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- Bacaklarda şişmeye ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %75.0, en düşük %25.0'dı.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Kaygıya ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.
- Saç dökülmesine ilişkin puanlar en yüksek %50.0, en düşük %25.0'dı.

OHA hastalığı olan katılımcılarda DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin alt başlıkların en yüksek ve en düşük puanlarına göre değerlendirme sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.10):

- Kulaklarda çınlama veya gürültü hissine ilişkin puan %100.0'dı.
- İşitme kaybına ilişkin puan %100.0'dı.
- Bulanık görmeye ilişkin puan %100.0'dı.
- Görme kaybına ilişkin puan %100.0'dı.
- İştahta azalmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- İştahta artmaya ilişkin puanlar %50'dı.
- Bulantıya ilişkin puan %100.0'dı.
- Kusmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- Karın ağrısına ilişkin puan %100.0'dı.
- İshale ilişkin puan %100.0'dı.
- Kabızlığa ilişkin puan %100.0'dı.
- Şişkinliğe ilişkin puan %100.0'dı.
- Hazımsızlığa ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrar miktarında azalmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrar miktarında artmaya ilişkin puan %100.0'dı.
- Deride ve gözde sarılık artışına ilişkin puan %100.0'dı.
- Solunum sorunlarından nefes darlığına ilişkin puan %100.0'dı.
- Solunum sorunlarından öksürüğe ilişkin puan %100.0'dı.
- Boğaz ağrısına ilişkin puan %100.0'dı.
- Baş ağrısına ilişkin puan %100.0'dı.
- Baş dönmesi ve bayılma hissine ilişkin puan %100.0'dı.
- Deri döküntüsüne ilişkin puanlar %50.0'dı.
- Eklem ağrısına ilişkin puanlar %50.0'dı.
- Kas ağrısına ilişkin puan %100.0'dı.
- Kas kasılmasına ilişkin puan %100.0'dı.
- Ateşe ilişkin puan %100.0'dı.

- El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissine ilişkin puan %100.0'dı.
- Kollarda şişmeye ilişkin puan %100.0'dı.
- Bacaklarda şişmeye ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrarın siyah bir renk almasına ilişkin puan %100.0'dı.
- İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk almasına ilişkin puanlar %50.0'dı.
- Kaygıya ilişkin puan %100.0'dı.
- Uyku bozukluğuna ilişkin puan %100.0'dı.
- Saç dökülmesine ilişkin puanlar %50.0'dı.

Çizelge 3.10. Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	DFX						DFP					
	BTM			OHA			BTM			OHA		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Kulaklarda çınlama veya gürültü hissi	3 4 5	3 2 9	21.4 14.3 64.3	1 3 4 5	2 3 3 13	9.5 14.3 14.3 61.9	3 4 5	2 1 1	50.0 25.0 25.0	5	2	100.0
İşitme kaybı	2 3 4 5	1 2 1 10	7.1 14.3 7.1 71.4	1 3 5	1 3 17	4.8 14.3 81.0	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Bulanık görme	2 3 4 5	1 1 1 11	7.1 7.1 7.1 78.6	1 2 4 5	5 1 2 13	23.8 4.8 9.5 61.9	2 3 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
Görme kaybı	2 4 5	1 1 12	7.1 7.1 85.7	1 4 5	2 1 18	9.5 4.8 85.7	5	4	100.0	5	2	100.0
İştahta azalma	1 3 4 5	1 2 2 9	7.1 14.3 14.3 64.3	1 3 5	2 6 13	9.5 28.6 61.9	1 2 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
İştahta artma	5	14	100.0	1 3 4 5	3 1 1 16	14.3 4.8 4.8 76.2	5	4	100.0	1 5	1 1	50.0 50.0
Bulantı	3 4 5	2 2 10	14.3 14.3 71.4	1 2 3 4 5	3 2 4 4 8	14.3 9.5 19.0 19.0 38.1	3 4 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
Kusma	3 4 5	1 1 12	7.1 7.1 85.7	2 3 4 5	1 1 1 18	4.8 4.8 4.8 85.7	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Karın ağrısı	3 5	1 13	7.1 92.9	1 2 3 4 5	4 1 2 4 10	19.0 4.8 9.5 19.0 47.6	1 4 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
İshal	1 2 3 5	1 1 1 11	7.1 7.1 7.1 78.6	1 3 4 5	2 3 6 10	9.5 14.3 28.6 47.6	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Kabızlık	4 5	1 13	7.1 92.9	2 3 4 5	1 2 4 14	4.8 9.5 19.0 66.7	4 5	2 2	50.0 50.0	5	2	100.0
Şişkinlik	2 3 4 5	1 2 1 10	7.1 14.3 7.1 71.4	1 2 3 5	4 1 5 11	19.0 4.8 23.8 52.4	2 4 5	1 1 2	25.0 25.0 50.0	5	2	100.0

Çizelge 3.10 (Devam). Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	DFX						**DFP**					
	BTM			**OHA**			**BTM**			**OHA**		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Hazımsızlık	3 4 5	1 1 12	7.1 7.1 85.7	1 2 3 4 5	2 1 5 1 12	9.5 4.8 23.8 4.8 57.1	3 4 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
İdrar miktarında azalma	4 5	1 13	7.1 92.9	1 3 4 5	1 1 1 18	4.8 4.8 4.8 85.7	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
İdrar miktarında artma	4 5	1 13	7.1 92.9	1 2 3 4 5	1 1 2 2 15	4.8 4.8 9.5 9.5 71.4	5	4	100.0	5	2	100.0
Deride ve gözde sarılık artışı	3 4 5	2 1 11	14.3 7.1 78.6	1 2 3 4 5	2 4 4 1 10	9.5 19.0 19.0 4.8 47.6	3 4 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
Solunum sorunları												
Nefes darlığı	3 4 5	1 1 12	7.1 7.1 85.7	1 2 3 5	3 4 1 13	14.3 19.0 4.8 61.9	2 4 5	1 1 2	25.0 25.0 50.0	5	2	100.0
Öksürük	5	14	100.0	4 5	2 19	9.5 90.5	5	4	100.0	5	2	100.0
Boğaz ağrısı	3 4 5	3 1 10	21.4 7.1 71.4	1 2 3 4 5	1 2 6 1 11	4.8 9.5 28.6 4.8 52.4	2 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Baş ağrısı	2 3 4 5	1 4 3 6	7.1 28.6 21.4 42.9	1 2 3 4 5	1 3 4 1 12	4.8 14.3 19.0 4.8 57.1	1 2 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
Baş dönmesi ve bayılma hissi	4 5	3 11	21.4 78.6	3 4 5	3 2 16	14.3 9.5 76.2	5	4	100.0	5	2	100.0
Deri döküntüsü	2 4 5	1 1 12	7.1 7.1 85.7	1 3 4 5	1 3 1 16	4.8 14.3 4.8 76.2	2 4 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	4 5	1 1	50.0 50.0
Eklem ağrısı	1 3 4 5	1 3 6 4	7.1 21.4 42.9 28.6	1 2 3 4 5	4 3 5 3 6	19.0 14.3 23.8 14.3 28.6	1 2 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	3 5	1 1	50.0 50.0

Çizelge 3.10 (Devam). Erişkin hastaların DFX ve DFP ile yapılan demir şelasyon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilere ilişkin ayrıntılı alt başlık puanları.

	DFX						DFP					
	BTM			OHA			BTM			OHA		
Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**	**P**	**n**	**%**
Kas ağrısı	2 3 4 5	1 1 4 8	7.1 7.1 28.6 57.1	1 2 3 4 5	3 1 5 1 11	14.3 4.8 23.8 4.8 52.4	2 5	1 4	25.0 50.0	5	2	100.0
Kas kasılması	2 3 4 5	1 3 2 8	7.1 21.4 14.3 57.1	1 2 3 4 5	2 3 4 2 10	9.5 14.3 19.0 9.5 47.6	2 3	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Ateş	3 4 5	2 2 10	14.3 14.3 71.4	1 2 3 4 5	1 2 2 2 14	4.8 9.5 9.5 9.5 66.7	4 5	2 2	50.0 50.0	5	2	100.0
El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi	2 3 4 5	1 4 4 5	7.1 28.6 28.6 35.7	1 3 4 5	3 2 6 10	14.3 9.5 28.6 47.6	3 4	2 2	50.0 50.0	5	2	100.0
Kollarda şişme	5	14	100.0	5	21	100.0	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
Bacaklarda şişme	4 5	3 11	21.4 78.6	2 3 4 5	3 2 3 13	14.3 9.5 14.3 61.9	4 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
İdrarın siyah bir renk alması	5	14	100.0	1 4 5	1 1 19	4.8 4.8 90.5	2 5	1 3	25.0 75.0	5	2	100.0
İdrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması	1 2 3 4 5	2 2 4 2 4	14.3 14.3 28.6 14.3 28.6	2 3 5	4 2 15	19.0 9.5 71.4	2 3 4	1 1 2	25.0 25.0 50.0	1 3	1 1	50.0 50.0
Kaygı	3 4 5	1 3 10	7.1 21.4 71.4	1 3 4 5	1 5 2 13	4.8 23.8 9.5 61.9	2 3 5	1 2 1	25.0 50.0 25.0	5	2	100.0
Uyku bozukluğu	1 3 4 5	2 3 2 7	14.3 21.4 14.3 50.0	1 3 4 5	6 4 2 9	28.6 19.0 9.5 42.9	2 3 5	2 1 1	50.0 25.0 25.0	5	2	100.0
Saç dökülmesi	1 4 5	2 2 10	14.3 14.3 71.4	1 2 3 4 5	2 2 3 4 10	9.5 9.5 14.3 19.0 47.6	2 4 5	1 1 2	25.0 25.0 50.0	1 5	1 1	50.0 50.0

BTM, beta talasemi majör; DFX, deferasiroks; DFP, deferipron; OHA, orak hücreli anemi; P, puan. n hasta sayısını ifade etmektedir.

4. TARTIŞMA

Talasemi belirgin etnik gruplarda daha çok rastlanan hemoglobin molekülünün yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlarla belirgin, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir kan hastalığıdır. Talaseminin en yaygın türlerinin alfa ve beta talasemi olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, "Akdeniz anemisi", "Cooley anemisi", "von Jaksch anemisi", "hedef hücre anemisi", "eritroblastik anemi" ve "mikrositoz anemisi" olarak da adlandırılan beta talasemi, ülkemizde en çok görülen talasemi türüdür. Beta talasemide klinik bulguların şiddeti, hastalığa neden olan mutasyonlara bağlı olarak, çok geniş bir değişkenlik göstermektedir. Beta talaseminin BTM, beta talasemi intermedia ve beta talasemi minör olmak üzere üç türü vardır. Bunlar arasında, düzenli transfüzyon gerektiren anemi ile belirgin olan BTM hastalığı en ciddi talasemi türü olup, önemli derecede anemi, trasfüzyona bağlı demir birikimi, splenektomi veya demir şelatörlerinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilen yaşamı tehdit edici özellikte komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında hipersplenizm, biventriküler yetmezlik, aritmi, hipogonadotropik hipogonadizm, osteoporoz, *diabetes mellitus*, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm, karaciğer fibrözü, siroz ve enfeksiyon gelişimi bulunmaktadır (Çavdar, 1981; Kutlar, 1992; Tuzmen ve Schechter, 2001; Arcasoy ve Canatan, 2003; Telfer ve ark., 2005; Cario ve ark., 2007; Brittenham, 2011; Porter ve ark., 2011; Hoffbrand ve ark., 2012). OHA hastalığı ise, süreğen hemolitik anemi ve aralıklı vazooklüzif olaylarla belirgin bir kansızlık hastalığıdır. Dokuların oksijensiz kalması sonucunda iveğen ve süreğen ağrı ile çeşitli organlarda zedelenme ortaya çıkmaktadır. OHA hastalığının iveğen komplikasyonları arasında iskemik ve hemorajik inme, göğüs sendromu, ağrılı vazooklüzif krizler, aplastik krizler ile dalağın yetersiz çalışması sonucunda gelişen bakteriyel sepsis bulunmaktadır. Süreğen komplikasyonları arasında ise serebrovasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon, osteonekroz, nefropati ve organ yetmezliği sayılabilir. Bu hastalara düzenli olarak kan transfüzyonu yapılması gerekmektedir. Öte yandan, BTM hastalığı olanlarda olduğu gibi, bu hastalarda da transfüzyon ve eritrosit yıkımına bağlı olarak demir birikimi söz konusu olduğundan, demir birikimini azaltmak

amacıyla demir şelatörleri kullanılmaktadır (Arcasoy ve ark., 2003; Cario ve ark., 2007; Brittenham, 2011; Javaid ve ark., 2011; Lucaina ve ark., 2011; Porter ve ark., 2011; Hoffbrand ve ark., 2012; Vermylen, 2013). BTM veya OHA hastalığı olanlarda, gerek hastalıkların kendileri gerekse komplikasyonları, transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi, düzenli izleme, sık hastaneye başvuru ile cerrahi girişim gibi sürekli ve rahatsız edici bir tedavi rejimini gerektirmektedir. Hastalığın tıbbi tedavisine öncelik verirken, aynı zamanda bu tedaviye bağlı olarak beklenen yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasına yönelik yaklaşımlardan özellikle tedaviye uyuncun artırılması için yapılması gereken çalışmaların önemi giderek daha da artmaktadır. Tek merkezli ve girişimsel olmayan bir gözlemsel ilaç çalışması özelliğindeki bu araştırmada, demir şelasyon tedavisi gören BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastaların tedaviye uyunçlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi sonucunda elde edilen verilere dayanılarak, gelecekte bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, demir şelatörlerinden biri olan DFX ile tedavi gören ve BTM hastalığı olan pediatrik hastaların sağlık durumları incelendiğinde en yüksek puanın aile etkinlikleri (%86.0±11.0, n= 25), en düşük puanın genel sağlık durumunda (%47.2±10.6, n= 25) olduğu görülmüştür. OHA hastalığı olanlarda ise, en yüksek puanın sağlıktaki değişim (%85.0±15.1, n= 12), en düşük puanın genel sağlık durumunda (%42.0±16.3, n= 12) olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.3). Bu bulgular, genel sağlık, fiziksel işlev, rol/sosyal kısıtlamalar - emosyonel/davranışsal/fiziksel, vücut ağrısı/rahatsızlığı, davranış, genel davranış, duygusal durum, öz saygı, genel sağlık durumu, sağlıktaki değişim, aileye etkisi - emosyonel/zaman, aile etkinlikleri ve aile bağları açısından değerlendirildiğinde DFX tedavisi gören ve BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik hastaların sağlık durumlarının mükemmel olmadığını göstermiştir.

BTM hastalığı olan ve DFX ile tedavi edilen katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda genel sağlık, fiziksel işlev, fiziksel açıdan rol/sosyal kısıtlamalar, zaman açısından aileye etkisi ve aile etkinliklerine

ilişkin ortalama değerlerin anlamlı derecede düşük, sağlıktaki değişime ilişkin ortalama değerlerin ise anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, DFX tedavisinin, BTM hastalığı olanlara göre, OHA hastalığı olanların sağlık durumunda daha az derecede bir düzelmeye neden olduğunu düşündürmüştür.

DFX ile tedavi edilen pediatrik hastalarda demir şelasyon tedavisinin etkinliğinin en önemli göstergesi olarak ölçülen serum ferritin düzeylerinin normal değerlerin (7.0-140.0 ng/ml) oldukça üzerinde (BTM: 2040.0±1391 ng/ml, n= 25; OHA: 937.9±678.4 ng/ml, n= 12) olduğu görülmüştür. Ayrıca, BTM hastalığı olanlarda normal değerlere göre trombosit, trombosit yüzdesi, eritrosit dağılım genişliği, toplam bilirubin, direkt bilirubin, alanin aminotransferaz ve aspartat transaminaz düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. OHA hastalığı olanlarda ise, normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrosit dağılım genişliği, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. BTM hastalığı olan ve DFX ile tedavi edilen pediatrik hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, lenfosit, monosit ve monosit yüzdesine ilişkin değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, OHA hastalığı olanlarda toplam bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin daha düşük, C-reaktif proteine ilişkin değerlerin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, DFX tedavisi gören ve BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde tam olarak bir düzelmeye neden olamadığını göstermiştir.

Bu çalışmada, DFX tedavisi gören ve BTM ya da OHA hastalığı olan pediatrik hastaların demir şelasyon tedavisinden memnuniyete ilişkin alt başlıklar incelendiğinde en yüksek puanın tedavinin yükü (BTM: %99.7±1.2, n= 25; OHA: %94.7±8.2, n= 12), en düşük puanın yan etkiler (BTM: %85.4±14.7, n= 25; OHA: 79.6±19.8, n= 12) olduğu görülmüştür (Çizelge 3.7). Ayrıca, BTM hastalığı olan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda algılanan etkinliğe

ilişkin ortalama değerlerin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. DFX ile tedavi edilen BTM hastalığı olan pediatrik hastalarda ortaya çıkan yan etkiler en iyi memnuniyet durumundan en kötü duruma göre en yüksek puanlar açısından değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- %90-100 oranında işitme kaybı, bulanık görme, iştahta artma, kusma, şişkinlik, hazımsızlık, idrar miktarında azalma/artma, kollarda/bacaklarda şişme ve/veya idrarın siyah bir renk alması
- %80-89 oranında görme kaybı, bulantı, kabızlık, nefes darlığı, öksürük, baş dönmesi ve bayılma hissi, deri döküntüsü, kaygı ve/veya uyku bozukluğu
- %70-79 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi, iştahta azalma, ishal ve/veya idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması
- %60-69 oranında deride ve gözde sarılık artışı, kas ağrısı, kas kasılması, ateş, el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi ve/veya saç dökülmesi
- %50-59 oranında boğaz ağrısı
- %0-49 oranında karın ağrısı, baş ağrısı ve/veya eklem ağrısı

OHA hastalığı olanlarda ise ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesinin sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

- %90-100 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi, işitme kaybı, görme kaybı, iştahta artma, ishal, kabızlık, şişkinlik, hazımsızlık, idrar miktarında azalma/artma, nefes darlığı, baş dönmesi ve bayılma hissi, deri döküntüsü, ateş, öksürük, kollarda/bacaklarda şişme, idrarın siyah bir renk alması ve/veya uyku bozukluğu
- %80-89 oranında bulanık görme, iştahta azalma, kusma, deride ve gözde sarılık artışı, boğaz ağrısı, kas kasılması, kaygı ve/veya saç dökülmesi
- %70-79 oranında baş ağrısı ve/veya el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi

- %60-69 oranında karın ağrısı ve/veya kas ağrısı
- %50-59 oranında bulantı ve/veya idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması
- %0-49 oranında eklem ağrısı

Bu bulgular, algılanan etkinlik, kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde DFX tedavisi gören ve BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik hastaların demir şelasyon tedavisinden tam olarak memnun olmadığını, ayrıca, DFX tedavisinin, BTM hastalığı olanlara göre, OHA hastalığı olanların algılanan etkinlik açısından demir şelasyon tedavisinden daha az derecede memnun olduğunu göstermiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik popülasyonda demir şelatörleri ile yapılan tedavinin klinik etkiliğinin yetersiz olması ve tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkilerden dolayı hastaların yaşam kalitesinin azalması sonucunda şelasyon tedavisine uyunçlarının düşük olduğu bildirilmiştir (Arboretti ve ark., 2001; Celebi, 2009; Thavorncharoensap ve ark., 2010; Palit ve ark., 2012; Blinder ve ark., 2013). Bu çalışmada ise, demografik, klinik ve terapötik değişkenler ile birlikte eşlik eden hastalıklar ve demir şelatörü dışında kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde bulgularımız, DFX ile yapılan tedavinin yeterince etkili olmamasından ve ortaya çıkan yan etkilerden dolayı, BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik hastaların demir şelasyon tedavisine uyunçlarının düşük olabileceğini düşündürmüştür.

DFX tedavisi gören ve BTM hastalığı olan erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar incelendiğinde en yüksek puanın fiziksel işlevsellik (%81.4±12.6, n= 14), en düşük puanın duygusal rol güçlüğünde (%38.1±41.1, n= 14) olduğu görülmüştür. OHA hastalığı olanlarda ise, en yüksek puanın genel sağlık algısı (%58.3±15.1, n= 21), en düşük puanın fiziksel rol güçlüğü (%22.6±39.5, n= 21) olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4). DFP tedavisi gören ve BTM hastalığı olan erişkin hastaların yaşam kalitesine ilişkin alt boyutlar incelendiğinde ise en yüksek puanın

genel sağlık algısı (%54.3±7.2, n= 4), en düşük puanın ağrıda (%34.0±26.9, n= 4) olduğu görülmüştür. OHA hastalığı olanlarda ise, en yüksek puanın genel sağlık algısı (%59.5±31.8, n= 2), en düşük puanın fiziksel rol güçlüğü (%0.0±0.0, n= 2) olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, ruhsal sağlık, duygusal rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, canlılık, geçen yıl süresince sağlıkta değişiklik ve genel sağlık algısı açısından değerlendirildiğinde DFX veya DFP tedavisi gören ve BTM ya da OHA hastalığı olan erişkin hastaların yaşam kalitesinin belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik ve canlılığa ilişkin değerlerin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular, DFX tedavisinin, BTM hastalığı olanlara göre, OHA hastalığı olanların sağlık durumunda daha az derecede bir düzelmeye neden olduğunu düşündürmüştür.

BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, DFP kullananlarda fiziksel işlevsellik ve ağrıya ilişkin değerlerin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bunlara ek olarak, BTM hastalığı olan ve DFP kullananlar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda fiziksel rol güçlüğüne ilişkin değerlerin daha düşük, ruhsal sağlığa ilişkin değerlerin ise daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgulara göre, DFX'e göre DFP yaşam kalitesinde daha yüksek derecede bir azalmaya neden olmaktadır.

DFX (BTM: 2199.0±1941.0 ng/ml, n= 13; OHA: 1544.0±1470.0 ng/ml, n= 16) veya DFP (BTM: 1030.0±263.5 ng/ml, n= 4; OHA: 714.4 ng/ml, n= 1) ile tedavi edilen erişkinler hastalarda serum ferritin düzeylerinin normal değerlerden (30.0-400.0 ng/ml) çok yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, BTM hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre trombosit, eritrosit dağılım genişliği, bazofil, nötrofil, lenfosit, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılarda ise normal değerlere göre trombosit, trombosit dağılım aralığı, eritrosit dağılım genişliği, eozinofil, eozinofil yüzdesi, bazofil, bazofil

yüzdesi, nötrofil, lenfosit, monosit, toplam bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak, OHA hastalığı olan ve DFX kullanan katılımcılarda normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin ve aspartat transaminaz düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. OHA hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılarda ise normal değerlere göre ferritin, trombosit, eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, eritrosit dağılım genişliği, bazofil, bazofil yüzdesi, lenfosit, monosit, monosit yüzdesi, toplam bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz, laktat dehidrojenaz ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek olmasına karşın, hemoglobin, hematokrit, ortalama trombosit hacmi ve eritrosit düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. BTM hastalığı olan ve DFX kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda hemoglobin, hematokrit, trombosit, trombosit dağılım aralığı, bazofil, lenfosit, lenfosit yüzdesi ve alanin aminotransferaza ilişkin değerler anlamlı derecede düşük, eritrositlerin ortalama hacmi ile ortalama eritrosit hemoglobinine ilişkin değerler anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, BTM hastalığı olan ve DFP kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda eritrositlerin ortalama hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobinine ilişkin değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bütün bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, BTM veya OHA hastalığı olan erişkin hastalarda DFX ya da DFP ile yapılan tedavinin yeterince etkili olmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada, DFX veya DFP tedavisi gören ve BTM ya da OHA hastalığı olan hastaların demir şelasyon tedavisinden memnuniyete ilişkin alt başlıklar incelendiğinde en yüksek puanın tedavinin yükü (BTM-DFX: %88.9±13.6, n= 14; BTM-DFP: %94.0±5.2, n= 21; OHA-DFX: %85.1±17.4, n= 4; OHA-DFP: %98.0±2.8, n= 2), en düşük puanın algılanan etkinlik (BTM-DFX: %81.9±21.4, n= 14; BTM-DFP: %87.5±6.3, n= 21; OHA-DFX: 79.0±17.5, n= 4; OHA-DFP: 86.7±4.7, n= 2) olduğu görülmüştür (Çizelge 3.9). Bunlara ek olarak, BTM hastalığı olan ve DFP kullanan katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda

yan etkilere ilişkin ortalama değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. DFX ile tedavi edilen BTM hastalığı olan erişkin hastalarda ortaya çıkan yan etkiler en iyi memnuniyet durumundan en kötü duruma göre en yüksek puanlar açısından değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- %90-100 oranında iştahta artma, karın ağrısı, kabızlık, idrar miktarında azalma/artma, boğaz ağrısı, kollarda şişme ve/veya idrarın siyah bir renk alması
- %80-89 oranında görme kaybı, kusma, hazımsızlık, nefes darlığı ve/veya deri döküntüsü
- %70-79 oranında işitme kaybı, bulanık görme, bulantı, ishal, şişkinlik, deride ve gözde sarılık artışı, öksürük, baş dönmesi ve bayılma hissi, ateş, bacaklarda şişme, kaygı ve/veya saç dökülmesi
- %60-69 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi ve/veya iştahta azalma
- %50-59 oranında kas ağrısı, kas kasılması ve/veya uyku bozukluğu
- %0-49 oranında baş ağrısı, eklem ağrısı, el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi ve/veya idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması

DFX ile tedavi edilen OHA hastalığı olanlarda ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesinin sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

- %90-100 oranında öksürük, kollarda şişme ve/veya idrarın siyah bir renk alması
- %80-89 oranında işitme kaybı, görme kaybı, kusma ve/veya idrar miktarında azalma
- %70-79 oranında iştahta artma, idrar miktarında artma, baş dönmesi ve bayılma hissi, deri döküntüsü ve/veya idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması
- %60-69 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi, bulanık görme, iştahta azalma, kabızlık, nefes darlığı, ateş, bacaklarda şişme ve/veya kaygı

- %50-59 oranında şişkinlik, hazımsızlık, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve/veya kas ağrısı
- %0-49 oranında bulantı, karın ağrısı, ishal, deride ve gözde sarılık artışı, eklem ağrısı, kas kasılması, el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi, uyku bozukluğu ve/veya saç dökülmesi

DFP ile tedavi edilen BTM hastalığı olanlarda ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesinin sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

- %90-100 oranında görme kaybı, iştahta artma, idrar miktarında artma, öksürük ve/veya baş dönmesi ve bayılma hissi
- %70-79 oranında işitme kaybı, kusma, ishal, idrar miktarında azalma, boğaz ağrısı, kas kasılması, kollarda/bacaklarda şişme ve/veya idrarın siyah bir renk alması
- %50-59 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi, bulanık görme, iştahta azalma, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, şişkinlik, hazımsızlık, deride ve gözde sarılık artışı, nefes darlığı, baş ağrısı, deri döküntüsü, eklem ağrısı, kas ağrısı, ateş, el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi, idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması, kaygı, uyku bozukluğu ve/veya saç dökülmesi

DFP ile tedavi edilen OHA hastalığı olanlarda ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesinin sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

- %100 oranında kulaklarda çınlama veya gürültü hissi, işitme kaybı, bulanık görme, görme kaybı, iştahta azalma, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, şişkinlik, hazımsızlık, idrar miktarında azalma/artma, deride ve gözde sarılık artışı, nefes darlığı, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi ve bayılma hissi, kas ağrısı, kas kasılması, ateş, el ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi, kollarda/bacaklarda şişme, idrarın siyah bir renk alması, kaygı ve/veya uyku bozukluğu

- %50-59 oranında iştahta artma, deri döküntüsü, eklem ağrısı, idrarın kırmızı-kahverengi bir renk alması ve/veya saç dökülmesi

Bu bulgular, algılanan etkinlik, kabullenme/onama, tedavinin yükü ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde DFX veya DFP tedavisi gören ve BTM ya da OHA hastalığı olan erişkin hastaların demir şelasyon tedavisinden tam olarak memnun olmadığını, ayrıca DFP tedavisinin, OHA hastalığı olanlara göre, BTM hastalığı olanların yan etkiler açısından demir şelasyon tedavisinden daha az derecede memnun olduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, BTM veya OHA hastalığı olan erişkin popülasyonda demir şelatörleri ile yapılan tedavinin klinik etkiliğinin yetersiz olması ve tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkilerden dolayı hastaların yaşam kalitesinin azalması sonucunda şelasyon tedavisine uyunçlarının düşük olduğu bildirilmiştir (Arboretti ve ark., 2001; Payne ve ark., 2008; Rofail ve ark., 2010; Al-Khabori ve ark., 2013; Gollo ve ark., 2013; Prakash ve Aggarwal, 2013; Uz ve ark., 2013). Bu çalışmada ise, demografik, klinik ve terapötik değişkenler ile birlikte eşlik eden hastalıklar ve demir şelatörü dışında kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde bulgularımız, DFX veya DFP ile yapılan tedavinin yeterince etkili olmamasından ve ortaya çıkan yan etkilerden dolayı, BTM veya OHA hastalığı olan erişkin hastaların demir şelasyon tedavisine uyunçlarının düşük olabileceğini düşündürmüştür.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

BTM, semptomları hastalarda yaşam boyu görülen, hastaları hastaneye bağımlı yapan süreğen bir hastalıktır. Hastalar en az üç haftada bir kez transfüzyon almak için hastanede saatlerini geçirmekte, ayrıca rutin konrol, acil durum vb. gibi nedenlerle hastaneye normal insanlara göre daha sık gitmektedirler. OHA hastalığının da, BTM hastalığında olduğu gibi, semptomları yaşam boyu görülmekte ve hastaları hastaneye bağımlı yapmakla birlikte hastaneye gitme sıklığı ve hastanede kalış süreleri açısından BTM hastalığından farklılık göstermektedir. OHA hastalığı olanlarınn hastaneye gidiş sıklığı nedeni, BTM hastalığı olanların tersine kan transfüzyonu değildir. Hastalar en sık ağrılı kriz yakınması ile acile başvuru yapmakta ve 5-10 gün gibi uzun bir süreyi hastanede geçirmektedirler. Bu nedenle, özellikle eğitim-öğretim çağındaki BTM ve OHA hastalığı olanların okul yaşamları sıkıntılıdır ve aksamaktadır. Bu durum ise, hastaların eğitim düzeyini aşağılara çekmektedir. Öte yandan, yine bu durum hastaların psikolojilerini bozmakta ve yaşam kalitelerini düşürmektedir.

BTM ve OHA hastalıkları genetik geçişli özelliktedir. Hastaların ebeveynleri taşıyıcı olduklarını bilmedikleri, ayrıca bu durumun eğitim düzeyi ve sosyal statü ile ilişkili olduğu anket sonuçlarında ve anket çalışması sırasında yapılan görüşmelerden çıkarılmıştır. Hastaların ebeveynlerinin çoğu taşıyıcı olduklarını ilk hasta çocuk ile öğrenmişlerdir. Bu açıdan özellikle hasta yoğunluğu yüksek olan Mersin, Hatay, Adana ve Antalya gibi iller başta olmak üzere, halk bu konuda bilinçlendirilmeli ve ailede hastalık öyküsü olanlar genetik tanı merkezlerine yönlendirilmelidir.

Demir şelasyon tedavisi, BTM hastalığı tanısı konur konmaz transfüzyon ile birlikte (2 ay-6 yaş) başlandığından, hastalar ve yakınlarının tedavide kullanılan ilaçları ve ilaçların terapötik etkilerini çok iyi bildikleri görülmüştür. Demir şelasyon tedavisi OHA hastalığı olanlarda, BTM hastalığı olanlara göre daha ileri yaşlarda başlanmaktadır. Nedeni ise, hastalarda transfüzyon sıklığının düşük olması ve daha

çok transfüzyonun sık alındığı dönemlerde ilaçların kullanılıp serum ferritin düzeyi düştüğü zaman ilaç kullanımının kesilmesidir. Çoğu hasta demir şelatörlerini neden kullandıklarını bilmemekte, genellikle ilacı belirli dönemlerde kullanmakta, ilacın etkisini sabırsızca beklemekte ve çoğunlukla ilaç kullanımında disiplinsiz davranmaktadırlar.

DFO, tedavide kullanılan ilk demir şelatörüdür. Öte yandan, DFP ve özellikle DFX çıkana dek, DFO'yu düzenli kullanan hastalarda tedaviye verilen yanıtın iyi olduğu hastalardan öğrenilmiştir. Ancak, özellikle kullanım güçlüğü ve uygulama sırasında harcanın iğne ucu vb. sarf malzemesinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaması, hastaların DFO kullanımını yok denecek düzeye düşürmüştür. DFP, ağızdan uygulanan bir demir şelatörüdür. DFX çıkana dek DFO'ya bir başka seçenek olarak DFP'nin ilgi görmüş olmasına karşın, DFX'in günde tek doz kullanılabilmesi, günde iki kez kullanma gerekliliği olan DFP kullanan hasta sayısında önemli derecede düşüşe neden olmuştur. Bununla birlikte, hastalar kahvaltıdan en az yarım saat önce DFX'i sulandırıp içtikleri için tadından yakınmakta ve özellikle bardakta kalan tortuyu içmek istememektedir.

Bu çalışmada demografik, klinik ve terapötik değişkenler açısından değerlendirildiğinde bulgularımız, DFX veya DFP ile yapılan tedavinin yeterince etkili olmamasından ve ortaya çıkan yan etkilerden dolayı, BTM ya da OHA hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastaların demir şelasyon tedavisine uyunçlarının düşük olabileceğini düşündürmüştür. Öte yandan, bu çalışmanın demir yükünü azaltmaya yönelik tüm tedavi yaklaşımlarının uygulandığı, daha çok sayıda hastanın katılımıyla ve birden çok merkezde yapılması, bu çalışmada varılan sonuçların geçerliliğini ve güvenilirliğini artırabilecektir.

Günümüzde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gerek "doğru olmayan ilaç tedavisi", gerekse "doğru olmayan ilaç kullanımı" oldukça yaygındır. "Doğru ilaç kullanımı" DSÖ tarafından "ilaçların, hastaların klinik gereksinimlerine uygun bir biçimde, uygun dozda, yeterli bir zaman süresinde, hem kendileri hem de toplum

için en düşük maliyet ile kullanılması" olarak tanımlanmıştır. "Doğru olmayan ilaç kullanımı" ise "ilacın çok, az veya uygunsuz biçimde kullanılması ya da uygun ilacın, uygun durumda, uygun uygulama yolundan ve hastanın uyuncuna göre kullanılmaması" olarak tanımlanmaktadır. Doğru olmayan ilaç kullanımın nedenlerinden başlıcaları aşağıda belirtilmiştir:

- Yanlış tanı, ilaç, dozaj, uygulama yolu ve tedavi süresi
- Düzenleyici sistemlerin ve sağlık politikalarının yetersiz kalması
- İlaç ile tedavinin gerekmediği durumlarda ilaç kullanılması
- İlaç ile tedaviyi gerektiren özel bir durum için yanlış ilaç kullanılması
- Hastalığın gidişatı ile ilgili yeterli bilgi olmaması
- Kuşkulu veya etkinliği kanıtlanmamış ya da güvenliği belli olmayan ilaçların kullanılması
- Uygulanan tedaviye hastanın uyuncu ile ilgili yeterli bilgi olmaması
- Reçetede yazılan dışında yanlışlıkla başka bir ilaç verilmesi
- İlaç ve etkileri ile ilgili bilgileri vermek için yeterli zamanın olmaması
- Hekimler, eczacılar ve ilacı kullananların objektif olarak bilgilendirilmemesi

İlaçların doğru bir biçimde kullanılmaması hastalığın etkin biçimde ve yeterince tedavi edilememesi, istenmeyen etki riskinde artma, ilaç-ilaç, ilaç-besin ve ilaç-hastalık etkileşmeleri olasılığında artma, gereksiz tedavi maliyeti, işten kalma ve kazanç kaybı gibi ekonomik zararlar ile sonuçlanabilir. Doğru ilaç kullanılmasını sağlayabilmek için sorun dikkatlice tanımlanmalı, hastaya doğru tanı konulmalı, tedavi hedefleri doğru belirlenmeli, değişik seçenekler içinden etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavi biçimi seçilmeli, hastaya kullanacağı ilaçlar ile ilgili anlaşılır bilgiler verilerek tedaviye başlanmalı, tedavi sonuçları izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

Özellikle pediatrik hastalarda doğru ve güvenli ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Bu sorunlar arasında ilaca ilişkin prospektüs bilgisinin yetersizliği, pediatrik hastalar için dozaj biçimlerinin yetersiz olması, farmakokinetik, etkinlik ve güvenilirlik verilerinin yetersiz olması veya hiç olmaması sayılabilir. Pediatrik ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca, özellikle farmakokinetik olaylar açısından pediatrik yaş dönemleri arasında farklılıklar bulunduğundan, en uygun tedavinin yapılabilmesi için pediatrik hastaların yaşlarına göre de değerlendirilmesi gerekmektedir.

Klinik eczacılık, yoğun eğitim almış bir eczacının tüm eczacılık bilgilerini hasta yararına kullanması anlamına gelen bir halk sağlığı bilimidir. Eczacıların ilaç tedavisini optimize ederek hastaların sağlıklı ve refah yaşamasını desteklemek ve hastalıkları önlemek gibi hasta bakımının sağlandığı uygulama alanı olarak tanımlanmaktadır (American College of Clinical Pharmacy, 2008). Klinik sözcüğü "hasta odaklı eczacı" anlamına gelmektedir. Günümüzde klinik eczacılık hizmetleri yalnızca hastanelerde değil, eczanelerde ve eczacıların görev yaptıkları başka alanlarda da verilmektedir. Son yıllarda klinik eczacılık terimi yerine kendisiyle aynı anlamı taşıyan "eczacılık hizmetleri" (*pharmacuetical care*)", "eczacılık uygulamaları (*pharmacy practice*)", "hasta odaklı eczacılık (*patient oriented pharmacy*)" ve "sosyal eczacılık (*social pharmacy*) gibi ifadeler de kullanılmaya başlanmıştır. Klinik eczacının, hasta profili oluşturulması, hasta eğitimi verilmesi, ilaç danışmanlığı, klinik farmakokinetik, ilacın izlenmesi, parenteral çözeltilerin hazırlanması, tek dozlu ilaç dağıtm sistemi, ilaç etkileşimlerinin önlenmesi ve ilk yardım gibi alanlarda görev ve sorumlulukları vardır. Ayrıca, genel görevleri dışında uzmanlaşma yoluna giderek çalıştıkları özel alanlar da vardır. Bu alanlardan bazıları pediatrik klinik eczacılık, klinik toksikoloji, onkolojik eczacılık ve radyofarmasidir (Klinik Eczacılık Derneği, 2002). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki eczacılık otoriteleri, eczacının hasta tedavisinde daha etkin bir rol alması gerektiği görüşünden yola çıkarak, eczacılık mesleğine yeni sorumluluklar kazandıran "klinik eczacılık" kavramını ortaya atmışlardır. 1980'lerden bu yana ise Amerika Birleşik

Devletleri'nde klinik eczacılar yetiştirilmiş ve başta klinikler olmak üzere hastaneler ve eczanelerde konuşlandırılmışlardır. Ülkemizde ise eczacılık fakültesi mezunları aldıkları 5 yıllık yoğun eğitim ile birer "fahri klinik eczacı" olarak mezun olmaktadırlar. Ayrıca, 1996'dan bu yana çeşitli üniversitelerde lisans ve lisansüstü düzeyde farmasötik bakım ve klinik eczacılık eğitimi verilmektedir. Bununla birlikte, mesleki anlamda klinik eczacılık uzmanlığı eğitimi verilmesine başlanmamıştır. Ülkemizde, doktorlar çok yoğun bir biçimde çalışmaktadır. Bu nedenle ilaç izlemi, hasta eğitimi ve akılcı ilaç kullanımı gibi konularda doktorların zaman darlığı nedeniyle aksamalar olabilmektedir. Üzülerek belirtmek gerekirse, ülkemizdeki sağlık sisteminin bir eksiği olarak, ilaçlar üzerine yoğun bir eğitim almış eczacıların öğrendiği tüm 5 yıllık ilaç bilgisini bir yana bırakıp, muhasebe ve ticaret ile meşgul olmaya itilmiştirler. Eczanede eczacılar ilacı raftan alıp hastaya vermeye zorlanmaktadır. Oysa ki, İyi Eczacılık Uygulamaları kapsamında hasta odaklı bakımın tam anlamıyla sağlanabilmesi için, eczacının klinikler başta olmak üzere hastanelerde ve serbest eczanelerde doktor-hasta-eczacı üçgenindeki yerini almasının sağlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, demir şelasyon tedavisi yaşam boyu sürdürülmesi gereken bir tedavidir. Kullanılan ilaç formülasyonu ne kadar kullanım kolaylığı sağlamışsa hastaların yaşam kalitelerine ve memnuniyetlerine o denli yansımaktadır. Hastaların şimdiki beklentileri kök hücre transplantasyonu ile hastalıktan tümüyle kurtulmak, kurtulamamaları durumunda ise günde tek doz ve içimi kolay, aç veya tok karna kullanıldığında biyoyararlanım sorununun olmadığı bir ilacın üretilmesi ve hastalara sunulmasıdır. Bunlara ek olarak, BTM veya OHA hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastalarda aşırı demir yükünün azaltılması için demir şelatörleri ile yapılan tedavinin etkinliği ile hastaların tedaviye uyunçlarının artırılması ve yaşam kalitelerinin yükseltilmesi amacıyla, bu hastaların tedavi ve destek sürecine yönelik olarak başta hekim ve eczacılar olmak üzere, tüm sağlık personeli ile hasta yakınlarının doğru ilaç kullanımı konusunda yukarıda belirtilen konularda dikkatli olması gerekmektedir.

ÖZET

Talasemi ve Orak Hücreli Anemi Hastalarında Demir Şelatörlerinin Tedaviye Uyunç Açısından Karşılaştırılması

Tek merkezli ve girişimsel olmayan bir gözlemsel ilaç çalışması özelliğindeki bu araştırmanın amacı, demir şelasyon tedavisi gören beta talasemi majör (BTM) veya orak hücreli anemi (OHA) hastalığı olanların tedaviye uyunçlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenerek, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmekti.

Bu çalışmaya deferasiroks (DFX) veya deferipron (DFP) içeren demir şelatörleri ile en az 6 ay süreyle tedavi gören, 37 pediatrik (BTM: n= 25; OHA: n= 12) ile 41 erişkin (BTM: n= 18; OHA: n= 23) hasta katıldı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar için Olgu Rapor Formu, Demografik Veri Toplama Formu, Çocuk Sağlığı Anketi (Anne/Baba Raporu), Yaşam Kalitesi Anketi Kısa Form-36 ve Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi kullanılarak demir şelasyon tedavisinin etkinliği ile katılımcıların tedaviye uyunçlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelere ilişkin veriler elde edilerek analizleri yapıldı.

DFX ile tedavi edilen pediatrik hastalarda demir şelasyon tedavisinin etkinliğinin en önemli göstergesi olarak ölçülen serum ferritin düzeyleri normal değerlerin (7.0-140.0 ng/ml) oldukça üzerindeydi (BTM: 2040.0±1391 ng/ml, n= 25; OHA: 937.9±678.4 ng/ml, n= 12). Benzer olarak, DFX (BTM: 2199.0±1941.0 ng/ml, n= 13; OHA: 1544.0±1470.0 ng/ml, n= 16) veya DFP (BTM: 1030.0±263.5 ng/ml, n= 4; OHA: 714.4 ng/ml, n= 1) ile tedavi edilen erişkinler hastalarda da ferritin düzeyleri normal değerlerden (30.0-400.0 ng/ml) çok yüksekti. BTM hastalığı olan ve DFX ile tedavi edilen pediatrik hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda sağlık durumu ile ilgili olarak genel sağlık, fiziksel işlev, fiziksel açıdan rol/sosyal kısıtlamalar, zaman açısından aileye etkisi ve aile etkinlikleri; ferritin düzeyleri ve demir şelasyon tedavisinden memnuniyet ile ilgili olarak algılanan etkinliğe ilişkin değerler daha düşük, sağlıktaki değişim, eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, lenfosit, monosit ve monosit yüzdesine ilişkin değerler daha yüksekti ($p<0.05$). BTM hastalığı olan ve DFX kullanan erişkin hastalar ile karşılaştırıldığında, DFP kullananlarda yaşam kalitesi ile ilgili olarak fiziksel işlevsellik ve ağrıya ilişkin değerler daha düşüktü ($p<0.05$). BTM hastalığı olan ve DFX kullanan erişkin hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda yaşam kalitesi ile ilgili olarak fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik ve canlılık; hemoglobin, hematokrit, trombosit, trombosit dağılım aralığı, bazofil, lenfosit, lenfosit yüzdesi ve alanin aminotransferaza ilişkin değerler daha düşük, eritrositlerin ortalama hacmi ile ortalama eritrosit hemoglobinine ilişkin değerler ise daha yüksekti ($p<0.05$). BTM hastalığı olan ve DFP kullanan erişkin hastalar ile karşılaştırıldığında, OHA hastalığı olanlarda eritrositlerin ortalama hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve demir şelasyon tedavisinden memnuniyet ile ilgili olarak yan etkilere ilişkin değerler daha yüksekti ($p<0.05$). İncelenen öteki parametreler açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Bulgularımız, BTM veya OHA hastalığı olanlarda aşırı demir yükünün azaltılması için demir şelatörleri ile yapılan tedavinin etkinliği ile hastaların tedaviye uyunçlarının artırılması ve yaşam kalitelerinin yükseltilmesi amacıyla, bu hastaların tedavi ve destek sürecine yönelik olarak başta hekim ve eczacıların gerekli girişimlerde bulunmasının yararlı olabileceğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Demir şelasyon tedavisi, orak hücreli anemi, talasemi, uyunç.

SUMMARY

Comparison of Iron Chelators in Terms of Compliance to Treatment in Patients with Thalassemia and Sickle Cell Anemia

The aim of this single-center, noninvasive, and observational study was to determine parameters that may affect compliance to treatment and life quality in patients with beta thalassemia major (BTM) and sickle cell anemia (SCA) receiving iron chelators to contribute to their treatment and support process.

In this study, 37 pediatric (BTM: n= 25; OHA: n= 12) and 41 (BTM: n= 18; OHA: n= 23) adult patients receiving deferasirox (DFX) or deferiprone (DFP) for at least 6 months were participated. Upon receipt of Informed Consent Form, Case Report Form, Demographic Data Collection Form, Child Health Questionare-Parent Form, Life Quality Survey Short Form-36, and Iron Chelation Therapy Satisfaction Survey were used to obtain data for effectiveness of iron chelation therapy and parameters that may affect compliance to treatment and life quality of the participants.

As a main index for iron chelation therapy, serum ferritin levels were higher than the normal values (7.0-140.0 ng/ml) in pediatric patients receiving DFX (BTM: 2040.0±1391 ng/ml, n= 25; SCA: 937.9±678.4 ng/ml, n= 12). Similarly, ferritin levels were higher than the normal values (30.0-400.0 ng/ml) in adult patients receiving DFX (BTM: 2199.0±1941.0 ng/ml, n= 13; SCA: 1544.0±1470.0 ng/ml, n= 16) or DFP (BTM: 1030.0±263.5 ng/ml, n= 4; SCA: 714.4 ng/ml, n= 1). Values for global health, physically functioning, role/social limitations-physical, parental impact-time, and family activities regarding health; ferritin levels and perceptional activity regarding satisfaction with iron chelation therapy were lower, and values for change in health, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, lymphocyte, monocyte, and monocyte percentage were higher in the pediatric patients with SCA than the patients with BTM receiving DFX ($p<0.05$). Values for physically functioning and pain regarding life quality were lower in the adult patients receiving DFP than the patients with BTM receiving DFX ($p<0.05$). Values for physically functioning, role limitation due to physical problems, pain, social functioning, and vitality; hemoglobin, hematocrit, platelet, platelet distribution width, basophil, lymphocyte, lymphocyte percentage, and alanine aminotransferase were lower, and mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin were higher in the patients with OHA receiving DFX than the adult patients with BTM ($p<0.05$). Values for mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, and side effects regarding satisfaction with iron chelation therapy were higher in the adult patients with OHA receiving DFP than the patients with BTM ($p<0.05$). The differences between patient groups for the other parameters investigated were not statistically different.

Our findings demonstrated that necessary attempts to increase the compliance and life quality of patients with BTM or SCA receiving iron chelators to decrease iron overload primarily by physicians and pharmacists might be helpful for the treatment and support process of these patients.

Anahtar Sözcükler: Compliance, iron chelation therapy, sickle cell anemia, thalassemia.

KAYNAKLAR

AKSOY, M., LEKIN, E.W. (1958). Maurant AE and Lehman H: Blood groups, hemoglobins and thalassemia in Southern Turkey and Eti Turks. *Brit Med. J.,* **2:** 937.

AL-KHABORI, M., BHANDARI, S., AL-HUNEINI, M., AL-FARSI, K., PANJWANI, V., DAAR, S. (2013). Side effects of deferasirox iron chelation in patients with beta thalassemia major or intermedia. *Oman Med. J*., **28:** 121-124.

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. (2008). The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*, **28:** 816-817.

ARCASOY, A., CANATAN, D., SINAV, B., KUTLAY, L., OĞUZ, N., ŞEN, M., BENGÜ, A. (2001). Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassemia. *J Trace Elem Med Biol,* **15:** 85-87.

ARBORETTI, R., TOGNONI, G., ALBERTI, D. (2001). Italian Colaborative Group on Thalassarmia. Pharmacosurveillance and quality of care of thalassaemic patients. A large scale epidemiological survey. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56:** 915-922.

ARCASOY, A., CANATAN, D. (2003) Dünya'da ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2.Baskı,* Ed.: A. Arcasoy, D. Canatan, R. Köse, M. Üstündağ, Antalya, s.: 11-19.

ASLAN, M., RYAN, T.M., ADLER, B., TOWNES, T.M., PARKS, D.A., THOMPSON, J.A., TOUSSON, A., GLADWIN, M.T., PATEL, R.P., TARPEY, M.M., BATINIC-HABERLE, I., WHITE, C.R., FREEMAN, B.A. (2001). Oxyen radical inhibition of niric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *PNAS*, **98:** 15215-15220.

AYDINOK, Y. (2007). Talasemide demir yükü ve şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler,* Ed: Canatan, D. s.: 159-173.

AYDINOK, Y., ERERMIS, S., BUKUSOGLU, N., YILMAZ, D., SOLAK, U. (2005). Psychosocial implications of thalassemia major. *Pediatr. Int.*, **47:** 84-89.

BALLAS, S.K. (2000). Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract(Pfaffia paniculata) in vitro. *Br. J. Haematology,* **111:** 359-362.

BENGU, A., OZCAN, M., CANATAN, D., OGUZ, N. (1999). Orak hücreli anemisi hastaların plazmalarında doku faktörü aktivitesi. XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul, No: 121.

BERATIS, S. (1993). Psychsocial status in pre-adolescent children with beta-thalassemia. *J. Psychosom. Res.*, **37:** 271-279.

BERDOUKAS, V., CARSON, S., NORD, A., DONGELYAN, A., GAVIN, S., HOFSTRA, T.C., WOOD, J.C., COATES, T. (2010). Combining two orally active chelators for thalassemia. *Ann. Hematol*., **89:** 1177-1178.

BERGERON, R.J., WIEGAND, J., MCMANIS, J.S., BHARTI, N., SINGH, S. (2008). Design, synthesis, and testing of non-nephrotoxic desazadesferrithiocin polyether analogues. *J. Med. Chem.*, **51:** 3913-3923.

BLINDER, M.A., VEKEMAN, F., SASANE, M., TRAHEY, A., PALEY, C., DUH, M.S. (2013). Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatr. Blood Cancer*, **60:** 828-835.

BRITTENHAM, G.M. (2011) Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N. Engl. J. Med.*, **364**:146-156.

BRUGNARA, C., GEE, B., ARMSBY, C.C., KURTH, S., SAKAMOTO, M., RIFAI N., ALPER S.L., PLATT, O.S. (1997). Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patient with sickle cell disease. *J. Clin Invest*, **97:** 1227-1234.

BRUGNARA, C., DE FRANCESCHI, L., BEUZARD, Y. (2001). Erythrocyte active agents and treatment of sickle cell disease. *Semin Hematol.*, **38:** 324-332.

BRUGNARA, C. (2002). Sickle cell anemia: patophsiology. 2. Ulusal Hemoglobinopati Kongresi, Adana, s.: 40-51.

BUNN, H.F., FORGET, B.G. (1986). Hemoglobin: molecular, genetic, and clinical aspects. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

CANATAN D, OĞUZ N, COŞAN R, BALTA N, KARADOĞAN C, SARICA B, GÜRMAN A. (1999). Düşük doz hidroksiüre ile orak hücre anemide klinik deneyim. XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 11-13 Kasım, İstanbul, No: 122.

CANATAN, D., OGUZ, N., OZSANCAK, A., ASLAN, I., BENGU, A., GURMAN, A., SARICA B. (2000). Natural coagulation inhibitors and lipids in sickle cell anemia. *Turkish J Haematology,* **17:** 119-122.

CANATAN, D. (2003). Orak hücre anemisi. *XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitabı,* İstanbul, s.: 93-100.

CANATAN, D. (2007). Dünya'da ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler,* s.: 11-19.

CANATAN, D., AYDINOK, Y. (2007). Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi Kitabı. Talasemi Federasyonu, Antalya.

CAO, A., KAN, W.Y. (2012). The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect. Med.*, **3:** a011775.

CAPPELLINI, M.D., COHEN, A., PIGA, A., BEJAOUI, M., PERROTTA, S., AGAOGLU, L., AYDINOK, Y., KATTAMIS, A., KILINC, Y., PORTER, J., CAPRA, M., GALANELLO, R., FATTOUM, S., DRELICHMAN, G., MAGNANO, C., VERISSIMO, M., ATHANASSIOU-METAXA, M., GIARDINA, P., KOURAKLI-SYMEONIDIS, A., JANKA-SCHAUB, G., COATES, T., VERMYLEN, C., OLIVIERI, N., THURET, I., OPITZ, H., RESSAYRE-DJAFFER, C., MARKS, P., ALBERTI, D. (2006). A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with β thalassaemia. *Blood,* **107:** 3455-3462.

CAPPELLINI, M.D., BEJAOUI, M., AGAOGLU, L., PORTER, J., COATES, T., JENG, M., LAI, M.E., MANGIAGLI, A., STRAUSS, G., GIROT, R., WATMAN, N., FERSTER, A., LOGGETTO, S., ABISH, S., CARIO, H., ZOUMBOS, N., VICHINSKY, E., OPITZ, H., RESSAYRE- DJAFFER, C., ABETZ, L., ROFAIL, D., BALADI, J.F. (2007). Prospective evaluation of patientreported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin. Ther,* **29:** 909-917.

CAPPELLINI, D.M., COHEN, A., ELEFTHERIOU, A., PIGA, A., PORTER, J., TAHER, A. (2008). TIF-Guidelines for the clinical management of thalassemia 2nd Ed. Chapter 1.

CARIO, H., JANKA-SCHAUB, G., JANSSEN, G., JARISCH, A., STRAUSS, G., KOHNE, E. (2007). Recent developments in iron chelation therapy. *Klin. Padiatr.*, **219**:158-165.

COHEN, A.R., MARTIN, M.B. (2001). Iron chelation therapy in sickle cell disease. *Semin Hematol,* **38:** 69-72.

CHAN, A.C. (2000). A cocktail approach to antioxidant therapy. *Nutrition*, **16:** 1098-1099.

CAVALLI-SFORZA, L., MENOZZI, P., PIAZZA, A. (1996). The history and geography of human genes. Princeton, University Pres, Princeton.

ÇAVDAR, A.O. (1981) Türkiye'de talasemi insidansı. Thalassemia Sempozyumu, TÜBİTAK, Ankara.

ÇELEBİ, B.K. (2009). Beta-talasemi majör hastalarında psikiyatrik komorbidite sıklığı ve psikiyatrik bozuklukların yaşam kalitesi ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 13. Psikiyatri Kliniği.

DAAR, S., TAHER, A., PATHARE, A. (2005). Plasma LPI in beta-thalassemia patients before and after treatment with deferasirox (Exjade (R), ICL670) [abstract]. *Blood*, **106:** 758a.

DE FRANCESCHI, L. (2009). Pathophisiology of sickle cell disease and new drugs for the treatment. *Medit J Hemat Infect Dis,* **1:** e2009024.

DELEA, T.E., EDELSBERG, J., SOFRYGIN, O., THOMAS, S.K., BALADI, J.F., PHATAK, P.D., COATES, T.D. (2007). Consequences and costs of non-compliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion,* **47:** 1919-1929.

DHAKE, K. (18.07.2013). Structure of hemoglobin. Erişim: [http://www.buzzle.com/articles/ structure-of-hemoglobin.html]. Erişim Tarihi: 08.10.2013

DIRICAN, M. (20.10.2000). Hem sentezi. Erişim: [www.biyokimya.uludag.edu.tr/dersMD1.doc]. Erişim Tarihi: 21.11.2013

DÖNBAK, L. (2005). İnsan hemoglobin varyantları. *KSU: J. Sci. Engineering*, **8:** 13-22.

DRASAR, E., IGBINEWEKA, N., VASAVDA, N., FREE, M., AWOGBADE, M., ALLMAN, M., MIJOVIC, A., THEIN S.N. (2011). Blood transfusion usage among adults with sickle cell disease - a single institution experience over ten years, *Br. J. Haematol.,* **152:** 766-770.

ELEFTHERIOU, A. (2005). Talasemi hakkında her şey. Bölüm 2.

ELLIS, J. (2006). Neufeld oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*, **107:** 3436-3441.

EMERY, A.E.H., MUELLER, R.F. (1992). Elements of medical genetics. 8th ed., Churchill Livingstone Company, London.

ERDOĞANOĞLU, Y., GÜNEL, M.K., (2007). Serebral paralizili çocukların motor ve fonksiyonel seviyeleri ile sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Toplum Hekimliği Bülteni*, **26:** 13-18.

EUFEMIA J, MIASKOWSKI RN, SAVEDRA M, BEYER JE, TREADWELL M,STYLES L. (2003). Management of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *J. Pediatr. Hemat/Oncol*., **25:** 307-311.

FARMAKI, K., TZOUMARI, I., PAPPA, C. (2011). Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol. Dis.,* **47:** 33-40.

FERSTER, A., TAHRIRI, P., VERMYLEN, C., STURBOIS, G., CORAZZA, F. (2001). FIve years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*, **97:** 3628-3632

GALANELLO, R., AGUS, A., CAMPUS, S., DANJOU, F., GIARDINA, P.J., GRADY, R.W. (2010). Combined iron chelation therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* **1202:** 79-86.

GIARDINA, P.J., GRADY, R.W. (2001). Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update. *Semin. Hematol.,* **38:** 360-366.

GOLLO, G., SAVIOLI, G., BALOCCO, M., VENTURINO, C., BOERI, E., COSTANTINI, M., FORNI, G.L. (2013). Changes in the quality of life of people with thalassemia major between 2001 and 2009. *Patient Prefer Adherence*, **7:** 231-236.

HARMENING, DM. (1997). Hemoglobinopathies. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis.* 3rd Ed., p.: 173-192.

HILLMAN, R.S., KENNETH, A., AULT, K.A., RINDER, H.M. (2011). Hematology in clinical practice. 5th Ed. Chapter: 6.

HOFFBRAND, A.V., TAHER, A., CAPPELLINI, M.D. (2012). How I treat transfusional iron overload? *Blood*, **120:** 3657-3669.

HOPE, C.C., WALTERS, M.C. (2001). Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Cur. Opin. Oncol.,* **13:** 85-90.

HUISMAN, T.H.J. (1986). The Hemoglobinopathies. Churchill Livingstone Company, Edinburgh. Chapter: 1.

HUISMAN, T.H.J. (1993). The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Bailieres Clin. Haematol.*, **6:** 1-30.

HUISMAN, T.H.J. (1995). Human hemoglobin. *Blod Disease of Infancy and Childhood. 7th Ed.,* Mosby-Year Book. Inc., St Louis. Ed.: Miller, D.R., Baehner, R.L.

JAVAID, A., KHUSHAB, M., MAHMOOD, K.T., ZAKA, M. (2011). Benefits of pharmaceutical care in thalassemia. *J. Biomed. Sci. Res.*, **3:** 322-331.

KAPLAN, J. (24.07.2013). Iron metabolism and absorption. [Erişim: http://www.mashpedia.com/ videoplayer.php?q=vS-opWVyulE]. Erişim Tarihi: 13.10.2013

KILINÇ, Y. (2003). Orak hücre anemi tedavisi *Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı - Tedavi.* Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. Baskı, Ed: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ M. Antalya, s.: 117-125.

KILINÇ, Y. (2007). Talasemide demir yükü ve şelasyon. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler,* s.: 255-262.

KLİNİK ECZACILIK DERNEĞİ. (2002). Erişim: [http://www.klinikecza.org/altmenu/bilgi.asp]. Erişim Tarihi: 24.06.2014

KOÇOĞLU, Ü. (2006). Bronşektazili çocuk hastalarda yaşam kalitesinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

KOÇYİĞİT, H., AYDEMİR, Ö., ÖLMEZ, N., MEMİŞ, A. (1999). Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, **12:** 102-106.

KONTOGHIORGHES, G.J., ALDOURI, M.A., SHEPPARD, L., HOFFBRAND, A.V. (1987). 1,2-Dimethyl-3- hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet,* **1:** 1294-1295.

KOSHY, M., DORN, L., BRESSLER, L., MOLOKIE, R., LAVELLE, D., TALISCHY, N., HOFFMAN, R., VAN OVERVELD, W., DESIMONE, J. 2 deoxy 5 azactadine and fetal hemoglobin induction in sickle cell anemia. *Blood*, **96:** 2379-2384.

KUTLAR, A. (1992). The β thalassaemias: an overview. *Current Views on Thalassaemia: with Special Reference to its Mediterranean Presence.* Harwood Academic Publishers, Philadelphia. Ed.: Roath, S., Huisman, T.H.J., Aksoy, M.

LAI, M.E., GRADY, R.W., VACQUER, S., PEPE, A., CARTA, M.P., BINA, P., SAU, F., CIANCIULLI, P., MAGGIO, A., GALANELLO, R., FARCI, P. (2010). Increased survival and reversion of iron induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone. *Blood Cells Mol. Dis.,* **45:** 136-139.

LANDGRAF, J.M., ABETZ, L., WARE, J.E. (1996). The CHQ User's Manual. Boston: The Boston, Health Institute, New England Medical Center.

LUCANIA, G., VITRANO, A., FILOSA, A., MAGGIO, A. (2011). Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? *Br. J. Haematol.*, **154:** 545-555.

LUKENS, J.N., LEE, G.R. (1993). The abnormal hemoglobins. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ed.: G.R. Lee, C.T. Bithell, J. Foerster, J.W. Athens, J.N. Wkens C: Lea and Febiger Company, Pennsylvenia p.: 43.

MAGGIO, A., VITRANO, A., CAPRA, M., CUCCIA, L., GAGLIARDOTTO, F., FILOSA, A., ROMEO, M.A., MAGNANO, C., CARUSO, V., ARGENTO, C., GERARDI, C., CAMPISI, S., VIOLI, P., MALIZIA, R., CIANCULLI, P., RIZZO, M., D'ASCOLA, DG., QUOTA, A., PROSSOMARITI, L., FIDONE, C., RIGANO, P., PEPE, A., D'AMICO, G., MORABITO, A., GLUUD, C. (2009). Long-term sequential deferiprone deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br. J. Haematol*., **145:** 245-254.

MILLER, D.D. (1996). Minerals. In "Food Chemistry", Ed.: O.R. Fennema. p.: 617-649.

MODELL, B., KULIEV, A. (1998). The history of community genetics: the contribution of the hemoglobin disorders. *Community Genet.*, **1:** 3-11.

MORRIS CR, KUYPERS FA, LARKIN S, SWEETERS N, SIMON J, VICHINSKY EP, STYLES LA. (2000). Arginin therapy: anovel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.,* **111:** 498-500.

NEUFELD, E.J., GALANELLO, R., VIPRAKASIT, V., AYDINOK, Y, PIGA, A., HARMATZ, P., FORNI, G.L., SHAH, F.T., GRACE, R.F., PORTER, J.B., WOOD, J.C., PEPPE, J., JONES, A., RIENHOFF, H.Y. Jr. (2012). A phase 2 study of the safety, tolerability and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload. *Blood,* **119:** 3263-3268.

NIENHUIS, A.W. NATHAN, D.G. (2012). Pathophysiology and clinical manifestations of the β-thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, **2:** a011726.

OHNISHI, S.T., OHNISNI, T., OGUNMOLA, G.B. (2000). Sickle cell anemia: a potential nutritional approach for a molecular disease. *Nutrition*, **16:** 330-338.

OLIVIERI, N.F. (2001). Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol,* **38:** 57-62.

OZDOGAN, H., RUPERTO, N., KASAPCOPUR, O., BAKKALOGLU, A., ARISOY, N., OZEN, S., UGURLU, U., UNSAL, E., MELIKOGLU, M. (2001). Paediatric rheumatology international trials organisation. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin. Exp. Rheumatol.*, **19:** S158-S162.

PACE, B.S., SHARTAVA, A., PACK-MAIBEN, A., MULEKAR, M., ARDIA, A., GOODMAN, S.R. (2003). Effects of N-acetylcysteine on dense cell formation in sickle cell disease. *Am. J. Hematol.*, **73:** 26-32.

PALIT, S., BHUIYAN, R.H., AKLIMA, J., EMRAN, T.B., DASH, R. (2012). A study of the prevalence of thalassemia and its correlation with liver function test in different age and sex group in the chittagong district of bangladesh. *J. Basic Clin. Pharm.,* **3:** 352-357.

PAYNE, K.A., ROFAIL, D., BALADI, J.F., VIALA, M., ABETZ, L., DESROSIERS, M.P., LORDAN, N, ISHAK, K., PROSKOROVSKY, I. (2008). Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload. *Adv. Ther.*, **25:** 725-742.

PINAR, R. (2005). Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual. Life Res.*, **14:** 259-264.

POWARS, D.R. (1990). Sickle cell anemia and major organ failure. *Hemoglobin*, **14:** 573-598

PORTER, J.B., EVANGELI, M., EL-BESHLAWY, A. (2011). Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int. J. Hematol.*, **94:** 453-460.

PRAKASH, A., AGGARWAL, R. (2012). Thalassemia major in adults: short stature, hyperpigmentation, inadequate chelation, and transfusion-transmitted infections are key features. *N. Am. J. Med. Sci.*, **4:** 141-144.

RACHMILEWITZ, E.A., WEIZER-STERN, O., ADAMSKY, K., AMARIGLIO, N., RECHAVI, G., BREDA, L., RIVELLA, S., CABANTCHIK, Z.I. (2005). Role of iron in inducing oxidative stress in thalassemia: can it be prevented by inhibition of absorption and by antioxidants? *Ann. N. Y. Acad. Sci*., **1054:** 118-123.

RIENHOFF, H.Y. Jr., VIPRAKASIT, V., TAY, L., HARMATZ, P., VICHINSKY, E., CHIRNOMAS, D., KWIATKOWSKI, J.L., TAPPER, A., KRAMER, W., PORTER, J.B., NEUFELD, E.J. (2011). A phase 1 dose-escalation study: safety, tolerability, and pharmacokinetics of FBS0701, a novel oral iron chelator for the treatment of transfusional iron overload. *Haematologica*, **96:** 521-525.

ROFAIL, D., VIALA, M., GATER, A., ABETZ-WEBB, L., BALADI, J.F., CAPPELLINI, M.D. (2010). An instrument assessing satisfaction with iron chelation therapy: Psychometric testing from an open-label clinical trial. *Adv. Ther.*, **27**: 533-546.

SADOWSKI, H., KOLVIN, I., CLEMENTE, C., TSIANTIS, J., BAHARAKI, S., BA, G. (2002). Psychopatoloji in children from families with blood disorders:a cross national study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, **11:** 151-161.

SHALIGRAM, D., GIRIMAJI, S.C., CHATURVEDI, S.K. (2007). Psychological problems and qulity of life in children with thalassemia. *Indian J. Pediatr.,* **74:** 727-730.

SHOUMMOJIT, C. (28.05.2013). Thallassemia. Erişim: [http://www.primehealthchannel.com/ thalassemia.html]. Erişim Tarihi: 11.10.2013

SINGH, G., ATHREYA, B.H., FRIES, J.F., GOLDSMITH, D.P. (1994). Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **37:** 1761-1769.

STEINBERG, M.H. (1999). Management of sickle cell disease. *NEJM,* **340:** 1021-1030.

STEINBERG, M.H. (13.06.2012). Erişim: [http://www.elsevierimages.com/image/60325.htm]. Erişim Tarihi: 25.06.2014

STEINBERG, M.H., BARTON, F., CASTRO, O., PEGELOW, C.H., BALLAS, S.K., KUTLAR, A., ORRINGER, E., BELLEVUE, R., OLIVIERI, N., ECKMAN, J., VARMA, M., RAMIREZ, G., ADLER, B., SMITH, W., CARLOS, T., ATAGA, K., DECASTRO, L., BIGELOW, C., SAUNTHARARAJAH, Y., TELFER, M., VICHINSKY, E., CLASTER, S., SHURIN, S., BRIDGES, K., WACLAWIW, M., BONDS, D., TERRIN, M. (2003). Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*, **289:** 1692-1694

TANNER, M.A., GALANELLO, R., DESSI, C., SMITH, G.C., WESTWOOD, M.A., AGUS, A., ROUGHTON, M., ASSOMULL, R., NAIR, S.V., WALKER, J.M., PENNELL, D.J. (2007). Deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, **115:** 1876-1884.

TANNER, M.A., GALANELLO, R., DESSI, C., SMITH, G.C., WESTWOOD, M.A., AGUS, A., PIBIRI, M., NAIR, S.V., WALKER, J.M., PENNELL, D.J. (2008). Combined chelation therapy in thalassaemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, **10:** 12.

TELFER P., COEN, P.G., CHRISTOU, S., HADJIGAVRIEL, M., KOLNAKOU, A., PANGALOU, E., PSILOINES, M., SIMAMONIAN, K., SKORDOS, G., SITAROU, M., ANGASTINIOTIS, M. Survival of medically treated thalassaemia patients in Cyprus: trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*, **91:** 1187-1192.

TELFER, P., CONSTANTINIDOU, G., ANDREOU, P., CHRISTOU, S., MODELL, B., ANGASTINIOTIS, M. (2005). Quality of life in thalassemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1054:** 273-282.

TEZCAN, H. (2003). Mersin il merkezinde ve bağlı köylerde yaşlılarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

THAVORNCHAROENSAP, M., TORCHARUS, K., NUCHPRAYOON, I., RIEWPAIBOON, A., INDARATNA, K., UBOL, B.O. (2010). Factors affecting health-related quality of life in Thai children with thalassemia. *BMC Blood Disord.,* **10:** 1.

THEIL, E.C. (2009). Mining ferritin iron: 2 pathways. *Blood,* **114:** 4325-4326.

THURET, I. (2013). Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. *C. R. Biol.*, **336:** 164-172.

TISDALE, J., SADELAIN, M. (2001). Toward gene therapy for disorders of globin synthesis. *Semin. Hematol.,* **38:** 382-392.

TOKULLUGIL, A., DIRICAN, M., ULUKAYA, E. (Çev. Ed.) (1997). Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. (Biochemistry, Champe, P.C., Harvey, R.A. 1994).

TUZMEN, S., SCHECHTER, A.N. (2001). Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating beta-thalassemia mutations. *Blood Rev.*, **15:** 19-29.

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ (THD). (2011). Ulusal Tedavi Kılavuzu. Bölüm 8.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. (2014). Erişim: http://ghr.nlm.nih.gov/ handbook/illustrations/autorecessive. Erişim Tarihi: 14.06.2014

UZ, B., ONGUN, M., ELİAÇIK, E., IŞIK, A., AKSU, S., BÜYÜKAŞIK, Y., HAZNEDAROĞLU, İ.C., GÖKER, H., SAYINALP, N., ÖZCEBE, O.İ. (2013). Beta talasemi major hastalarında yaşam kalitesinin KF-36 ölçeği ile değerlendirilmesi: Tek merkez çalışması. *Yeni Tıp Dergisi*, **30:** 70-74

UZUN, H. (21.11.2006) Demir, çinko, bakır, mangan, krom. Erişim: [http://www.ctf.edu.tr/ index.php?option=com_content&view=article&id=309&Itemid=110&jsmallfib=1&dir=JSROOT%5Chafize-uzun/ders-notlari/t%FDp+dersleri&download_file=JSROOT%5Chafizeuzun/ ders-notlari/t%FDp+ dersleri/DEM%DDR%2C+%C7% DDNKO.ppt]. Erişim Tarihi: 10.12.2013

ÜNERİ, Ö., ÇAKIN MEMİK, N. (2007). Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, **14:** 48-56.

VALBONESI, M., BRUNI, R. (2001). Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus. Sci.*, **22**: 183-194.

VERMYLEN, C. (2013). Sickle cell anaemia: current therapies. *Transfus. Apher. Sci.*, **49:** 151-154.

VICHINSKY, E. (2002). New therapies in sickle cell disease. *Lancet*, **360:** 620-631.

VOSKARIDOU, E., CHRISTOULAS, D., TERPOS, E. (2011). Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferriprone in a patient with thalassemia and persisting iron overload after single agent chelation therapies. *Br. J. Haematol.*, **154:** 654-656.

WARE, J.E.Jr., GANDEK, B., KOSINSKI, M., AARONSON, N.K., APOLONE, G., BRAZIER, J., BULLINGER, M., KAASA, S., LEPLÈGE, A., PRIETO, L., SULLIVAN, M., THUNEDBORG, K. (1998). The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J. Clin. Epidemiol.*, **51:** 1167-1170.

WARE, J.E., SHERBOURNE, C.D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care*, **30**: 473-483.

WEATHERALL, D.J., CLEGG, J.B. (1981). The thalassaemia syndromes. 3th Ed. Oxford: Blacwell Scientific Publication.

WONKE, B., WRIGHT, S., HOFFBRAND, A.V. (1998). Combined therapy with deferiprone and desferioxamine. *Br. J. Haematol.,* **103:** 361-364.

EKLER

Ek - 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GONULLU OLUR FORMU
(PEDİATRİK HASTALAR İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacı : Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gözlemsel özellikteki bu çalışmada, kandaki fazla demiri bağlayan bir ilaç kullanan (demir şelasyon tedavisi gören) kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olan hastaların tedaviye uyumlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenerek, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmek amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 5 ay ve 1 hafta sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya senden başka 49 çocuk ve 50 büyük hasta daha katılacaktır.

Bu çalışmaya senin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmen ve anlaman gerekiyor. Sana öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Sana söylenen herşeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisin.

Annen/baban/yasal temsilcin sana bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için büyüklerin anlayabileceği sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığın bir şey olursa annene/babana/yasal temsilcine veya doktorun Prof. Dr. Selma ÜNAL'a istediğin kadar soru sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersen ve istersen bu formu imzalayabilirsin. Çalışmaya katılabilmen için annenin/babanın/yasal temsilcinin de kabul etmesi ve bu formu imzalaması istenecektir. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsin. İstemediğin zaman çalışmadan ayrılabilirsin. Sen istemezsen doktorun sana kızmayacak ve her zamanki gibi bakacaktır.

Eğer çalışma sırasında sana anlatıldığından farklı bir durum gelişirse sana ve annene/babana/yasal temsilcine hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinde doktoruna veya annene/babana/yasal temsilcine "ben bunları istemiyorum" diyebilirsin. Kimse seni zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Sende kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olduğu ve bu ilaçla (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) tedavi gördüğün için bu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmanın yararları nelerdir?

Hastalığın için bu ilacı (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) zaten kullanıyorsun. Bu çalışmaya katılman durumunda kansızlık hastalığı olan diğer çocukların tedavilerinde yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul edersen, sana farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, doktorun her zamanki gibi tedavini sürdürecektir. Daha önce de olduğu gibi, kontrol için doktora gittiğinde doktorun seni muayene edecek ve en fazla 10 ml (yaklaşık 2 çorba kaşığı kadar) kan vermeni isteyecektir. Alınan kanda daha önce yapılan testlerin aynısı yapılacaktır. Ayrıca, doktorun sana ve annene/babana/yasal temsilcine bazı sorular sorarak kullandığın ilacın etkileri ve tedavin ile ilgili bilgi almak isteyecektir. Anlamadığın bir şey olursa tekrar tekrar doktoruna ve annene/babana/yasal temsilcine sorabilirsin.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak senin ve annenin/babanın/yasal temsilcinin isteğine bağlıdır. Çalışmaya katılmak istemezsen sana hiç kimse kızmayacaktır. Ayrıca, kararını vermeden önce, bu araştırmaya katıldığın için sana para veya hediye verilmeyeceğini bilmen gerekir. Şimdi "evet" desen de, istediğin zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsin. Bunu yalnızca doktora veya annene/babana/yasal temsilcine söylemen yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Senin annen/baban/yasal temsilcin dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığını bilecek. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgilerin gizli tutulacak. Bu form sen ve annen/baban/yasal temsilcin tarafından işaretlendiğinde/imzaladığında, seninle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktoruna sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığını kendi özel doktoruna sen veya annen/baban/yasal temsilcin söyleyebilir.

Ne yapmak zorundayım?

Sana yapılacak herşeyi anladıysan şimdi senden bu araştırmaya katılmak istiyorsan aşağıya bir işaret koyman veya imza atman istenecektir. Bu sana açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. Bu işaret koyduğun veya imzladığın kağıdın birisi de sende kalacaktır.

Canını sıkan veya merak ettiğin bir şey olursa mesai saatleri içinde 03243374300/1149 numaralı telefondan veya günün 24 saatinde ulaşabileceğin 05324936950 numaralı telefondan Prof. Dr. Selma ÜNAL'ı sen ya da annen/baban/yasal temsilcin arayabilir ve istediklerini sorabilirsin.

Olur verme beyanı

Toplam 3 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları annem/babam/yasal temsilcim bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Prof. Dr. Selma ÜNAL adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve işaretlediğim/imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Çocuğun
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Annenin/babanın/yasal temsilcinin
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılacak ise;
"Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında alınan kanın

Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
Hiç bir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının
Adı Soyadı : Prof. Dr. Selma ÜNAL
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1149; 05324936950

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin
Adı Soyadı : Prof. Dr. Selma ÜNAL
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1149; 05324936950

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun
Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Aarştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Telefon numarası : 03243374300/1195

Ek - 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(PEDİATRİK HASTALARIN YASAL TEMSİLCİSİ İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacı : Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gözlemsel özellikteki bu çalışmada, kandaki fazla demiri bağlayan bir ilaç kullanan (demir şelasyon tedavisi gören) kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olan hastaların tedaviye uyumlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenerek, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmek amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 5 ay ve 1 hafta sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya çocuğunuzdan başka 49 çocuk ve 50 erişkin hasta daha katılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun da katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Çocuğunuza öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen herşeyi anladıktan sonra çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmayacağına karar vermelisiniz.

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasına "evet" derseniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılabilmesi için çocuğunuzun da kabul etmesi ve ona yönelik olarak hazırlanmış formu işaretlemesi/imzalaması istenecektir. Çocuğunuzun çalışmaya katılmasını ya da katılmamasını seçebilirsiniz. Siz ve/veya çocuğunuz istemediğiniz zaman çocuğunuz çalışmadan ayrılabilir.

Eğer çalışma sırasında size ve çocuğunuza anlatıldığından farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde çocuğunuzun doktoruna çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi veya çocuğunuzu zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden çocuğum seçildi?

Çocuğunuzda kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olduğu ve bu ilaçla (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) tedavi gördüğü için bu çalışmaya katılması istenmektedir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının yararları nelerdir?

Çocuğunuz hastalığı için bu ilacı (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) zaten kullanıyor. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması durumunda kansızlık hastalığı olan diğer çocukların tedavilerinde yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada çocuğuma ne olacak?

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kabul ederseniz, çocuğunuza farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, çocuğunuzun doktoru her zamanki gibi tedavisini sürdürecektir. Daha önce de olduğu gibi, kontrol için çocuğunuzu doktora götürdüğünüzde doktor çocuğunuzu muayene edecek ve en fazla 10 ml (yaklaşık 2 çorba kaşığı kadar) kan vermesini isteyecektir. Alınan kanda daha önce yapılan testlerin aynısı yapılacaktır. Ayrıca, doktorunuzun size ve çocuğunuza bazı sorular sorarak çocuğunuzun kullandığı ilacın etkileri ve tedavisi ile ilgili bilgi almak isteyecektir. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar çocuğunuzun doktoruna sorabilirsiniz.

Çocuğum bu çalışmaya katılmak zorunda mı?

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılıp katılmaması size ve/veya çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, çocuğunuzun bu araştırmaya katıldığı için size veya çocuğunuza para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman siz ve/veya çocuğunuz "istemiyorum" diyerek çocuğunuzu bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca çocuğunuzun doktoruna söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya çocuğumun katıldığını başkaları da bilecek mi?

Siz ve çocuğunuz dışında yalnızca tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) çocuğunuzun bu çalışmaya katıldığını bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile çocuğunuzun bütün bilgilerin gizli tutulacaktır. Bu formu imzaladığınızda, çocuğunuzla ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktora sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya çocuğunuzun katıldığını çocuğunuzun özel doktoruna söyleyebilirsiniz.

Çocuğum ne yapmak zorunda?

Çocuğunuza yapılacak herşeyi anladıysanız şimdi sizden çocuğunuzun bu araştırmaya katılmayı istiyorsanız aşağıya imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çocuğunuzun bu çalışmaya özgürce katıldığını gösterecektir. İmzladığınız bu kağıdın birisi de sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 03243374300/1149 numaralı telefondan veya günün 24 saatinde ulaşabileceğiniz 05324936950 numaralı telefondan Prof. Dr. Selma ÜNAL'ı siz veya çocuğunuz arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 3 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Prof. Dr. Selma ÜNAL adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada çocuğuma ne olacağını, benim ve/veya çocuğumun istediği zaman, gerekçeli veya gerekçesiz olarak çocuğumun araştırmadan ayrılabileceğini, çocuğumun kimlik bilgilerinin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çocuğumun gönüllü olarak katıldığını kabul ediyorum.

Annenin/babanın/yasal temsilcinin
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılacak ise;
"Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında alınan kanın
Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
Hiç bir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının
Adı Soyadı : Prof. Dr. Selma ÜNAL
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1149; 05324936950

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin
Adı Soyadı : Prof. Dr. Selma ÜNAL
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1149; 05324936950

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun
Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Aarştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Telefon numarası : 03243374300/1195

Ek - 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(ERİŞKİN HASTALAR İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacı : Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gözlemsel özellikteki bu çalışmada, kandaki fazla demiri bağlayan bir ilaç kullanan (demir şelasyon tedavisi gören) kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olan hastaların tedaviye uyumlarını ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenerek, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilmek amacıyla bir araştırma yapacağız. Bu araştırma toplam 5 ay ve 1 hafta sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka 50 pediatrik ve 49 erişkin hasta daha katılacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Size öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen herşeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağınıza karar vermelisiniz.

Doktorunuz Prof. Dr. E. Naci TİFTİK, size bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için anlayamayacağınız sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığınız bir şey olursa doktorunuza istediğiniz kadar soru sorabilirsin.

Çalışmaya katılmaya "evet" derseniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsiniz. İstemediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Eğer çalışma sırasında size anlatıldığından farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde doktorunuza çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Sizde kansızlık hastalığı (beta talasemi majör/orak hücreli anemi) olduğu ve bu ilaçla (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) tedavi gördüğünüz için bu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın yararları nelerdir?

Hastalığınız için bu ilacı (desferoksamin/deferasiroks/deferipron) zaten kullanıyorsunuz. Bu çalışmaya katılmanız durumunda kansızlık hastalığı olan diğer hastaların tedavilerinde yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, size farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, doktorunuz her zamanki gibi tedavinizi sürdürecektir. Daha önce de olduğu gibi, kontrol için doktora gittiğinizde doktorun sizi muayene edecek ve en fazla 10 ml (yaklaşık 2 çorba kaşığı kadar) kan vermenizi isteyecektir. Alınan kanda daha önce yapılan testlerin aynısı yapılacaktır. Ayrıca, doktorunuz size bazı sorular sorarak kullandığınız ilacın etkileri ve tedavin ile ilgili bilgi almak isteyecektir. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak isteğinize bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmaya katıldığınız için size para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca doktorunuza söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Sizin dışınızda yalnızca tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığınızı bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu form sizin tarafınızdan imzaladığında sizinle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktorunuza sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığınızı kendi özel doktorunuza söyleyebilirsiniz.

Ne yapmak zorundayım?

Size yapılacak herşeyi anladıysanız, şimdi sizden bu araştırmaya katılmak istediğinize ilişkin imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığınızı gösterecektir. Bu immzaladığınız kağıdın birisi de sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 03243374300/1153 numaralı telefondan veya günün 24 saatinde ulaşabileceğiniz 05426266566 numaralı telefondan Prof. Dr. E. Naci TİFTİK'i arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 3 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları bana okudu. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama Prof. Dr. E. Naci TİFTİK adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Gönüllünün
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılacak ise;
"Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında alınan kanın
Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
Hiç bir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının
Adı Soyadı : Prof. Dr. E. Naci TİFTİK
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1153; 05426266566

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin
Adı Soyadı : Prof. Dr. E. Naci TİFTİK
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : 03243374300/1153; 05426266566

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun
Adı : Mersin Üniversitesi Klinik Aarştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Telefon numarası : 03243374300/1195

Ek - 4

OLGU RAPOR FORMU

Çalışmanın Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Katılımcının Adı : .....

Katılımcının Soyadı : .....

Katılımcının Doğum Tarihi : ..... / ..... / .....

Tanı : Beta talasemi major Orak hücreli anemi

Demografik Veri Toplama Formu eksiksiz olarak dolduruldu mu? : Evet Hayır
Yanıtınız hayır ise eksiklikleri nedenlerini belirtiniz.
.....
.....
.....

Kısa Form-36 eksiksiz olarak doldurudu mu? : Evet Hayır
Yanıtınız hayır ise eksiklikleri nedenlerini belirtiniz.
.....
.....
.....

Çocuk Sağlığı Anketi eksiksiz olarak doldurudu mu? : Evet Hayır
Yanıtınız hayır ise eksiklikleri nedenlerini belirtiniz.
.....
.....
.....

Demir Şelasyon Tedavisinden Memnuniyet Anketi eksiksiz olarak doldurudu mu? : Evet Hayır
Yanıtınız hayır ise eksiklikleri nedenlerini belirtiniz.
.....
.....
.....

Muayene yöntemlerini ve sonuçlarını belirtiniz.
.....
.....
.....
.....

Girişimsel incelemeleri ve sonuçlarını belirtiniz.
.....
.....
.....
.....

Radyolojik incelemeleri ve sonuçlarını belirtiniz.

.....
.....
.....
.....

Histolojik ve/veya patolojik incelemeleri ve sonuçlarını belirtiniz.

.....
.....
.....
.....

Hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri ve sonuçlarını ölçülen değerler ile birlikte "normal" ya da "normal değil" olarak belirtiniz.

.....
.....
.....
.....

Ferritin : .....
Hemoglobin : .....
Hematokrit : .....
PLT : .....
MPV : .....
PCT : .....
PDW : .....
RBC : .....
MCV : .....
RET : .....
MCH : .....
MCHC : .....
RDW : .....
EOS : .....
%EOS : .....
BASO : .....
%BASO : .....
NEU : .....
%NEU : .....
LYM : .....
%LYM : .....
MONO : .....
%MONO : .....
Kreatinin : .....
Toplam bilirubin : .....
Direkt bilirubin : .....
ALT : .....
AST : .....
ALP : .....
Kreatinin kinaz : .....
LDH : .....
CRP : .....

Tedavide kullanılan ilaçlar ile ilgili olarak aşağıda belirtilen bilgileri veriniz.

Müstahzar adı	: Desferal®
Etken madde adı	: Desferoksamin
Etken madde miktarı	: 500 mg
Farmasötik şekil	: Flakon
Bir kezde kullanılan doz	: .....
Günde kaç kez kullanıldığı	: .....
Toplam günlük doz	: .....
Kullanıldığı süre	: .....

Müstahzar adı	: Exjade®
Etken madde adı	: Deferasiroks
Etken madde miktarı	: 500 mg
Farmasötik şekil	: Suda dağılabilen tablet
Bir kezde kullanılan doz	: .....
Günde kaç kez kullanıldığı	: .....
Toplam günlük doz	: .....
Kullanıldığı süre	: .....

Müstahzar adı	: Ferriprox®
Etken madde adı	: Deferipon
Etken madde miktarı	: 500 mg
Farmasötik şekil	: Film kaplı tablet
Bir kezde kullanılan doz	: .....
Günde kaç kez kullanıldığı	: .....
Toplam günlük doz	: .....
Kullanıldığı süre	: .....

Tedavide kullanılan diğer tedavileri belirtiniz.

.....
.....
.....
.....

Ek - 5

PEDİATRİK HASTALAR İÇİN DEMOGRAFİK VERİ TOPLAMA FORMU

Çalışmanın Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Katılımcının Adı :

Katılımcının Soyadı :

Tanı : Beta talasemi majör Orak hücreli anemi

Katılımcının Doğum Tarihi : ..... / ..... / .....

Katılımcının Cinsiyeti :

Katılımcının Boyu :

Katılımcının Kilosu :

Katılımcının Eğitim Durumu :

Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Katılımcının İletişim Adresi :

Katılımcının İletişim Telefonu :

Annenin Adı, Soyadı ve Yaşı :

Annenin Eğitim Durumu :

Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Babanın Adı, Soyadı ve Yaşı :

Babanın Eğitim Durumu :

Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Gönüllünün Anne/Babası Yoksa Yasal Temsilcisinin Adı, Soyadı ve Yaşı :

Yasal Temsilcinin Eğitim Durumu :

Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Katılımcının talasemi veya orak hücreli anemi dışında herhangi bir hastalığı var mı? Varsa belirtiniz.

Katılımcı şu anda talasemi veya orak hücreli anemi için kullanılanlar dışında herhangi bir ilaç kullanıyor mu? Varsa belirtiniz.

Katılımcının aldığı demir şelasyon tedavisindeki ilaçları belirtiniz.

Demir şelasyon tedavisindeki ilaçların neden seçildiğini belirtiniz.

Ek - 6

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN DEMOGRAFİK VERİ TOPLAMA FORMU

Çalışmanın Adı : Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması

Katılımcının Adı :

Katılımcının Soyadı :

Tanı : Beta talasemi majör Orak hücreli anemi

Katılımcının Doğum Tarihi : ..... / ..... / .....

Katılımcının Cinsiyeti :

Katılımcının Boyu :

Katılımcının Kilosu :

Katılımcının Eğitim Durumu :

Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Katılımcının İletişim Adresi :

Katılımcının İletişim Telefonu :

Katılımcının beta talasemi majör veya orak hücreli anemi dışında herhangi bir hastalığı var mı? Varsa belirtiniz.

Katılımcı şu anda beta talasemi majör veya orak hücreli anemi için kullanılanlar dışında herhangi bir ilaç kullanıyor mu? Varsa belirtiniz.

Katılımcının aldığı demir şelasyon tedavisindeki ilaçları belirtiniz.

Demir şelasyon tedavisindeki ilaçların neden seçildiğini belirtiniz.

Ek - 7

ÇOCUK SAĞLIĞI ANKETİ (ANNE/BABA RAPORU) (CHQ-PF50)

Sayın katılımcı,

Bu anket formu "Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında Desferal®, Exjade® veya Ferriprox® adlı ilaçlar ile demir şelasyon tedavisi gören talasemi ve orak hücreli anemi hastalarının tedaviye uyunçları ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Elde edilen veriler doğrultusunda, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilinecektir.

Çocuğunuzun araştırmaya katılması gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda siz veya çocuğunuzun istemesi durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Bu ankette size çocuğunuzun sağlığı ve genel durumu hakkında sorular sorulmaktadır. Vereceğiniz yanıtlardan kimseye söz edilmeyecektir. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu ankete katılmanız çocuğunuzun bakımını etkilemeyecektir.

Anket formunda 16 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt vermeniz en çok 20 dakikanızı alacaktır.

Soruları lütfen uygun kutuları işaretleyerek yanıtlayınız. Bazı sorular benzer gözükebilir, ancak her biri birbirinden farklıdır. Bazı soruların siz ve/veya çocuğunuz ile ilgisi olmayabilir, ancak bizim için bunu bilmek de önemlidir. Lütfen her soruya yanıt vermeye çalışınız.

Burada doğru ya da yanlış yanıt yoktur. Bir sorunun yanıtından emin değilseniz, lütfen en yakın yanıtı veriniz ve sayfanın kenarına açıklama yapınız. Belirtmiş olduğunuz tüm açıklamalar okunacaktır. Bu nedenle dilediğiniz kadar açıklama yapabilirsiniz.

Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Sorumlu Araştırmacı

1. BÖLÜM: ÇOCUĞUNUZUN GENEL SAĞLIĞI

1.1 Genel olarak çocuğunuzun sağlığını nasıl değerlendiriyorsunuz?

☐	☐	☐	☐	☐
Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü

2. BÖLÜM: ÇOCUĞUNUZUN BEDENSEL ETKİNLİKLERİ

2.1 Geçen 4 hafta içinde çocuğunuz sağlık sorunları nedeniyle aşağıdaki işleri yapmakta kısıtlandı mı?

		Evet çok	Evet biraz	Çok az	Hayır hiç
a.	Futbol oynamak veya koşmak gibi çok enerji gerektiren işlerde	☐	☐	☐	☐
b.	Bisiklete binmek gibi biraz enerji gerektiren işlerde	☐	☐	☐	☐
c.	Mahallede, oyun alanında veya okulda dolaşma yeteneği	☐	☐	☐	☐
d.	Bir sokak boyu yürürken veya bir kat merdiven çıkarken	☐	☐	☐	☐
e.	Eğilirken, kalkarken veya çömelirken	☐	☐	☐	☐
f.	Kendi işini görürken yani yemek yerken giyinirken yıkanırken veya tuvalete giderken	☐	☐	☐	☐

3. BÖLÜM: ÇOCUĞUNUZUN GÜNLÜK ETKİNLİKLERİ

3.1 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuzun okul ödevleri veya arkadaşları ile yaptığı ortak etkinlikleri davranışlarının yarattığı duygusal güçlükler ve sorunlardan dolayı kısıtlandı mı?

		Evet çok	Evet biraz	Çok az	Hayır hiç
a.	Okuldaki uğraşların veya arkadaşları ile yapabildiği işlerin çeşidinde kısıtlılık	☐	☐	☐	☐
b.	Okuldaki uğraşlara veya arkadaşları ile yapabildiği işlere ayırdığı sürede kısıtlılık	☐	☐	☐	☐
c.	Okuldaki uğraşları veya arkadaşları ile yapabildiği işleri uygulamada kısıtlılık	☐	☐	☐	☐

3.2 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuzun okul ödevleri veya arkadaşları ile yaptığı ortak faaliyetler aşağıdaki durumlarda bedensel sağlığına bağlı olarak kısıtlandı mı?

		Evet çok	Evet biraz	Çok az	Hayır hiç
a.	Okuldaki uğraşların veya arkadaşları ile yapabildiği işlerin çeşidinde kısıtlılık	☐	☐	☐	☐
b.	Okuldaki uğraşlara veya arkadaşları ile yapabildiği işlere ayırdığı sürede kısıtlılık	☐	☐	☐	☐

4. BÖLÜM: AĞRI

4.1 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuzun ne kadar bedensel ağrısı veya rahatsızlığı oldu?

☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli

4.2 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuzun ne sıklıkta bedensel ağrısı veya rahatsızlığı oldu?

☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hiç	Bir veya iki kez	Birkaç kez	Oldukça sık	Çok sık	Her gün

5. BÖLÜM: DAVRANIŞ

5.1 Geçen 4 hafta süresince aşağıdaki durumlar ne sıklıkta çocuğunuzda ortaya çıktı?

		Çok sık	Oldukça sık	Bazen	Hemen hiç	Hiç
a.	Çok fazla münakaşa etti	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
b.	Dikkatini toplama veya dikkatini vermede zorluk çekti	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
c.	Yalan söyledi veya aldattı					
d.	Ev içinde veya dışında bir şeyler çaldı	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
e.	Öfke veya kızgınlık nöbetleri geçirdi	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏

5.2 Kendi yaşıtları ile karşılaştırdığınızda çocuğunuzun davranışları genel olarak

⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü

6. BÖLÜM: DUYGUSAL DURUMU

6.1 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuz kaç kez

		Her zaman	Sıklıkla	Arada	Nadiren	Hiçbir zaman
a.	Ağlamak istedi	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
b.	Kendini yalnız hissetti	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
c.	Sinirli davrandı	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
d.	Sıkıntılı ve kırgın davrandı	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
e.	Neşeli davrandı	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏

7. BÖLÜM: ÖZ SAYGI

7.1 Geçen 4 hafta süresince aşağıdaki alanlarda çocuğunuzun ne kadar tatmin olduğunu düşünüyorsunuz?

		Çok memnun	Kısmen memnun	Ne memnun ne değil	Kısmen tatminsiz	Çok tatminsiz
a.	Okul becerilerinden	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
b.	Atletik becerilerinden	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
c.	Arkadaşlarıyla ilişkilerinden	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
d.	Fiziksel görünümünden	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
e.	Aile ilişkilerinden	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
f.	Genel olarak yaşamından	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏

8. BÖLÜM: ÇOCUĞUNUZUN SAĞLIĞI

8.1 Aşağıdaki ifadelerden her biri çocuğunuz için ne oranda doğrudur ya da yanlıştır?

		Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a.	Çocuğum tanıdığım diğer çocuklardan daha az sağlıklı görünüyor.	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
b.	Çocuğum hiç ciddi bir hastalık geçirmedi.	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
c.	Etrafta dolanan salgın bir hastalık varsa çocuğum genellikle onu kapar.	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
d.	Çocuğumun çok sağlıklı Bir yaşamı olacağına inanıyorum.	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏
e.	Benim çocuğumun sağlığı için duyduğum kaygılar diğer insanların duyduklarından daha fazla.	⊏	⊏	⊏	⊏	⊏

8.2 Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda çocuğunuzun sağlığını nasıl değerlendiriyorsunuz?

☐	☐	☐	☐	☐
Çok daha iyi	Biraz daha iyi	Aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü

9. BÖLÜM: SİZ VE AİLENİZ

9.1 Geçen 4 hafta süresince aşağıdakilerden her biri sizde ne kadar üzüntü ve kaygıya neden oldu?

		Hiç	Çok az	Biraz	Epeyce	Çok
a.	Çocuğunuzun bedensel sağlığı	☐	☐	☐	☐	☐
b.	Çocuğunuzun ruhsal durum ve davranışı	☐	☐	☐	☐	☐
c.	Çocuğunuzun dikkati ve öğrenme yeteneği	☐	☐	☐	☐	☐

9.2 Geçen 4 hafta süresince aşağıdaki nedenlerden dolayı kendi gereksinimleriniz için ayırdığınız zaman kısıtlandı mı?

		Evet çok	Evet biraz	Çok az	Hayır hiç
a.	Çocuğunuzun bedensel sağlığı	☐	☐	☐	☐
b.	Çocuğunuzun ruhsal durum ve davranışı	☐	☐	☐	☐
c.	Çocuğunuzun dikkati ve öğrenme yeteneği	☐	☐	☐	☐

9.3 Geçen 4 hafta süresince çocuğunuzun sağlığı ve davranışları ne sıklıkta ;

		Çok sık	Oldukça sık	Bazen	Hemen hiç	Hiç
a.	Ailece yapabileceğiniz işlerin çeşidini kısıtladı.	☐	☐	☐	☐	☐
b.	Ailece yapılan bazı günlük etkinlikleri kısıtladı (birlikte yemek yeme, TV izleme)	☐	☐	☐	☐	☐
c.	Ailece kalkıp bir anda bir yere gitme yeteneğinizi kısıtladı.	☐	☐	☐	☐	☐
d.	Aile içi gerginlik ve düşünce ayrılığına yol açtı.	☐	☐	☐	☐	☐
e.	Aile içinde anlaşmazlık ve tartışma kaynağı oldu.	☐	☐	☐	☐	☐
f.	Son anda planlarınızı değiştirmenize ya da iptal etmenize neden oldu.	☐	☐	☐	☐	☐

9.4 Genellikle ailenizin birbiri ile geçinme yeteneğini nasıl değerlendirirsiniz?

☐	☐	☐	☐	☐
Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü

Ek - 8

YAŞAM KALİTESİ ANKETİ KISA FORM-36 (KF-36, SF-36)

Sayın katılımcı,

Bu anket formu "Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında Desferal®, Exjade® veya Ferriprox® adlı ilaçlar ile demir şelasyon tedavisi gören talasemi ve orak hücreli anemi hastalarının tedaviye uyunçları ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Elde edilen veriler doğrultusunda, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilinecektir.

Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Bu ankette size sağlığınız ve genel durumunuz hakkında sorular sorulmaktadır. Vereceğiniz yanıtlardan kimseye söz edilmeyecektir. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu ankete katılmanız sizin bakımınızı etkilemeyecektir.

Anket formunda 36 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt vermeniz en çok 20 dakikanızı alacaktır.

Soruları lütfen uygun seçenekleri yuvarlak içine alarak yanıtlayınız. Bazı sorular benzer gözükebilir, ancak her biri birbirinden farklıdır. Bazı soruları sizinle ilgili olmayabilir, ancak bizim için bunu bilmek de önemlidir. Lütfen her soruya yanıt vermeye çalışınız.

Burada doğru ya da yanlış yanıt yoktur. Bir sorunun yanıtından emin değilseniz, lütfen en yakın yanıtı veriniz ve sayfanın kenarına açıklama yapınız. Belirtmiş olduğunuz tüm açıklamalar okunacaktır. Bu nedenle dilediğiniz kadar açıklama yapabilirsiniz.

Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Sorumlu Araştırmacı

1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

1) Mükemmel 2) Çok iyi 3) İyi 4) Fena değil 5) Çok kötü

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, **şimdi** sağlığınızı şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

1) Bir yıl önceye göre çok daha iyi

2) Bir yıl önceye göre daha iyi

3) Hemen hemen aynı

4) Bir yıl önceye göre daha kötü

5) Bir yıl önceye göre çok daha kötü

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı etkinliklerdir. **Şu sıralarda sağlığınız** sizi bu etkinlikler bakımından kısıtlıyor mu?

ETKİNLİKLER	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a) **Kuvvet gerektiren etkinlikler** (örneğin, ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak)	1	2	3
b) **Orta güçlükte etkinlikler** (örneğin bir masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak)	1	2	3
c) Çarşı-pazar torbalarını taşımak	1	2	3
d) **Birkaç kat** çıkmak	1	2	3
e) **Bir** kat merdiven çıkmak	1	2	3
f) Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak	1	2	3
g) **Bir kilometreden fazla** yürümek	1	2	3
h) **Birkaç yüz metre** yürümek	1	2	3
i) **Yüz metre** yürümek	1	2	3
j) Yıkanmak ya da giyinmek	1	2	3

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük **etkinliklerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle** aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	EVET	HAYIR
a) İş ya da iş dışı uğraşlarınıza **verdiğiniz zamanı** kısmak zorunda kalmak	1	2
b) Yapmak istediğinizden **daha azını** yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi)	1	2
c) Yaptığınız iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2
d) İş ya da diğer uğraşları yapmakta zorlanmak	1	2

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük etkinliklerinizde duygusal sorunlarınız nedeniyle (üzüntü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	EVET	HAYIR
a) İş ya da diğer uğraşlarınızda **verdiğiniz zamanı** kısmak	1	2
b) Yapmak istediğinizden **daha azını** yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi)	1	2
c) İş ya da diğer uğraşları her zamanki gibi dikkatlice yapamamak	1	2

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal etkinliklere ne ölçüde engel oldu?

1) Hiç 2) Biraz 3) Orta derecede 4) Epeyce 5) Çok fazla

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, ne kadar **bedensel ağrılarınız** oldu?

1) Hiç 2) Çok hafif 3) Hafif

4) Orta hafiflikte 5) Aşırı derecede 6) Çok aşırı derecede

8. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, ağrı normal işinize (ev dışında veya ev işi) ne kadar engel oldu?

1) Hiç 2) Biraz 3) Orta derecede 4) Epeyce 5) Çok fazla

9. Aşağıdaki sorular **geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde** kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan yanıtı veriniz. **Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içindeki sürenin ne kadarında:**

	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok seyrek	Hiçbir zaman
a) Kendinizi hayat dolu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
b) Çok sinirli oldunuz ?	1	2	3	4	5	6
c) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu ?	1	2	3	4	5	6
d) Sakin ve huzurlu hissettiniz ?	1	2	3	4	5	6
e) Çok enerjiniz oldu ?	1	2	3	4	5	6
f) Mutsuz ve kederli oldunuz ?	1	2	3	4	5	6
g) Kendinizi bitkin hissettiniz ?	1	2	3	4	5	6
h) Mutlu ve sevinçli oldunuz ?	1	2	3	4	5	6
i) Yorgun hissettiniz ?	1	2	3	4	5	6

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal sorunlarınız, sosyal etkinliklerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu ?

1) Her zaman 2) Çoğu zaman 3) Bazen 4) Çok seyrek 5) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar **DOĞRU** ya da **YANLIŞ** ?

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kez yanlış	Kesinlikle yanlış
a) Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum.	1	2	3	4	5
b) Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım.	1	2	3	4	5
c) Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum.	1	2	3	4	5
d) Sağlığım mükemmeldir.	1	2	3	4	5

Ek - 9

PEDİATRİK HASTALAR İÇİN
DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNDEN MEMNUNİYET ANKETİ

Sayın katılımcı,

Bu anket formu "Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında Desferal®, Exjade® veya Ferriprox® adlı ilaçlar ile demir şelasyon tedavisi gören talasemi ve orak hücreli anemi hastalarının tedaviye uyunçları ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Elde edilen veriler doğrultusunda, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilinecektir.

Çocuğunuzun araştırmaya katılması gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda siz veya çocuğunuzun istemesi durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Bu ankette size çocuğunuzun sağlığı ve genel durumu hakkında sorular sorulmaktadır. Vereceğiniz yanıtlardan kimseye söz edilmeyecektir. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu ankete katılmanız çocuğunuzun bakımını etkilemeyecektir.

Anket formunda 52 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt vermeniz en çok 1 saatinizi alacaktır.

Soruları lütfen uygun kutuları işaretleyerek yanıtlayınız. Bazı sorular benzer gözükebilir, ancak her biri birbirinden farklıdır. Bazı soruların siz ve/veya çocuğunuz ile ilgisi olmayabilir, ancak bizim için bunu bilmek de önemlidir. Lütfen her soruya yanıt vermeye çalışınız.

Burada doğru ya da yanlış yanıt yoktur. Bir sorunun yanıtından emin değilseniz, lütfen en yakın yanıtı veriniz ve sayfanın kenarına açıklama yapınız. Belirtmiş olduğunuz tüm açıklamalar okunacaktır. Bu nedenle dilediğiniz kadar açıklama yapabilirsiniz.

Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Sorumlu Araştırmacı

ALGILANAN ETKİNLİK

1. Şelasyon tedavisinin çocuğunuzun yaşam süresinin uzun olmasına katkıda bulunduğunu ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   ☐ Her zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Nadiren ☐ Hiç

2. Şelasyon tedavisinin demir yükünü ortadan kaldırdığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   ☐ Her zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Nadiren ☐ Hiç

3. Şelasyon tedavisinin demir yükünü kötüye gitmekten alıkoyduğunu ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   ☐ Her zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Nadiren ☐ Hiç

4. Şelasyon tedavisinin işe yaradığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   ☐ Her zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Nadiren ☐ Hiç

5. Çocuğunuzun şelasyon tedavisi almasına değdiğini ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   ☐ Her zaman ☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Nadiren ☐ Hiç

6. Genel olarak, çocuğunuzun şelasyon tedavisi ne kadar yararlı oldu?
   ☐ Çok ☐ Epeyce ☐ Biraz ☐ Çok az ☐ Hiç

KABULLENME-ONAMA

1. Şelasyon tedavisi çouğunuz için ne kadar uygun ya da değil?
   ☐ Çok uygun ☐ Kısmen ☐ uygun ☐ Biraz uygun ☐ Ne uygun ne değil ☐ Hiç uygun değil

2. Çocuğunuzun şelasyon tedavisi beklediğiniz kadar güç mü?
   ☐ Çok ☐ Epeyce ☐ Biraz ☐ Çok az ☐ Hiç

3. Çocuğunuzun şelasyon tedavisi alması ne kadar kolay ya da güç?
   ☐ Çok kolay ☐ Kısmen kolay ☐ Ne kolay ne değil ☐ Kısmen zor ☐ Çok zor

4. Çocuğunuza uygulanan şelasyon tedavisinin yararları beklentinizi ne kadar karşıladı?
   ☐ Çok ☐ Epeyce ☐ Biraz ☐ Çok az ☐ Hiç

5. Çocuğunuzun şelasyon tedavisinin formları (oral tablet/kapsül ya da pompa) sizi ne kadar memnun ya da hoşnutsuz etti?
   ☐ Çok memnun ☐ Kısmen memnun ☐ Ne memnun ne değil ☐ Kısmen hoşnutsuz ☐ Çok hoşnutsuz

6. Çocuğunuzun şelasyon tedavisinin maliyeti sizin maddi durumunuzu ne kadar etkiledi?
   ☐ Çok ☐ Epeyce ☐ Biraz ☐ Çok az ☐ Hiç

7. Çocuğunuzun şelasyon tedavisi ile ilgili olarak geri ödeme kurumunuz masraflarınızı karşılayabildi mi?

□ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

8. Çocuğunuzun şelasyon tedavisi ile ilgili olarak tedavinizden sorumlu olan hekime ulaşma güçlüğünüz sizi ne kadar etkiledi?

□ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

TEDAVİNİN YÜKÜ

1. Çocuğunuzun şelasyon tedavi rejimininin akşam ya da gece etkinliklerinizi kısıtladığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

2. Çocuğunuzun şelasyon tedavi rejimininin gündüz etkinliklerinizi kısıtladığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

3. Çocuğunuzun şelasyon tedavi rejimininin gece iyi bir uyku uyumanızı engellediğini ne sıklıkta düşünüyorsunuz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

4. Çocuğunuzun şelasyon tedavi rejimininin sizi diğerlerine bağımlı yaptığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

5. Genel olarak, çocuğunuzun şelasyon tedavi rejimininin zamanınızı alması sizi ne kadar rahatsız etti?

□ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

YAN/TERS ETKİLER

1. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan/ters etkileri lütfen belirtiniz.

Kulaklarda çınlama veya gürültü hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İştme kaybı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Bulanık görme

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Görme kaybı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İştahta azalma veya artma (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Bulantı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kusma

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Karın ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İshal

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kabızlık

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Şişkinlik

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Hazımsızlık

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İdrar miktarında azalma veya artma (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Deride ve/veya gözlerde sarılık artışı (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Solunum sorunları (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Boğaz ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Baş ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Baş dönmesi ve bayılma hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Deri döküntüsü

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Eklem ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kas ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kas kasılması

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Ateş

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kol ve/veya bacaklarda şişme (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İdrarın siyah-kırmızı-kahverengi bir renk alması (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kaygı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Uyku bozukluğu

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Saç dökülmesi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Diğer (lütfen belirtiniz): …

2. Yan etkilerin şelasyon tedavinizden kaynaklandığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

3. Şelasyon tedavisinin yan etkileri çocuğunuzu ne sıklıkta üzgün hissettirdi?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

4. Şelasyon tedavisinin yan etkileri sizi ne sıklıkta üzgün hissettirdi?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

5. Şelasyon tedavisinin çocuğunuzu vücudunun ya da derisinin görünümünü olumsuz etkilediğini ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Ek - 10

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNDEN MEMNUNİYET ANKETİ

Sayın katılımcı,

Bu anket formu "Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarında demir şelatörlerinin tedaviye uyunç açısından karşılaştırılması" adlı araştırma kapsamında Desferal®, Exjade® veya Ferriprox® adlı ilaçlar ile demir şelasyon tedavisi gören talasemi ve orak hücreli anemi hastalarının tedaviye uyunçları ve yaşam kalitelerini etkileyebilecek parametrelerin belirlenmesi hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Elde edilen veriler doğrultusunda, bu hastaların tedavi ve destek sürecine katkıda bulunabilinecektir.

Sizin araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Bu ankette sizin sağlığınız ve genel durumunuz hakkında sorular sorulmaktadır. Vereceğiniz yanıtlardan kimseye söz edilmeyecektir. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bu ankete katılmanız sizin bakımınızı etkilemeyecektir.

Anket formunda 51 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt vermeniz en çok 1 saatinizi alacaktır.

Soruları lütfen uygun kutuları işaretleyerek yanıtlayınız. Bazı sorular benzer gözükebilir, ancak her biri birbirinden farklıdır. Bazı soruların siz ve/veya çocuğunuz ile ilgisi olmayabilir, ancak bizim için bunu bilmek de önemlidir. Lütfen her soruya yanıt vermeye çalışınız.

Burada doğru ya da yanlış yanıt yoktur. Bir sorunun yanıtından emin değilseniz, lütfen en yakın yanıtı veriniz ve sayfanın kenarına açıklama yapınız. Belirtmiş olduğunuz tüm açıklamalar okunacaktır. Bu nedenle dilediğiniz kadar açıklama yapabilirsiniz.

Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. E. Naci TİFTİK

Sorumlu Araştırmacı

ALGILANAN ETKİNLİK

1. Şelasyon tedavinizin yaşam sürenizin uzun olmasına katkıda bulunduğunu ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   □ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

2. Şelasyon tedavinizin demir yükünü ortadan kaldırdığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   □ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

3. Şelasyon tedavinizin demir yükünü kötüye gitmekten alıkoyduğunu ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   □ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

4. Şelasyon tedavinizin işe yaradığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   □ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

5. Şelasyon tedavisi almanıza değdiğini ne sıklıkta düşünüyorsunuz?
   □ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

6. Genel olarak, şelasyon tedaviniz ne kadar yararlı oldu?
   □ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

KABULLENME-ONAMA

1. Şelasyon tedaviniz sizin için ne kadar uygun ya da değil?
   □ Çok uygun □ Kısmen uygun □ Biraz uygun □ Ne uygun ne değil □ Hiç uygun değil

2. Şelasyon tedaviniz beklediğiniz kadar güç mü?
   □ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

3. Şelasyon tedavisi almak ne kadar kolay ya da güç?
   □ Çok kolay □ Kısmen kolay □ Ne kolay ne değil □ Kısmen zor □ Çok zor

4. Şelasyon tedavinizin yararları beklentinizi ne kadar karşıladı?
   □ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

5. Şelasyon tedavinizin formları (oral tablet/kapsül ya da pompa) sizi ne kadar memnun ya da hoşnutsuz etti?
   □ Çok memnun □ Kısmen memnun □ Ne memnun ne değil □ Kısmen hoşnutsuz □ Çok hoşnutsuz

6. Şelasyon tedavinizin maliyeti sizin maddi durumunuzu ne kadar etkiledi?
   □ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

7. Şelasyon tedaviniz ile ilgili olarak geri ödeme kurumunuz masraflarınızı karşılayabildi mi?
   □ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

8. Şelasyon tedaviniz ile ilgili olarak tedavinizden sorumlu olan hekime ulaşma güçlüğünüz sizi ne kadar etkiledi?

□ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

TEDAVİNİN YÜKÜ

1. Şelasyon tedavi rejiminizin akşam ya da gece etkinliklerinizi kısıtladığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

2. Şelasyon tedavi rejiminizin gündüz etkinliklerinizi kısıtladığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

3. Şelasyon tedavi rejiminizin gece iyi bir uyku uyumanızı engellediğini ne sıklıkta düşünüyorsunuz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

4. Şelasyon tedavinizin sizi diğerlerine bağımlı yaptığını ne sıklıkta düşünüyorsunuz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

5. Genel olarak, şelasyon tedavinizin zamanınızı alması sizi ne kadar rahatsız etti?

□ Çok □ Epeyce □ Biraz □ Çok az □ Hiç

YAN/TERS ETKİLER

1. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan/ters etkileri lütfen belirtiniz.

Kulaklarda çınlama veya gürültü hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İştme kaybı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Bulanık görme

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Görme kaybı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İştahta azalma veya artma (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Bulantı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kusma

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Karın ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İshal

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kabızlık

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Şişkinlik

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Hazımsızlık

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İdrar miktarında azalma veya artma (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Deride ve/veya gözlerde sarılık artışı (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Solunum sorunları (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Boğaz ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Baş ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Baş dönmesi ve bayılma hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Deri döküntüsü

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Eklem ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kas ağrısı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kas kasılması

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Ateş

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

El ve ayak parmaklarında uyuşma veya karıncalanma hissi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kol ve/veya bacaklarda şişme (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

İdrarın siyah-kırmızı-kahverengi bir renk alması (lütfen belirtiniz):

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Kaygı

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Uyku bozukluğu

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Saç dökülmesi

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

Diğer (lütfen belirtiniz): …

2. Yan etkilerin şelasyon tedavinizden kaynaklandığını ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

3. Şelasyon tedavinizin yan etkileri sizi ne sıklıkta üzgün hissettirdi?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

4. Şelasyon tedavinizin vücudunuzun ya da derisinin görünümünü olumsuz etkilediğini ne sıklıkta düşündünüz?

□ Her zaman □ Sıklıkla □ Bazen □ Nadiren □ Hiç

ÖZ GEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı	: Şefika Pınar
Soyadı	: ŞENOL
Doğum yeri ve tarihi	: Bor, 6 Nisan 1988
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	: Bekar
İletişim adresi ve telefonu	: Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 33169, Mezitli, Mersin; 0505 893 0896

II- Eğitimi

2013 - …: Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Farmakoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans

2012 - …: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Yüksek Lisans

2007 - 2012: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2002 - 2006: Abdulkerim BENGİ Anadolu Lisesi

1999 - 2002: Çukurova Sanayi İlköğretim Okulu

Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları 2007: Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi 2013 - …: Araştırma Görevlisi; Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Farmakoloji Ana Bilim Dalı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar 2013 - … : Türk Farmakoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları **---**

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:

TÜBİTAK 2228 kodlu yüksek lisans bursu (2012- …)

Projeleri:

ŞAHAN FIRAT, S., SARI, A.N., TAMER, L., BUHARALIOĞLU, C.K., GÖRÜR, A., TEMİZ, M., ŞENOL, Ş.P., ÇEÇEN, P., GÜDEN, D.S. Sıçanlarda endotoksin ile oluşan hipotansiyona mTOR'un katkısının araştırılması. Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Mersin, Proje no: BAP-SBE FB (MT) 2014-1 YL (2014-...).

TUNÇTAN, B., ŞENOL, Ş.P., ŞAHAN FIRAT, S., SARI, A.N., TEMİZ, M., GÜDEN, S., ÇEÇEN, P. Endotoksemik sıçanların renal ve kardiyovasküler dokularında 20-HETE mimetik 5,14-HEDGE'nin PPARα/β/γ, c-jun, importin-α3 ve RXR ekspresyonu üzerindeki etkisinin araştırılması. Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Mersin, Proje No: BAP-SBE FB (ŞPŞ) 2014-3 YL (2014-...).

Verdiği seminerler:

Beta talasemi majör hastalarında demir şelasyon tedavisi. Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (18 Aralık 2013).

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu, Mersin (23 Haziran - 4 Temmuz 2014).

23. Türk Farmakoloji Derneği Prof. Dr. Alaeddin AKÇASU Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP Toplantısı, Palandöken, Erzurum (17-19 Mart 2014).

Doğu Akdeniz Farmakoloji Topluluğu (DAFT) Toplantıları X, Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lefkoşa (25 Nisan 2014).