



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA VÜCUTTAKİ
DEMİR BİRİKİMİNİN KARDİYAK, KARACİĞER, ENDOKRİN
VE İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**DR. ÜMİT DERE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR 2021



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA VÜCUTTAKİ
DEMİR BİRİKİMİNİN KARDİYAK, KARACİĞER, ENDOKRİN
VE İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**DR. ÜMİT DERE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR ÜYESİ ABDULLAH KARAKUŞ**

DİYARBAKIR 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Talasemi Sendromlarının Tarihçesi	2
2.2.Talaseminin Tanımı	2
2.3.Talasemilerin Epidemiyolojisi	2
2.5.Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri.....	4
2.5.1.Alfa (α) globin benzeri genler.....	4
2.5.2.Beta (β) globin benzeri genler.....	4
2.6.Talasemilerin Patofizyolojisi	6
2.7.Talasemilerin Sınıflandırılması.....	7
2.7.1.Alfa talasemiler	7
2.7.1.1. Sessiz α taşıyıcısı ($-\alpha/\alpha\alpha$).....	7
2.7.1.2. α talasemi taşıyıcısı ($--/\alpha\alpha$) ya da ($-\alpha/-\alpha$).....	7
2.7.1.3.HbH hastalığı ($--/-\alpha$)	7
2.7.1.4.Hemoglobin Barts (Hidrops Fetalis) ($--/--$)	7
2.7.2.Beta Talasemiler	7
2.7.2.1.Sessiz β talasemi taşıyıcılığı.....	8
2.7.2.2.Beta talasemi taşıyıcılığı (talasemi minör/trait).....	8
2.7.2.3.Beta talasemi intermedia.....	9
2.7.2.4.Beta Talasemi Major	9
2.8.Demir Metabolizması.....	11
2.9.Demir Toksisitesi	14
2.10.Demir yükünün takibi	15
2.10.1.Serum Ferritin Düzeyi Takibi	15

2.10.2.Karaciğer biyopsisi ile KDK hesaplanması	16
2.10.3.Demir birikimi ve MRG:.....	16
2.10.3.1.Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)	16
2.10.3.2.Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	17
2.10.4.SQUID	17
2.11.Beta Talasemi Major Komplikasyonları	18
2.11.1.Kardiyak Komplikasyonlar	18
2.11.2.Hepatik Komplikasyonlar	18
2.11.3.Solunum Sistemi Komplikasyonları	19
2.11.4.Hematolojik Komplikasyonlar	19
2.11.4.1.Tromboembolik komplikasyonlar	19
2.11.4.2.Alloimmünizasyon.....	19
2.11.4.3.Hipersplenizm	20
2.11.5.Enfeksiyonlar ile ilgili komplikasyonlar.....	20
2.11.6.Kemik ile İlişkili Komplikasyonlar.....	20
2.11.7.Endokrinolojik Komplikasyonlar.....	21
2.11.7.1.Büyüme Geriliği ve Boy Kısıklığı	21
2.11.7.2.Hipogonadizm ve Puberte Gecikmesi	22
2.11.7.3.Hipotiroidizm	22
2.11.7.4.Hipoparatiroidizm	23
2.11.7.5.Adrenal Yetmezlik	23
2.11.7.6.Diabetes Mellitus	23
2.11.7.7.Osteoporoz ve Osteopeni	24
2.12.Beta Talasemi Majorda Tedavi Yöntemleri.....	25
2.12.1.Transfüzyon Tedavisi.....	25
2.12.2.Demir Şelasyon Tedavisi	26
2.12.2.1.Desferrioksamin (DFO).....	26
2.12.2.2.Deferipron (DFP)	27
2.12.2.3.Deferasiroks (DFX)	28
2.12.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli	29
2.12.4.Splenektomi	30
2.12.5.Destek Tedavi Yöntemleri	30
2.13.Prenatal tanı ve talasemi önleme programı	31
3.MATERYAL VE METOT	32

3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. Etik Kurul Onayı.....	32
3.3. Çalışma Planı	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA.....	44
6.KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ.....	59



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen başta Sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Zeynep ORUÇ, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN ve Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ' a ve Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ'a Endokrinolojik değerlendirmelerinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY ve Uz. Dr. Dilek GENEŞ'e birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tezin teknik kısmında yardımlarından dolayı Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK ve Dr. Ercan YİĞİT arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen ve kendisini hep yanımda hissettiğim değerli eşim Gamze DERE'ye, yetişmemde büyük emekleri olan annem ve babama gönülden teşekkürlerimi sunarım.

DR. ÜMİT DERE

DİYARBAKIR/2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta
ϵ	Epsilon
ζ	Zeta
AI	Adrenal yetmezlik
ALT	Alanin aminotransferaz
ANS	Mutlak nötrofil sayısı
APG	Açlık plazma glukozu
AST	Aspartat aminotransferaz
DEXA	Dual Enerji X – ray Absorptiometre
DFO	Desferrioksamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasiroks
DM	Diabetes mellitus
DMT 1	Divalan metal transportör 1
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DT	Dağılabilir tablet
EPO	Eritropoetin
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FCT	Film kaplı tablet
Fe+2	Ferröz demir
Fe+3	Ferrik demir
FSH	Folikül stimüle edici hormon
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
HbF	Fetal hemoglobin
IGF-1	İnsülin benzeri growth faktör

KDK	Karaciğer demir konsantrasyonu
KH	Karbonhidrat
Kİ	Kemik iliği
LH	Luteinize edici hormon
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
NTBI	Transferrine bağlı olmayan demir
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
Plt	Trombosit
PTH	Parathormon
RDW	Eritrosit dağılımı genişliği
RES	Retiküloendotelyal sistem
RNA	Ribo nükleik asit
T2* MRG	T2 Sekanslı Manyetik Rezonans Görüntüleme
TfR	Transferrin resöptörü
TSH	Tiroid stimüle edici hormon

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Türkiye’de farklı illerdeki β talasemi taşıyıcılığı sıklığı

Tablo 2.2: Dünya’da en sık görülen β talasemi mutasyonları

Tablo 2.3: Beta talasemide hemogloblin özellikleri

Tablo 2.4: Karaciğer demir birikim dereceleri

Tablo 2.5: Kalp demir birikim dereceleri

Tablo 2.6: Beta talasemi majorlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri

Tablo 2.7: Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması

Tablo 2.8: Beta talasemi majör kemik iliği transplantasyonu risk sınıflaması

Tablo 4.1: Hastaların yaş ortalamaları

Tablo 4.2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4.3: Hastaların ferritin değerleri

Tablo 4.4: Hipotiroidi gelişen hastaların ortalama ferritin değerleri

Tablo 4.5: Hipoparatiroidi gelişen hastaların ortalama ferritin değerleri

Tablo 4.6: Hipogonadizmli hastaların östradiol, total testosteron ve ortalama ferritin değerleri

Tablo 4.7: Adrenal yetmezlik tanılı hasta sayısı

Tablo 4.8: Diyabetes mellitus tanılı hasta sayısı

Tablo 4.9: Vitamin D yetersizliği görülen hastaların ortalama ferritin değeri

Tablo 4.10: IGF-1 düşüklüğü görülen hastaların ortalama ferritin değeri

Tablo 4.11: Osteoporoz görülen hastaların ortalama ferritin değeri

Tablo 4.12: Kardiyak demir birikim dereceleri ile ortalama ferritin düzeyleri

Tablo 4.13: Karaciğer demir birikim dereceleri ile ortalama ferritin düzeyleri

Tablo 4.14: Hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin ortalama değeri

Tablo 4.15: Hastaların hormonal parametrelerin ortalama değeri

ŞEKİLLER

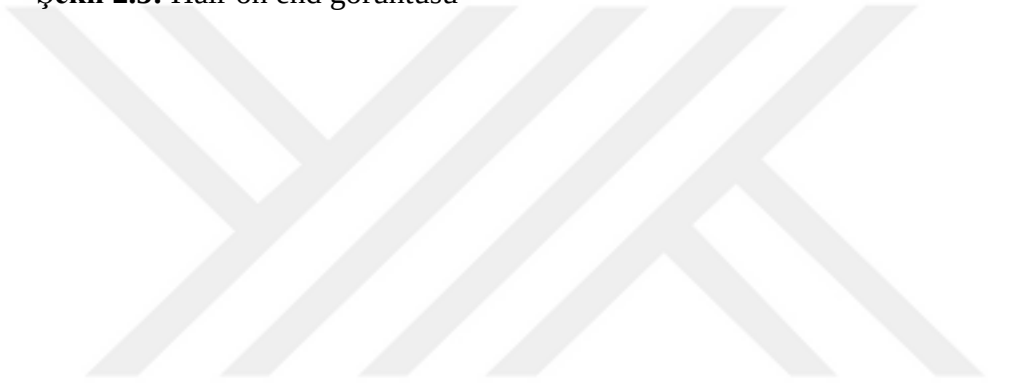
Şekil 2.1: Hemoglobin molekülün 3D tetramer yapısı

Şekil 2.2: Embriyonik, f tal ve erişkin globin ve buna bağlı Hb tipindeki gelişim

Şekil 2.3: Talaseminin patofizyolojisi

Şekil 2.4: Aşırı demir birikiminin toksik etkileri

Şekil 2.5: Hair on end görüntüsü



ÖZET

Amaç: Talasemi major beta globin zincir yapım bozukluğu nedeniyle oluşan, kalıtsal geçişli bir hastalık olup; eritrositlerin yapım, yıkım, emilim artışı ve transfüzyon nedeni ile ortaya çıkan demirin doku ve organlarda birikmesi sonucu; büyüme gelişmenin etkilenmesi, iskelet anormallikleri, puberte bozuklukları, tiroid fonksiyon bozuklukları, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozuklukları, hepatik yetmezlik, gonadal disfonksiyon, diabetes mellitus, paratiroid bez bozuklukları gibi etkilenen organa göre birçok komplikasyonların görüldüğü bir hastalık grubudur. Bu çalışmada düzenli transfüzyon alan talasemi major hastalarında oluşan komplikasyonları belirleyip literatür verileriyle karşılaştırmayı hedefledik.

Yöntem: Bu çalışma 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 Tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'nde Beta Talasemi Major tanısı ile izlenen 43 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, biyokimyasal ve endokrin parametreler, DEXA, kardiyak ve karaciğer T2*MRG sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %46,5' i (n:20) erkek, %53,5'i (n:23) kadın hasta olup, ortalama hemoglobin düzeyi 8,62 g/dl, ortalama yaş $26,6 \pm 7,26$ ve ortalama ferritin değeri 1470,23 ng/ml'dir. Çalışmamızda hastaların %79,48'inde (n:31) D vitamini yetersizliği, %70,73'ünde (n:29) kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, %22,5'inde (n:9) hipogonadizm, %12,82'sinde (n:5) hipoparatiroidi, %7,5'inde (n:3) subklinik hipotiroidi, %2,32'de (n:1) diabetes mellitus saptandı.

Sonuç: Beta talasemi majör çocukluk çağında tespit edilen bir hastalıktır. Kök hücre nakli küratif tedavi olup nakil olamayan hastalar düzenli kan transfüzyonu ve demir şelatörleri kullanmaya muhtaçtırlar. Uygulanan demir şelatörleri neticesinde vücutta biriken demirin ve meydana gelen komplikasyonların önlenmesi, kontrolü ve bu hastalarda beklenen yaşam sürelerinde uzama sağlamıştır. Çalışmamızda görülen endokrin komplikasyonun görülme sıklığı literatür ile karşılaştırıldığında benzer veriler bulundu. En sık olarak D vitamini yetersizliği ikinci sıklıkta ise kronolojik

yaşıa göre beklenenden düşük kemik kütlesi tespit edildi. Endokrin komplikasyon gelişen hastalar ile kardiyak ve karaciğer T2*MRG'de demir birikim dereceleri normal olmayan hastaların ortalama ferritin düzeyi diğer hastalara göre daha yüksek tespit edildi.

Hipogonadizm gelişen erkek hastaların ortalama ferritin düzeyi hipogonadizm gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuçlarımız beta talasemi majorlu hastalarda endokrinopatilerin sık görüldüğü ve bu hastalarda endokrinolojik takiplerin düzenli yapılması, kardiyak ve karaciğer T2*MRG'nin hastalarda daha yaygın olarak istenmesi ve demir birikimleri açısından izlenmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamız retrospektif ve görece olarak az sayıda hasta ile yapıldığı için vücuttaki demir birikiminin organlar üzerinde ki etkilerini inceleyen prospektif ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi, ferritin, endokrinopati, T2*MRG

ABSTRACT

Purpose: Thalassemia is a hereditary disease caused by major beta globin chain formation disorder; Influence of growth and development as a result of accumulation of iron in tissues and organs due to production, destruction, increased absorption and transfusion of erythrocytes, skeletal abnormalities, puberty disorders, thyroid dysfunctions, osteoporosis, cardiac dysfunction, hepatic failure, gonadal dysfunction, diabetes mellitus, parathyroid gland It is a group of diseases in which many complications are seen according to the affected organ, such as disorders. In this study, we aimed to determine the complications that occur in thalassemia major patients receiving regular transfusions and compare them with the literature data.

Method: In this study, the data of 43 patients who were followed up with the diagnosis of Beta Thalassemia Major in Dicle University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Hematology Polyclinic between January 1, 2015 and January 1, 2021 were retrospectively analyzed.

Complete blood count, biochemical and endocrine parameters, DEXA, cardiac and liver T2*MRI results of the patients included in the study were evaluated.

Conclusion: 46.5% (n:20) of the patients were male and 53.5% (n:23) were female patients, mean hemoglobin level was 8.62 g/dl, mean age was 26.6 ± 7.26 , and mean ferritin value is 1470.23 ng/ml. In our study, 79.48% (n:31) of the patients had vitamin D insufficiency, 70.73% (n:29) had lower bone mass than expected for chronological age, 22.5% (n:9) hypogonadism, % Hypoparathyroidism was found in 12.82 (n:5), subclinical hypothyroidism in 7.5% (n:3), and diabetes mellitus in 2.32% (n:1).

Results: Beta thalassemia major is a disease detected in childhood. Stem cell transplantation is a curative treatment and patients who cannot be transplanted need regular blood transfusions and iron chelators. As a result of the iron chelators applied, it provided prevention and control of the iron accumulated in the body and the complications that occurred, and prolongation in the expected life span of these patients. When the incidence of endocrine complications in our study was compared

with the literature, similar data were found. Bone mass was found to be lower than expected for chronological age, while vitamin D deficiency was the second most common. The mean ferritin level was found to be higher in patients with endocrine complications and in patients with abnormal levels of iron accumulation in cardiac and liver T2*MRI.

When the mean ferritin levels of male patients with hypogonadism were compared with other patients, a statistically significant relationship was found.

Our results show that endocrinopathies are common in patients with beta thalassemia major and that endocrinological follow-ups are performed regularly in these patients, that cardiac and liver T2*MRI is requested more commonly in patients and that they are monitored for iron deposits.

Since our study was retrospective and was conducted with a relatively small number of patients, it seems that there is a need for prospective and large-scale studies examining the effects of iron accumulation in the body on organs.

Keywords: Beta thalassemia, ferritin, endocrinopathy, T2* MRI

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize, α , β , γ , δ olarak tanımlanan Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşan heterojen bir grup hastalıktır. Türkiye’de beta talasemi taşıyıcılık görülme oranı %2,1’dir. Talasemi hastalığının patofizyolojisinin temelinde; Homozigot ve Heterozigot beta talasemi olgularında beta globin zincir üretiminin azalmış ya da beta globin zincirinin hiç sentezlenememesine rağmen hemoglobinin tetramerik yapısında yer alan α globin zincir üretiminin devam etmesidir. Biriken α globin zincirleri oksidasyona ve presipitasyona uğrayarak, eritrosit membranında hasarlanma ve kemikiliğinde inefektif eritropoez ile sonuçlanır. İnektif eritropoez nedeniyle yıkılan eritrositlere bağlı gelişen anemi, eritropoetin üretimini uyarmakta ve bunun sonucunda ekstramedüller hematopoez gelişir, hastalarda yüz kemiklerinde belirginleşme ve hepatosplenomegali meydana gelir. Düzenli olarak kan transfüzyonu almayan talasemi major hastalarında kronik anemi, demir birikimi nedeniyle büyüme gelişmenin etkilenmesi, iskelet anormallikleri, puberte bozuklukları, tiroid fonksiyon bozuklukları, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozuklukları, hepatik yetmezlik, gonadal disfonksiyon, diabetes mellitus, paratiroid bez bozuklukları gibi etkilenen organa göre birçok komplikasyonlar meydana gelmektedir. Talasemi Major hastalarına vücutta biriken fazla demirin toksisitesinden korumak için demir şelasyon tedavisi verilir. Demir şelasyon tedavisinin en uygun şekilde devam ettirilebilmesi için vücuttaki demir yükünün doğru bir şekilde saptanması gerekmektedir. Bunun için serum ferritin düzeyi takibi, karaciğer biyopsisi ile karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ölçümü, kardiyak ve karaciğer MRG T2* (T2 Sekanslı Manyetik Rezonans Görüntüleme), kullanılan yöntemlerdir. Beta Talasemi Major hastalarında asıl tedavi düzenli eritrosit transfüzyonu ve artmış demir yüküne karşılık kullanılan demir şelasyon tedavileridir. Hematopoetik kök hücre nakli ise küratif bir seçenek olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamız 01.01.2015-01.01.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği’nde takipli olan 18 ile 50 yaş arasında, cinsiyet farkı gözetmeksizin 43 Beta Talasemi Majör tanılı hastanın kardiyak, karaciğer, endokrin ve iskelet sistemi üzerindeki komplikasyonların Hormonal, T2* MRG (T2 Sekanslı Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve DEXA (Dual Enerji X - ray Absorptiometre) ile değerlendirilmesini hastanenin elektronik bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak araştırmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Talasemiler

2.1.Talasemi Sendromlarının Tarihçesi

Talasemiler alfa veya beta globin sentezinde azalmaya veya yokluğuna neden olan, genellikle otozomal resesif olarak kalıtsal geçiş gösteren bir grup hastalıktır. Von Jaksch 1889 yılında anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir çocuğu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak tanımlamış, ancak bu klinik durumun lösemi olmadığı tespit edilmesi, bunun ilk olarak “von Jaksch anemisi” olarak tanımlanmasını sağlamıştır (1).

Thomas B. Cooley 1925’te bu grup hastaları “Cooley Anemisi” olarak tanımlamış, Whipple ve Bradford ise 1932’de Talasemi terimini ilk kez kullanmışlardır (2).

Yunanca ‘Thalassa’ deniz ve ‘emia’ ise kan anlamına gelmekte olup bu hastalığın Akdeniz bölgesinde daha yaygın görülmesi nedeni ile bu hastalık “Thalassanemia”, deniz anemisi olarak tanımlanmıştır (3).

Hemoglobinopati için Türkiye’de yapılan ilk çalışmalar 1950’li yıllarda, ülkemizin ilk hematoloji uzmanlarından Prof.Dr. Muzaffer AKSOY tarafından yapılmıştır (4).

2.2.Talaseminin Tanımı

Talasemiler, otozomal resesif olarak kalıtsal geçiş gösteren, α , β , γ , δ olarak tanımlanan hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşan, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı ise beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi olarak tanımlanmaktadır (5).

2.3.Talasemilerin Epidemiyolojisi

Dünya nüfusunun %3’ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneydoğu Asya nüfusunun %5-10’u da alfa talasemi taşıyıcısıdır (6). Türkiye de beta talasemi taşıyıcılık oranı %2,1 olup, ancak bazı bölgelerde bu oran %10’lara kadar çıkabilmektedir (7).

Tablo2.1: Türkiye’de farklı illerde ki β talasemi taşıyıcılığı sıklığı (8).

İl	β talasemi taşıyıcılığı sıklığı
Adana	%3 - 13
Antakya	%0.8 – 1.4
Antalya	%2-13.7
İzmir	%2.1-4.9
Mersin	%1.7 – 2.4
Van	%2.6
Muğla	%3.8

2.4.Talasemilerde Genetik

Hemoglobin tetramer yapısında bulunan beta globini kodlayan gen 11. kromozomun kısa kolunda bulunur. Bu bölgeyi LCR (locus controlling region) kontrol eder. Şu ana kadar 200’ ün üzerinde beta talasemi gen mutasyonu tespit edilmiştir (9).

16. kromozom çiftinde 2α globin gen bölgesi bulunmakta olup toplamda 4α globin geni mevcuttur. Alfa talasemiler α globin genini kapsayan delesyonlarla meydana gelmektedir (10). Türkiye de birçok beta gen mutasyonu tanımlanmış olup bunlardan en sık görülen mutasyon %40 gibi yüksek bir oranla IVS-I-110 gen mutasyonudur (11).

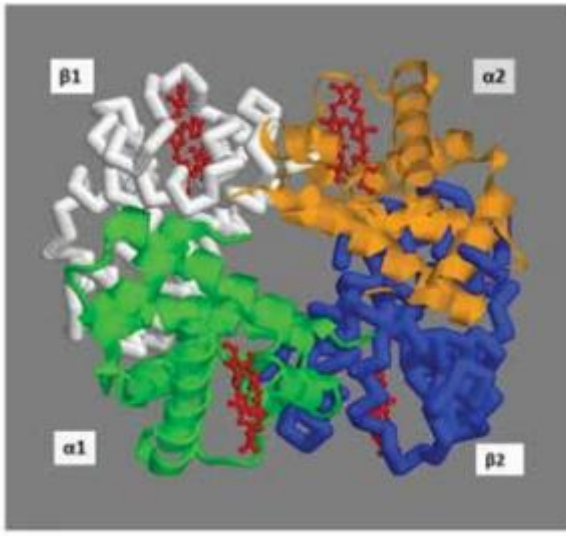
Tablo 2.2: Dünya’da en sık görülen β talasemi mutasyonları(12).

Populasyon	β mutasyon
Hindistan	-619 del
Akdeniz	-101CTT
Kuzey Afrika	-88 CTT
Japonya	-31 ATG
Güneydoğu Asya	-28 ATC
Doğu Asya	IVS-nt GTA
Çin	IVS-nt 654 CTT
Africa	-29ATG

2.5.Hemoglobin ve Globinin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

Hemoglobin (Hb) eritrositlerin içinde bulunan temel protein olup, akciğerlerdeki alveollerden dokulara oksijen ve dokularda oluşan karbondioksiti akciğerlere taşımakla görevlidir (13).

Hemoglobin molekülü, hem ve globin proteinlerinin birleşmesi ile meydana gelen bir tetramerdir. Hem; oksijene bağlanma özelliğine sahip Fe^{+2} (ferröz demir) ve protoporfirin IX halkasından oluşmaktadır (14).



Şekil 2.1: Hemoglobin molekülün 3D tetramer yapısı (15).

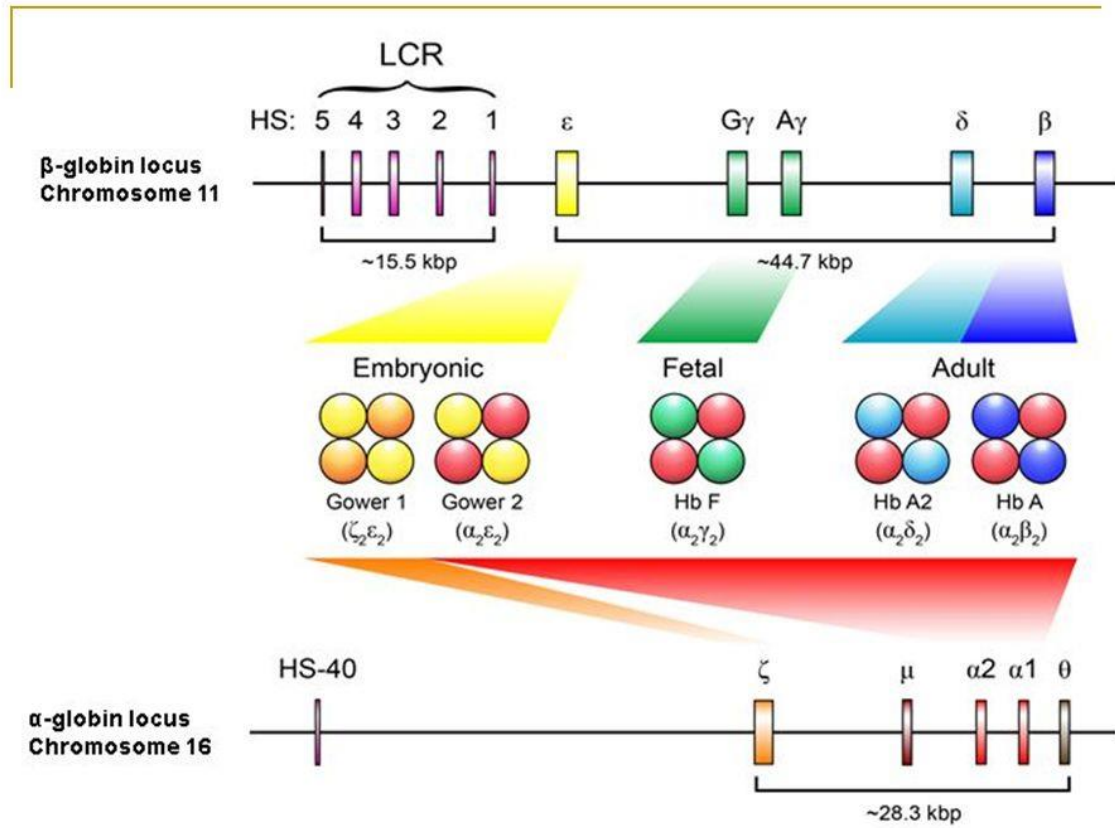
Hemoglobinin yapısında bulunan globin proteinlerinin sentezlendiği genler genel olarak 2 gruba ayrılır (13).

2.5.1.Alfa (α) globin benzeri genler

16. kromozomun kısa kolunda sınırlandırılmış olup; alfa1 ($\alpha 1$) ,alfa 2 ($\alpha 2$) ve zeta (ζ), olmak üzere üç gen kümesinden oluşmaktadır.

2.5.2.Beta (β) globin benzeri genler

11.kromozom kısa kolunda sınırlandırılmış olup; beta (β), 2 tip gama ($G\gamma$ ve $A\gamma$), delta(δ) ve epsilon (ϵ), olmak üzere beş gen kümesinden oluşmaktadır.

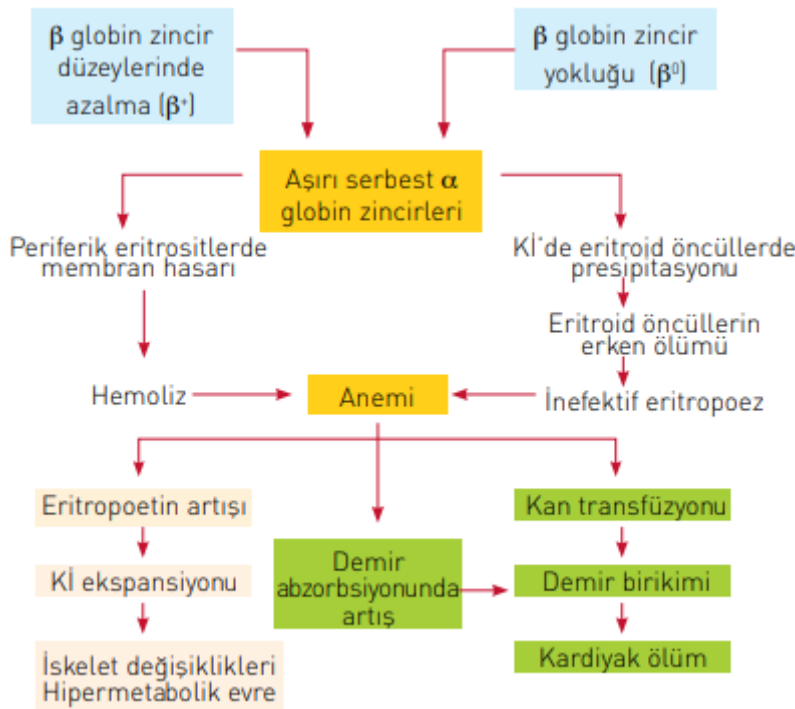


Şekil 2.2: Embryonik, f tal ve erişkin globin ve buna bağlı Hb tipindeki gelişim (16).

Hemoglobinler yapım yerlerine ve içerdiği globin çeşitlerine göre adlandırılır. İ trauterin dönemde gestasyonun 2-8. haftaları arasında yolk salkta üretilen embriyonik hemoglobinler h kimdir. Bunlar; 2 zeta 2 epsilon zinciri içeren Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), 2 alfa 2 epsilon zinciri içeren Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ve 2 zeta 2 gama zinciri içeren Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)'tır. Gestasyonun 8. haftasından sonra fetüs karaciğerinde üretilen ve fetal hemoglobin olarak tanımlanan, 2 alfa 2 gama zinciri içeren HbF ($\alpha_2\gamma_2$) fetüs dolaşımında artarak gestasyonun 24. haftasına kadar tüm hemoglobinlerin %90'ını oluşturmaktadır. Gestasyonun 24. haftasından itibaren ise hematopoez, kemik iliği (Kİ) ve az bir miktarda dalakta yapılmaya başlanır. Bu dönemde yapılmaya başlanan ve ömür boyu dolaşımda h kim olacak olan erişkin tipi hemoglobinler ise HbA ve HbA2 dir. HbA($\alpha_2\beta_2$) 2 alfa ve 2 beta zincirinden oluşur, doğumda total hemoglobinlerin %30'unu oluşturur ve artarak 6-12. aylarda erişkin seviyesindeki düzeyi olan %95'in üzerine çıkar. HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ise 2 alfa 2 delta zincirinden oluşmaktadır. HbA2 doğumda <%1 iken gittikçe artarak 12.ay civarında erişkin düzeyi olan %2-3,4'e ulaşır (6).

2.6.Talasemilerin Patofizyolojisi

Homozigot beta talasemi olgularında beta globin zincir üretimi azalmıştır ya da beta globin zinciri sentezlenememektedir. Buna rağmen hemoglobinin tetramerik yapısında yer alan α globin zincir üretimi devam etmektedir. Eritrosit öncül hücrelerinde sentezlenmekte olan ve hemoglobinin yapısında birleşebilecek yeterli β globin zinciri bulamayan α globin zincirleri oksidasyona ve presipitasyona uğrayarak, eritrosit membranında hasar oluşturur. Bu durum eritrosit öncüllerinin kemik iliğinde apoptozisi ve inefektif eritropoezi ile sonuçlanır. Periferik kanda ise membranları hasarlı eritrositler dalakta ekstravasküler hemolize uğrar. İnefektif eritropoez ve hemoliz nedeni ile gelişen derin anemi doku hipoksisine yol açar. Hipoksi sonucunda eritropoetin (EPO) üretimi uyarılır ve artan EPO kemik iliğinde inefektif eritropoez ve ekstramedüller hematopoez ile sonuçlanır. Kemik iliğindeki eritroid aktivite artışı, yüz-iskelet değişikliğinden sorumludur. Ekstramedüller hematopoez ise splenomegali, hepatomegali ve torako-spinal bölgelerde iskelet-kemik değişikliklerinden sorumludur (10). Heterozigot beta talasemide de orantısız bir globin zincir yapımı vardır, fakat burada alfa zincir miktarı daha azdır ve eritrosit öncül hücrelerindeki proteolitik enzimler alfa globin zincir ile denge halinde olup, burada hafif bir inefektif eritropoez söz konusudur (17).



Şekil 2.3: Talaseminin patofizyolojisi(18).

2.7.Talasemilerin Sınıflandırılması

2.7.1.Alfa talasemiler

Güney ve Güney Doğu Asya bölgesinde sıklıkla görülmekle beraber, daha az olarak Akdeniz bölgesi ve Afrika'da görülür. Ülkemizde Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3,3'tür (19). Her bireyde dört alfa geni bulunmakta olup, bu genlerde farklı sayıdaki defektler neticesinde dört farklı klinik tablo ortaya çıkmaktadır (20).

2.7.1.1. Sessiz α taşıyıcısı ($-\alpha/\alpha\alpha$)

Alfa geninin sadece birinde mutasyon görülür. Bu hastalar da klinik veya hematolojik anormallikler yoktur. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri normaldir. Hafif mikrositoz ve hipokromi vardır fakat Hb elektroforezi normaldir (HbA2 normal veya düşük, HbF normal) (21).

2.7.1.2. α talasemi taşıyıcısı ($--/\alpha\alpha$) ya da ($-\alpha/-\alpha$)

İki alfa geninde mutasyon görülür. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerleri düşüktür. Periferik yaymada, hipokromi, mikrositoz ve anizositoz görülebilir. Demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığı dışlanan hastalarda genetik çalışmalar ile teşhis konulabilir (22).

2.7.1.3.HbH hastalığı ($--/-\alpha$)

Üç alfa geninde delesyon görülür. Etkilenen hastalar Hipokromik mikrositer anemiye sahiptir. Sarılık, kolelitiyiazis ve hepatosplenomegali görülebilir (23). HbH hastalığı olan kişiler genellikle transfüzyona bağımlı değildir, ancak birçoğu artmış hemoliz, gebelik veya aplastik kriz dönemlerinde aralıklı transfüzyonlara ihtiyaç duyarlar (24).

2.7.1.4.Hemoglobin Barts (Hidrops Fetalis) ($--/--$)

Alfa geni hiç görülmez. İntrauterin dönemde de alfa zinciri hiç olmadığı için fetal hemoglobin sentezi de yoktur. Bu grupta hastalar da derin anemi, yaygın ödem, asit, hepatosplenomegali, iskelet ve kardiyovasküler anomaliler, hidrops fetalis sonucu ya intrauterin dönemde ya da doğumdan sonrakibirkaç saat içinde ölüm gerçekleşir (25).

2.7.2.Beta Talasemiler

Beta talasemiler, beta globin genlerin birinde veya her ikisinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır; mutasyonlar, ekspresyonun azalmasına (beta +) veya tamamen

ekspresyon yokluğuna (beta 0) neden olabilir. Hastalığın ciddiyeti, normal beta globin üretim miktarı ile ilişkilidir (26).

2.7.2.1.Sessiz β talasemi taşıyıcılığı

Hastaların kırmızı kan hücreleri (RBC) genellikle normaldir ve hafif mikrositoz görülebilir. HbA2 düzeyi normaldir. Sessiz beta taşıyıcılığa neden olan mutasyonlar arasında -101 promotor ve CAP +1 A-C mutasyonları gösterilmiştir (3,27).

2.7.2.2.Beta talasemi taşıyıcılığı (talasemi minör/trait)

Beta globin genlerinin birinde mutasyon mevcut. Hemoglobin elektroforezinde HbA2 %3,5-5,5 arasında olup, bazı hastalarda HbF miktarında artış görülür. Bu hastalarda hipokrom mikrositer anemi görülmektedir (28).

Beta talasemi taşıyıcılığı (BTT): Üç farklı tipte olabilir.

a) Yüksek A2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı:

- En fazla görülen tiptir,
- HbA2: %3,5-8, HbF: %1-5'dir,

b) Yüksek A2, yüksek F ile olan β talasemi taşıyıcılığı

- Farklı bir varyanttır. Hem A2 hem de Hb F (%5-20) yüksektir.

c) Normal A2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı

Sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer anemi oluşudur (Hb A2 seviyesi sınırda görülür) (5). Demir eksikliği anemisinde HbA2 seviyesi düşerek β talasemi taşıyıcılığı tanısını gizleyebilirken, vitamin B12 ya da folik asit eksikliğinin yol açtığı megaloblastik anemilerde ise HbA2 düzeyi yüksek görülebilir (21).

Demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcısı olan hastaların her ikisinde de hipokrom mikrositer anemi görülür ve bu ikisinin birbirinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Talasemi taşıyıcılarında belirgin mikrositoz ve hafif eritrositoz görülür, ancak demir eksikliği anemisi patofizyolojisinde yapım eksikliği ön planda olduğundan talasemi hastalarına göre eritrosit sayısı düşüktür (27). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) düşük, talasemi taşıyıcısı olan grupta ise normal olarak görülür. Eritrosit dağılımı genişliği (RDW) ise demir eksikliği anemisi olan grupta yüksek görülürken, talasemi taşıyıcısı olan grupta genellikle normal olarak görülür (12).

2.7.2.3.Beta talasemi intermedia

Bu grup hastaların temelinde yatan moleküler defekt β^+ veya sessiz beta talasemi mutasyonlarının homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonun görülmesidir (29).

MCV, MCH, Hematokrit değerlerinde azalma, RDW'de artış mevcuttur. Hemogloblin elektroforezinde: HbA düşükken (%10-20), HbF yüksektir (%70-80) ve HbA2 artar (14).

Talasemi intermedia hastalarında kliniği çok değişken olup, hastaların bir kısmı erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabileceği gibi büyük bir kısmı da transfüzyona ihtiyaç olmadan orta düzeyde anemi görülür (23). Bir kısım hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği ve hipersplenizm görülürken bazı hastalarda ise düzenli kan transfüzyonu gereksinimi görülür. Talasemi intermedia hastaları büyüme gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali yönünden izlenmeli, gerektiğinde kan transfüzyonu, splenektomi ve demir şelatörleri gibi tedaviler uygulanmalıdır. Bu hastalar kan transfüzyonu almasalar bile, intestinal demir emilimindeki artışa bağlı olarak demir birikimi görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda bu grup hastaların demir birikimi yönünden serum ferritin ve karaciğer T2*/R2* MRG ile izlenmesi bulguların tedavi endikasyonu gerektiren durumlarda demir şelasyon tedavisinin başlanması gerektiği bildirilmiştir (23). Splenektomi; hastalar için gerekli olan kan transfüzyon ihtiyacını azaltmış olsa da splenektomiye bağlı artmış enfeksiyon riski nedeniyle geciktirilmelidir (30).

Beta Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları (5).

- a. Egzersize tahammülsüzlük
- b. Büyüme ve gelişmede duraklama
- c. Yüzde tipik kemik değişikliği
- d. Splenomegali, hipersplenizm
- e. Ekstramedüller hematopoez
- f. Bacak ülserleri
- g. Patolojik kırıklar
- h. Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon,
- i. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri.

2.7.2.4.Beta Talasemi Major

Beta talasemi major hastalarında beta globin zinciri hiç sentezlenmemekte veya çok az sentezlenmektedir. Hastalar yenidoğan döneminde HbF düzeyinin yüksek olması nedeni ile

doğumda genellikle asemptomatiktir. Anemi, halsizlik, solukluk, splenomegali, kilo alamama, karında şişlik, büyüme-gelişme geriliği gibi bulgular sebebiyle hastaneye başvururlar. Bu hastalarda inefektif eritropoez nedeniyle yıkılan eritrositlere bağlı gelişen anemi, eritropoetin üretimini artırır. Kemik iliği mesafesinde artış, ekstramedüller hematopoez, hastalarda yüz kemiklerinde belirginleşme ve hepatosplenomegali görülür (31).

Talasemi major hastalarında düzenli kan transfüzyonu almayan ve düzensiz takibi yapılan hastalarda kronik anemi, demir birikimi nedeniyle büyüme gelişmenin etkilenmesi, iskelet anormallikleri, puberte bozuklukları, tiroid, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları, gonadal disfonksiyon, paratiroid bez bozuklukları, diabetes mellitus gibi etkilenen organa göre çeşitli komplikasyonlar görülmektedir (12,31).

Sürekli yapım ve yıkıma bağlı genişleyen kemik iliği nedeniyle, kemik kortekslerinde incelme ve spontan kırıklar görülebilir (32). Bu hastalarda görülen yapım ve yıkım artışı nedeni ile folik asit eksiklikleri görülmektedir (28).

Beta talasemi major hastalarının periferik yaymalarında, hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi, poikilositoz, hedef hücreler ve normoblastlar görülebilir.

Hemoglobin elektroforezi ile beta talasemi tanısı konulur, betaglobin hiç yok ise elektroforezde hemoglobin A %0, HbF %95-98 oranında görülürken HbA2 %2-5 arasında görülür. Birleşik heterozigot (β^0/β^+) ya da homozigot (β^+/β^+) hastalarda ise HbA %10-30, HbF %70-90, HbA2 ise %2-5 oranında bulunur (12).

Tablo 2.3: Beta talasemide hemoglobin özellikleri (33).

Hb tipi	Normal	Talasemi Sendromları		Taşıyıcı
		Homozigot β^0 talasemi	Homozigot (β^+/β^+) Veya Birleşik Heterozigot (β^0/β^+) talasemi	β Talasemi minor
HbA	%96-98	0	%10-30	%92-95
HbF	<%1	%95-98	%70-90	%0,5-4
HbA2	%2-3	%2-5	%2-5	>%3,5

2.8.Demir Metabolizması

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe III) veya ferröz (Fe II) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, diğer taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidrosil radikal hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferinle taşınır, ferritinde depolanır ve organizmada demir konsantrasyonu çok sıkı bir denetim altındadır.

Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyoglobin, sitokromlarda ve demir içeren enzimlerdedir. Kalan %20-30'u ise gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır. Organizmadan demir atan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücrelerle ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır.

Besinsel demir hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan organik hem demiri ve inorganik demir olmak üzere iki şekilde bulunur. Organik hem demiri ve inorganik hem demirin emilim yolları birbirinden farklıdır.

Hem Demir (organik) Emilimi: Gıdalarda bulunan hemoglobin barsakta intestinal enzimlerle hem ve globuline ayrılmakta globulin yıkım ürünleri hemi ve inorganik demiri solubul halde tutarak absorpsiyonu kolaylaştırmaktadır. Hem demiri emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Hem demiri ferröz (FeII) formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır. Hem, duodenal enterosite tanımlanan hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositte plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır.

Hem dışı (inorganik) demirin emilimi: Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu ferrik (FeIII) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümenin duodenal villüsta enterosite alımı

için lümen içi pH yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. İnorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Emilimde ilk basamak bu ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz şekle (FeII) redükte edilmesidir. Fe II olgun enterositin lümene bakan yüzeyinde bulunan divalan metal transporter 1 (DMT 1) ile enterosit içine alınır. DMT1 nonhem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Gerek DCytb' in gerekse DMT 1' in sentezi demir eksikliğinde artmaktadır. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Organizmaya demir alınacaksa, gereksinim varsa, absorbe edildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homologu ve bir transmembran proteinini olan hefastin ile FeII, FeIII haline okside edilmelidir.

Demir, plazmada karaciğerden oldukça fazlaca sentezlenen ve glukoprotein yapısında olan transferin tarafından taşınır. Enterositin bazolateral tarafından ferroportin ile dışarı verilen ve hefastin ile okside edilerek ferrik (FeIII) hale getirtildikten sonra transferine yüklenen demir, portal dolaşımdan çoğu kemik iliğinde eritrosit öncü hücreleri olmak üzere hücrelere taşınır. Her transferin molekülü iki tane Fe III'ü güçlü bir şekilde bağlar. Hücreler tipine göre demiri farklı yollardan alırlar. Diyet demiri enterosit tarafından apikal tarafta bulunan DMT1 ile alınırken, makrofajlar önce fagositte ettikleri sirküle eden yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden demir alırlar. Eritrosit lizisi ile açığa çıkan hemoglobinden hemoksijenaz ve biliverdin redüktaz ile demir ve bilirubin oluşur. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu gene DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan demir ya tekrar organizmada dolaşan demir olması için makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır. Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferine yüklenebilmesi için gene FeIII şekline getirilmesi için okside edilmelidir. Bu oksidasyon ve tansferrine yüklenme işinde plazmada bakıra bağlı ferroksidaz olan ve karaciğerde sentezlenen seruloplazmin rol almaktadır. Hepatositlerin demir alımı TfR1 ve TfR2 ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Bunlar dışında tüm hücreler demiri yüzeylerinde bulunan transferin reseptörlerini kullanarak plazma transferrininden almaktadırlar. Normal şartlarda transferin demirle saturasyonu (TS) %30 orandadır. Transferinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada serbest transferine bağlı olmayan demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hücresel düzeyde hasar oluşturabilir.

Plazmadaki diferrik transferin (holotransferrin), hücrenin membranında, hücre içi demir ihtiyacına göre miktarı belirlenen düzeyde sentezlenmiş ve hücre yüzeyine yerleşmiş transferrin resöptörüne (TfR) bağlanır. Tf-TfR1 kompleksi içselleştirilir ve bir endozom oluşur. Endozom içi pH düşürülerek, transferrin demirden ayrılır, demir FeII şekline redükte edilir. Endozomal membrandan demirin stoplazmaya geçişi DMT1 ile olur. Stoplazmada demir ya mitokondiride hem sentezine ya ferritin şeklinde depolanmaya ya da diğer metabolik işlerde kullanılmaya gider. Demirini bırakmış transferrin yani apotransferrin-Tf-reseptör kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve transferrin tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır. Transferin reseptörü disülfid bağları ile bağlı iki subünitten oluşmuştur. İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı TfR'ü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde milyonlarcası da kemik iliği eritrosit öncülerinde bulunurken, TfR2 TfR1'in homoloğu buna da diferrik transferin bağlanır. TfR1'in tersine tüm hücrelerde değil en çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde TfR2 karaciğere demir depoları sinyallerini iletmede önemlidir.

Organizma da demir dengesini iki regülatörün kontrol ettiği gösterilmiştir. Eritropoetik regülatör ve depo regülatörleri. Eritropoetik regülatör, kemik iliğinden gelen sinyallerle çalışmaktadır. Eğer eritropoetik aktivite çok artmış ise kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da intestinal demir emilimi olmaktadır. Depo regülatörü, karaciğer, iskelet kası ve dolaşan kandaki demir miktarı azaldığında bunu hissederek emilimi artıran bir regülatördür. Eritropoetik regülatör depo regülatörüne göre daha fazla aktif demir emilimi sağlamaktadır. Bu nedenle talasemi hastalarında organizma da demir fazlalığı olduğu halde intestinal demir emilimi fazladır.

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Duodenal demir emilimini ve makrofaj demirinin salınışını engelliyerek organizmada demiri azaltarak demir dengesini düzenlemektedir. İnce barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır.

Hepsidinin reseptörü bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferooksidaz olan hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Ferroportin plesentada, barsakta, retiküloendotelial makrofajlarda ve hepatositlerde bulunur. Hepsidinin ferroportine

bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna sonuç olarak ta ferroportinin membrandan kaybına yol açmaktadır. Ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar, transferrin saturasyonunda azalma olur eritropoeze giden demir miktarı azalır.

Hepsidin/ ferroportin sistemi patojenlerin demiri almalarını engelliyerek konakçı savunmasına katkı sağlamaktadır. Hepsidin ayrıca diyetle fazla demir alındığında duodenal enterositlerden plazmaya fazla demir çıkışını da kısıtlamaktadır. Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır, hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar (34).

Organizmada ki bu denge vücut demir düzeyini sürekli 3-4 gramlık sabit bir değerde kalmasını sağlar (35).

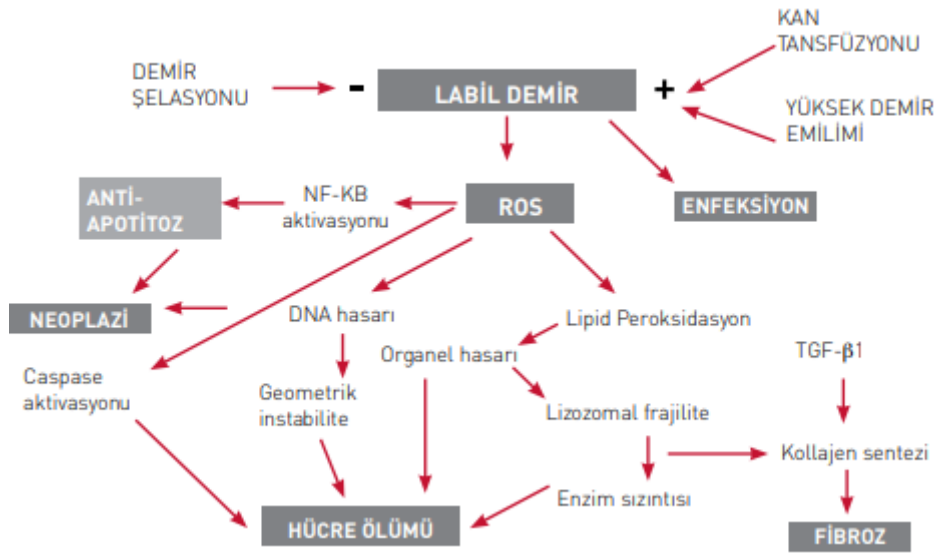
2.9.Demir Toksisitesi

İnfektif eritropoez, tekrarlayan kan transfüzyonları ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi meydana gelir (28,36).

Vücutta ki demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde gerçekleşir. Retiküloendotelyal sistem hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşılnca, demir makrofajlardan plazmaya geçer (37).

Vücutta aşırı demir birikimi olunca, transferinin demir taşıma kapasitesi dolar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) oluşur. Transferine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir fakat serbest demirin hücre içine girişi devam etmektedir ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak oksiradikal oluşumunu indükler. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi bütün hücrel bileşenleri hasara uğratarak hücrelerde nekroz ve fibrozis oluşturur (38).

Karaciğerde ve miyokard hücrelerinde demir birikimi bu dokularda hasara ve fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Yeterli şelasyon tedavisi almayan hastalardaki başlıca ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Karaciğerde demir yüklenmesi nedeniyle, karaciğer enzimlerinde yükselme, fibrozis, uzun dönemde karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom talasemi hastalarında demir birikim ile ilgili gelişen komplikasyonlardır (39).



Şekil 2.4: Aşırı demir birikiminin toksik etkileri (18).

2.10. Demir yükünün takibi

Talasemi major hastalarını vücutta biriken fazla demirin zararlı etkisinden korunmak için demir şelasyon tedavisi verilir. Şelasyon tedavisinin takibi için vücut demir yükünün güvenilir bir yöntem ile tespit edilmelidir. Bunun için Serum ferritin düzeyi takibi, karaciğer biyopsisi ile karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ölçümü, kardiyak ve karaciğer MRG T2* (Manyetik Rezonans Görüntüleme), SQUID (superconducting quantum interference device) yöntemleri kullanılmaktadır (5).

2.10.1. Serum Ferritin Düzeyi Takibi

Vücuttaki depo demirini takip etmede en yaygın kullanılan, non invazif, ucuz, seri ölçüme olanak veren, kolay uygulanabilen morbidite ve mortalite ile korelasyon gösterir (40,41). Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olup enflamatuvar olaylar, maligniteler, karaciğer hastalıklarında da yükselebilir. C vitamini eksikliğinde de ferritin düzeyi düşük çıkabilir (42).

Serum ferritin düzeyi ile karaciğer demir birikimi arasında korelasyon görüldüğü (37), fakat kalpteki demir yükü ile serum ferritin düzeyi arasındaise korelasyon olmadığı gösterilmiştir (43).

2.10.2.Karaciğer biyopsisi ile KDK hesaplanması

Vücutta ki demir yükünü belirlemede karaciğer (KC) biyopsisi, karaciğer demir ölçümü için altın standart bir yöntemdir. KDK (karaciğer demir konsantrasyonu) değeri 1,8 mg/g kuru ağırlığa kadar normal iken 7 mg/g kuru ağırlığa kadar belirgin bir yan etki gözlenmeyebilir. Devamlı yüksek KDK (karaciğer demir konsantrasyonu) değerleri (>15- 20 mg/g kuru ağırlık) kötü prognoz, karaciğer fibrozisine ilerleme veya karaciğer fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

2.10.3.Demir birikimi ve MRG:

Manyetik rezonans ekolarına bütün organlar farklı kontrastlarda cevap verir. Eko zamanı arttıkça organların kararması artarken, demir içeren organlar daha hızlı koyulaşır (44).

T2* bir dokunun iki kat koyulaşması için gerekli olan eko zamanını gösterir. Dokulardaki demir, MRG ile ölçülen T2* relaksasyon zamanını kısaltarak demir varlığında dokuların daha koyu görüntü vermesini sağlar. T2* değerinin azalması karaciğer demir yükünün arttığını gösterir. Kararsız demir türleri, vücut için toksik olmalarına rağmen, fizyolojik konsantrasyonlarda manyetik olarak sessizdir. Vücudun dolaşımdaki serbest demire karşı ilk savunma hattı olan ferritin, sitozolde serbestçe dağıldığında MRG tarafından zayıf bir şekilde tespit edilebilir (45). Demir MRG de kendi başına görülemez, ancak demirin su protonlarının çevre dokulara yayılan manyetik etkisi sayesinde demiri gösterebilir. Tipik olarak manyetik alan bozuklukları yaparak görüntülerin daha hızlı kararmasına neden olur (46).

2.10.3.1.Karaciğer Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)

Karaciğer MRG, karaciğer demir yükünü göstermede etkili non invazif bir yöntemdir (47). Karaciğer demir yükünün bu yöntemle tespit edilmesi, invazif ama altın standart bir yöntem olan karaciğer biyopsisi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (48,49).

Tablo 2.4: Karaciğer demir birikimi dereceleri (50).

T2*değeri	Karaciğer demir birikimi	Birikim derecesi
>6.3 msn	<2 mg/g (kuru ağırlık)	Normal
2,8-6,3 msn	2-5 mg/ g (kuru ağırlık)	Hafif
1,4-2,7 msn	5-10 mg/g (kuru ağırlık)	Orta
<1,4 msn	>10 mg/g (kuru ağırlık)	Ağır

2.10.3.2.Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Talasemi major hastalarında başlıca ölüm sebebi kardiyak demir yüküne bağlı kalp yetmezliği ve kardiyak aritmilerdir (51).

Serum ferritin düzeyi ile kalpteki demir birikimi arasında tam korelasyon gösterilemediği ve bu hastalar için kardiyak biyopsi imkânı da olmadığından, kardiyak MRG kardiyak demir yükünü belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (52,53).

Tablo 2.5: Kalp demir birikimi dereceleri (54).

T2* değeri	Birikim derecesi
>20msn	Normal
15-20msn	Hafif
10-14msn	Orta
<10msn	Ağır

2.10.4.SQUID

SQUID (superconducting quantum interference device) KDK ile orantılı olan karaciğer paramanyetikliğini ölçer. Bu yöntemde çok pahalı olan sıvı helyum kullanılır. SQUID ölçümün fiziksel temeli, depolanan demirin ferritin ve hemosiderin formunda bir ferrik bileşen olarak bulunmasına dayanmaktadır. Noninvazif olmasına rağmen çok pahalı olması ayrıca, SQUID cihazının paramanyetik güçlerden (asansörler, arabalar gibi) uzak tutulması gerektiğinden kullanımı dünyada sadece birkaç merkezde bulunmaktadır (40).

2.11.Beta Talasemi Major Komplikasyonları

2.11.1.Kardiyak Komplikasyonlar

Talasemi majör hastalarında en sık görülen ölüm sebebi kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve/veya ölümcül aritmiler nedeniyle gelişen kardiyak komplikasyonlardır (55).

Kalpdeki demir birikimi asıl olarak ventrikülde olur ancak, miktar olarak en çok epikardiyumda bulunmaktadır (56). Biriken demir sadece ventrikülde değil atriyumda da birikerek genişlemeye de sebep olabilir. Vücuttaki demir düzeyi hemosiderin/ferritin depolarını ve transferrin bağlama kapasitesini aşınca serbest demir hücre içine girerek hidroksil radikallerini oluşturup myokarda apoptozis ve fibrozis gelişimine sebep olur (57). Artan serbest demir kalsiyum-ryanodin kanallarından kalsiyum akışına neden olarak myokard kontraktilitesini bozarak kalp yetmezliğine neden olur (58). Myokardiyal fibrozis ve kalsiyum akışındaki bozukluklar sonucunda kardiyak aritmiler gelişir (51).

Talasemi majorlu hastalarda atriyal fibrilasyon en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur (37). Kardiyak demir birikimini göstermede altın standart yöntem biyopsidir ancak pratik kullanımı olmadığı için biyopsinin yerine rutinde kardiyak MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yöntemleri kullanılmaktadır (12).

Talasemi majörli hastalarında yapılan ekokardiyografi ile görüntülemelerde restriktif kardiyomyopati tespit edilmiştir (59). Talasemi Hastaların kardiyak fonksiyonlarını belirlemek, komplikasyonların takibini ve tedavisini düzenlemek amacıyla düzenli olarak elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik EKG monitorizasyonu ve yıllık kardiyak MRG ile bu hastaların değerlendirilmesi erken tanı için önemlidir.

2.11.2.Hepatik Komplikasyonlar

Karaciğer dolaşımında transferrine bağlı olmayan demir türleri için en önemli hedef ve ana depolama organıdır (60). Kronik karaciğer hastalığında ki asıl risk karaciğer sirozu ve onun sonucunda gelişen hepatoselüler karsinomdur (61). Talasemi hastalarında transfüzyonlara bağlı vücutta biriken fazla demir ilk olarak karaciğer kupffer hücrelerinde birikir. Biriken bu demir karaciğerin depo kapasitesini aşınca hepatik parankim hücrelerine geçip karaciğerde fibrozis ve siroza neden olur(62).

Karaciğer demir birikimi seri ferritin ölçümleri ve non invazif bir yöntem olan karaciğer MRG ile düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Karaciğer yetmezliği açısından

hastalarda serum transaminazlar, batin USG, MRG ile takip edilmeli gerekirse karaciğer biyopsisi de düşünölmelidir.

2.11.3.Solunum Sistemi Komplikasyonları

Talasemi majör hastalarının solunum sistemindeki temel patofizyoloji, alveolar septa ve vasküler yatakta biriken demir ve pulmoner hemosiderozis olarak belirlenmiştir (63). Talasemi hastalarının akciğerinde biriken demir restriktif akciğer hastalığına yol açar (64). Landing ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları çalışmada Talasemi major hastalarının bazılarında pulmoner hemosiderozis, alveolar septa ve kan damarlarında birikim olduğu ve bu bulguların restriktif akciğer hastalığına neden olabileceğı öne sürölmüştür (63).

2.11.4.Hematolojik Komplikasyonlar

2.11.4.1.Tromboembolik komplikasyonlar

Talasemi major hastalarında artmış hiperkoagülopatiye yatkınlık nedeni ile bu hastalarda iskemik ataklar, venöz tromboemboli, pulmoner emboli, arteriel oklüzyon gibi komplikasyonlar görölmüştür (65,66).

Membran lipidlerinde serbest demir nedeniyle fosfolipid yapısı değişir ve membran lipidlerindeki bu değişime bağılı olarak talasemi hastalarında eritrosit yıkımı artar ve eritrositler endotele tutunarak trombin yapımı ve trombosit aktivasyonunu sağlayarak tromboembolilerin oluşmasına neden olur (67,68).

2.11.4.2.Alloimmünizasyon

72 saatten az saklanmış, ABO uyumlu trombosit verilmesine rağmen hastalarda beklenen trombosit sayısındaki artışın olmaması trombosit refrakterliği olarak tanımlanmıştır. Alloimmünizasyon gelişimi talasemi hastalarında transfüzyonu zorlaştırmaktadır. Singer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lökositten arındırılmış ürün verilen 5 hastada alloimmünizasyon gelişirken lökosit filtresiz ürün verilen 13 hastada ise alloimmünizasyon gelişmiş. Aynı çalışmada subgrup uygun kan ve sadece ABO uygun kan verilen gruplar arasında alloimmünizasyon gelişme açısından anlamlı fark bulunmuş ve ilk grupta alloimmünizasyon %2,8 oranında gelişirken ikinci grupta %33 oranında olduğu gösterilmiştir (69).

2.11.4.3.Hipersplenizm

İnefektif eritropoez nedeniyle meydana gelen ekstramedüller hematopoez ve artan yıkım nedeniyle dalak boyutları artarak hipertrofi gelişir. Artan dalak boyutları; eritrositlerin yanında diğer kan elemanlarının da yıkıma uğratır ve tüm kan elemanlarında azalma yani pansitopeni gelişir. Splenomegali, bisitopeni veya pansitopeni, selüler kemik iliği ve splenektomi ile sitopeninin düzelmesi hipersplenizm olarak tanımlanmıştır (62,70).

2.11.5.Enfeksiyonlar ile ilgili komplikasyonlar

Transfüzyona bağımlı olan talasemi hastalarında allojenik eritrosit süspansiyonu, transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonların geçişi için direkt risk oluşturur (71).

Hastalarda görülen inefektif eritropoez, hemoliz ve anemi immün sistemi baskılayarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir (72).

Talasemi hastalarındaki demir şelasyon tedavisi, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi tedavi yöntemleri enfeksiyon komplikasyonlarının gelişmesine sebep olabilir (14). Splenektomi sonrası en sık görülen enfeksiyonlar; S. Pneumonia, H. İnfluenza tip B ve N. Meningitis'in neden olduğu fulminan sepsis, menenjit ve pnömoni olup bu enfeksiyonların görülme riski normal nüfusa göre çok daha fazla artmıştır (73). Başka bir enfeksiyon kaynağı olan Yersinia enterocolitica; bağışıklığı normal olan kişilerde hastalık yapıcı etkisi düşük olup genellikle gastrointestinal sistemle sınırlı bir enfeksiyondur. Fazla miktarda kullanılabilir demir ve Desferrioksamin (DFO) şelasyon uygulaması Y. Enterocolitica'nın virulansını artırmakta olup talasemi major hastalarında sık görülen bir enfeksiyöz riski olduğu tespit edilmiştir (74).

2.11.6.Kemik ile İlişkili Komplikasyonlar

Talasemi hastalarında kemiklerle ilişkili komplikasyonlar, korteks incelmesine ve kavite genişlemesine bağlı olarak gelişir. Sürekli olarak kan transfüzyon alan ve eritropoezin baskılandığı hastalarda kemiklerde meydana gelen değişimler bir miktar önlenebilir. Ancak transfüzyonel demir yükü, demirin eklem boşluğu, kıkırdak ve sinovyumda birikmesine ve kemiklerde meydana gelen değişikliğe sebep olmaktadır (75,76). Kemik yapıda meydana gelen değişimler, öncelikle el ve ayak kemiklerinde görülür. Falanks, metakarpal, metatarsal kemiklerde dikdörtgen bir görüntü oluşur. Kafa kemiklerinde ise, diploe mesafesinde genişleme, trabekülalarda dik olarak belirginleşme görülür ve bu değişime bağlı direk kafa

grafisinde ‘hair on end’ işareti denilen dikine duran saç görüntüleri oluşmaktadır. Maksiller kemikte genişleme, üst kesici dişlerde belirginleşme ve orbital yapıların ayırık olması nedeni ile meydana gelen bu görünüme talasemik yüz görünümü adı verilmektedir (77–79).

Radyolojik olarak humerus ve femur gibi uzun kemiklerin kortekslerinde incelme, medüller kavitede genişlemeler ve uzun kemiklerin epifizlerinin erken kapanması nedeniyle bu kemikler kısa olurlar (80).



Şekil 2.5: ‘hair on end’ görüntüsü

2.11.7.Endokrinolojik Komplikasyonlar

Artmış demir birikimi talasemi hastalarında endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı ortaya çıkmaktadır (81). Bu hastalarda hipoparatiroidizm, hipotiroidi, puberte bozuklukları, hipogonadizm, boy kısalığı, osteoporoz ve diabetes mellitus gibi sık endokrinopati görülebilmektedir (82).

2.11.7.1.Büyüme Geriliği ve Boy Kısalığı

Talasemi majör hastalarının %30-50’sinde büyüme geriliği görülebilmektedir (83). Beta talasemi hastalarında boy kısalığı sık görülen bir komplikasyondur. Bu hastalardaki büyüme geriliği; artmış eritropoez ve kalori ihtiyacının karşılanamaması, kronik anemi, demir yükü nedeni ile hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesi, hipotiroidi ve büyüme hormonu salgılanmasında bozukluk gibi nedenlere bağlı gelişir (84). Şelasyon tedavisi alan talasemi

hastalarında büyüme geriliği daha az görülmesine rağmen şelasyon tedavisinin kendisinin de kırkırdak dokuda birikerek büyüme geriliğine yol açtığı da bildirilmiştir (85–87).

Desferoksaminin metafizlerde kollajen sentezini ve osteoblastları inhibe etmesi nedeni ile toksik etkilerini azaltmak için tedaviye 2-3 yaşından sonra başlanması ve tedavi dozunun 50 mg/kg/günü aşmaması gerektiği bildirilmiştir (88).

2.11.7.2.Hipogonadizm ve Puberte Gecikmesi

Talasemi majorlu hastalarda hipofiz bezinde ve gonadlardaki demir birikimi nedeni ile hipogonadizm gelişir (89). Hipofiz ve hipotalamus gonadlardan daha fazla etkilenirse hipogonodotropik hipogonadizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonodotropik hipogonadizm ortaya çıkar (83). Hastaların % 32,5'inde hipogonadotropik hipogonadizm görülür (90). Puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin geliştiği, üreme yeteneğinin, cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır. Pubertal dönemde, gonad ve genital yapılar gibi primer cinsiyet özellikleri ve meme gelişimi, pubik kıllanma, ses değişikliği gibi sekonder cinsiyet özellikleri belirginleşir ve gelişir. Kız çocuklarında 8 yaş, erkek çocuklarında ise 9 yaş pubertenin başlama yaşı olarak kabul edilir. Kızlarda ilk olarak meme gelişimi ile erkek çocuklarında ise testis volümünün 4 mililitreye ulaşması ile puberte başlar. Pubertal gecikme ise kız çocuklarında 13 yaş, erkek çocuklarında 14 yaş dolmasına rağmen sekonder cinsiyet özelliklerin görülmemesi olarak tanımlanır (91). Kız çocuklarında FSH, LH, östradiol ve erkek çocuklarında FSH, LH, testosteron hormon düzeylerine bakılarak pubertal seviyede olup olmadığına bakılabilir (92).

2.11.7.3.Hipotiroidizm

Ağır anemisi veya demir yükü olan hastalarda tiroid bezinde demir birikimine bağlı genellikle ikinci dekatta görülmektedir. Uygun demir şelasyon tedavisi alan hastalarda hipotiroidi nadir görülür. Genel olarak görülme sıklığı %6-16'dır (93). Talasemi majorlü hastalarda tiroid bezinde demir birikimine bağlı olarak hipotiroidi gelişir. Hastaların büyük bir kısmında primer tiroid disfonkiyonu görülür, sekonder hipotiroidizm hipofiz bezinin demir birikimi hasarı nedeniyle nadiren görülür (94). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (95). Ayrıca tiroid fonksiyon testi bozukluğu olan hastalar yoğun şelasyon tedavisiyle geri döndürülebilir(96).

Hipotiroidi tanısı için serbest T4 ve TSH bakılması gerekmektedir. TSH yüksek, sT4 düşük olan hastalarda primer hipotiroidi. TSH yüksek sT4 normal olan olgularda subklinik hipotiroidi, TSH'nın normal sT4'ün düşük olduğu durumda sekonder hipotiroidi düşünülerek bu durumda TRH stimülasyon testi yapılarak kesin tanı konmalıdır (96,97).

2.11.7.4.Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi ya da çok daha nadir olarak PTH reseptör direnci nedeni ile gelişen kalsiyum düşüklüğü ve yetersiz parathormon (PTH) salgısı ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Hipokalsemi varlığında düşük normal PTH, hipoparatiroidizm için klasiktir. Bunlara ek olarak, fosfor düzeyleri yüksektir. Hastaların 1,25–dihidroksivitamin D düzeyleri alt sınırdan veya düşük olabilir (98).

Talasemi major hastalarında daha az sıklıkta görülen bir endokrin bozukluktur. Talasemi hastalarında hipoparatiroidi sıklığı %3,6-22,5 arasında görülmektedir (84). Patogeneizde artmış demir yükünün paratiroid bezinde serbest radikallerin artmasına, mitokondriyal ve lizozomal membranda hasar oluşturarak, paratiroid bezinde toksik etki yapması sonucu PTH sekresyonunun bozulması nedeni ile meydana gelir (99).

2.11.7.5.Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik hipotalamik-pitüiter-adrenal aksıta meydana gelen herhangi bir bozukluğa bağlı olarak, adrenal korteksten salınan glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin ve androjenlerin yetersiz salınması sonucu oluşan klinik tablodur (100). Beta talasemi hastalarında klinik adrenal yetmezlik (AI) %0-45 gibi değişen oranlarda görülmektedir (101). Adrenal bezde mineralokortikoid sentezinin yapıldığı zona glomerülozda ve hipofiz bezinde demir birikimi nedeni ile meydana gelmektedir (78,102).

Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi genellikle 10–20 µg/dl düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl' nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür ancak tek başına tanı koydurucu değildir (103).

2.11.7.6.Diabetes Mellitus

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı bir metabolizma bozukluğudur (104). Talasemi hastalarında diabetes mellitus (DM) sıklığı %2,3-24 arasında

görülmekte olup insülin bağımlı diabetes mellitus sıklığı ise %4,9 oranında olduğu bildirilmiştir (105). Talasemi hastalarında diabetes mellitus gelişiminde ilk olarak insülin yapım azlığından çok demir ile ilişkili olan insülin direncinden kaynaklanmaktadır. Pankreatik beta hücrelerinde demir birikiminin direk toksik etkisinin sonucunda pankreasın beta hücrelerinde hasar gerçekleşir (106). Talasemik diabetes mellitus hastalarında glisemik kontrol takibi talasemi majorda inefektif eritropoez, eritrosit ömrünün kısa olması ve sık kan transfüzyonları nedeni ile 3 aylık kan şekeri düzeyi hakkında bilgi veren HbA1c güvenilir olmayıp bunun yerine aylık fruktozamin değerlendirmesi yapılması önerilir (107).

Açlık plazma glukozu(APG) ≥ 126 mg/dl, Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları, HbA1c $\geq 6,5$ diyabetes mellitus için tanı kriterleri kabul edilmektedir (104).

2.11.7.7.Osteoporoz ve Osteopeni

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (108). Osteopeni ve osteoporoz artmış kemik fraktürü riskiyle beraber talasemi major hastalarının hayat kalitelerini etkileyen, %40-50'sinde görülen sık bir komplikasyondur (109).

Talasemi majorda ki osteoporoz patogenezi çok faktörlüdür; kemik iliği genişlemesi, endokrin disfonksiyon ve aşırı demir yüklenmesi, COL1A-1(Collogen type 1 Alpha 1 Chain) gen polimorfizmi gibi genetik faktörler, bu hastalarda düşük kemik kütlesinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Osteoblast aktivitesindeki azalış ve osteoklast aktivitesinde meydana gelen artış osteoporozun gelişmesine neden olur (109). Osteoporoz tanısı için kullanılan en yaygın yöntem DEXA'dır (dual enerji x-ray absorbsiyometre). Bu yöntem ile kemik mineral yoğunluğu iki boyutlu olarak noninvaziv ölçülür ve yoğunluk (g/cm²) değerlendirilir.

T skoru genç referans popülasyon ile karşılaştırmanın standart sapmasını verir, Z skor ise aynı yaş grubunun değerlendirilmesinin standart sapmasını verir. T skoru -1 ve üzerindeki değerler normal, -1 ile -2,5 arası osteopeni, -2,5 ve altındaki değerler osteoporoz olarak değerlendirilir. -2,5 altındaki T skoru ve kırık eşlik etmesi şiddetli osteoporoz olarak tanımlanır. Erişkin hastalarda DEXA için alınan T skor, çocuk hastalarda Z skoru olarak kullanılmaktadır. Z skor yorumlamada ise -2 üzeri yaşa göre beklenen değerler arasında, -2 ve altındaki değerler ise yaşa göre beklenen değerden düşük olarak değerlendirilir (110).

Talasemi major hastalarında osteoporozun erken tanısı ve takibi için yıllık DEXA ile tarama önerilmektedir (18).

2.12.Beta Talasemi Majorda Tedavi Yöntemleri

Beta talasemili hastalarda asıl tedavi düzenli aralıklarla yapılan eritrosit transfüzyonu ve artmış demir yükünü kontrol altında tutan demir şelasyon tedavileridir. Hematopoetik kök hücre nakli ise küratif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (111).

2.12.1.Transfüzyon Tedavisi

Transfüzyon tedavisinin amacı anemi oluşmasını önlemek, inefektif eritropoez oluşmasını engellemektir. İnefektif eritropoez önlenerek buna bağlı ortaya çıkan anemi, kemik deformiteleri, hepatosplenomegali, ekstramedüller hematopoez, artan gastrointestinal demir emilimi ve gelişme geriliği gibi komplikasyonların gelişmesini engellemeye çalışılmaktadır (18). Tanı konduğu zaman Hb:7gr/dl altında ise hemen transfüzyon başlanmalıdır. Hb:7 gr/dl üzerinde fakat büyümede duraksama, kemik değişiklikleri ve dalakta hızlı büyüme olursa transfüzyon başlanmalıdır. Talasemi majör hastalarında pretransfüzyon Hb seviyesini 9 gr/dl civarında tutacak şekilde 2-3 hafta aralıklarla yapılan transfüzyondur (112). Hipertransfüzyon, eritrosit transfüze edilmeden önce Hb düzeylerinin 9-10 g/dl üzerinde ve ortalama 12 g/dl olacak şekilde yapılan transfüzyondur. Böylece kardiyak yük azaltılır, barsak demir emilimi azalır ve kemik anormallikleri önlenabilir (113,114). Süpertransfüzyon, transfüzyon öncesi hemoglobini 12 g/dl üzerinde ve ortalama 14 g/dl için yapılan transfüzyon yöntemidir. Bu yöntemde amaç kronik doku hipoksisinin önlemektir (113). Talasemili hastalarda genellikle 10-15 ml/kg ES (Eritrosit Süspansiyonu) önerilmektedir Splenektomi yapılmamış hastalar ortalama olarak her yıl 180 ml/kg, splenektomi yapılmış hastalar da ise 133 ml/kg ES ihtiyacı olmaktadır (112).

Tablo 2.6: Beta talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri (5).

Hemoglobin düzeyi	Transfüzyon öncesi 9-10 g / dL olmalı, transfüzyon sonrası Hb 15 g/dl'yi aşmamalıdır.
Transfüzyon hızı	4-5 mL/kg/saati geçmemelidir. Özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda volüm yükü dikkate alınmalıdır.
Transfüzyon miktarı	10-20 mL/kg
Transfüzyon sıklığı	3-4 hafta aralıklarla
Transfüzyon ürünü	Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu

2.12.2.Demir Şelasyon Tedavisi

Talasemi majorlu hastalarda sık yapılan eritrosit transfüzyonları ve artmış intestinal demir emilimi nedeniyle vücutta demir birikimi olmaktadır (18). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık olarak 200 mg demir içermektedir. İnsan fizyolojisinde demir dengesi intestinal absorpsiyon düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir atılım mekanizması olmadığından talasemili hastalarda doku ve organlarda demir birikimi meydana gelmektedir (21).

Hastalar düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelasyonunun başlanması önerilmektedir. Serum ferritin düzeyine en az 3 ay aralıklarla bakılması ve 500-1000 ng/mL düzeyinde tutulması hedeflenmelidir (5). İdeal bir demir şelatörünün, Fe+3 afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizmasının yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, sadece aşırı demiri uzaklaştırmalı, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli, toksik olmamalı ve kullanımı kolay nitelikte olmalıdır (115).

2.12.2.1.Desferrioksamin (DFO)

Deferoksamin hekzadentate (altı dişli) bir demir şelatörü olup transferrine bağlı olmayan demire bağlanır (112). Desferoksamin hem demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atar, hem de serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltarak etkiki olur. Eritrositlerin yıkımı ile oluşan demir DFO'ya bağlanıp idrar ile atılırken,

hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile uzaklaştırılır (21). Desferoksamin taşınabilir bir pompa aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyon ile uygulanır (116). Genellikle haftada 5-7 gün kullanımı önerilmektedir. İlacın 2 yaşından önce ise kullanılmaması, büyüme tamamlanana kadar 40 mg/kg/gün, büyüme tamamlandıktan sonra ise 50 mg/kg/günün geçilmemesi önerilir (21).

Desferrioksamin alan hastalarda C vitamini kullanımı demir depolarını daha fazla mobilize ederek demir atılımını arttırmaktadır. Yapılacak DFO infüzyon öncesi 200 mg oral yoldan C vitamini verilebilir. Ancak tek başına DFO kullanmadan C vitamini kullanımının, serbest demiri arttırmasından dolayı, serbest radikal oluşumuna yol açabileceği unutulmamalıdır (18).

Yüksek doz DFO kullanımında sensörinöral işitme kayıpları görüldüğü için DFO şelasyonuna başlamadan önce ve başladıktan sonra yıllık odyometri kontrolü yapılmalıdır. İşitme kaybı erken tespit edilirse geri dönüşümlüdür (117).

DFO görme ile ilgili problemlere de neden olabilir. Göz ile ilgili toksisite oluştuğunda, ışık ve renk duyusu kaybı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı kaybı gibi yakınmalar görülebilir. Bu hastalarda oküler toksisite takibi için yıllık göz muayenesi yapılmalıdır (118). Oküler veya işitsel bir toksisite geliştiğinde, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO tedavisine ara verilmelidir (119).

Talasemi hastalarında artmış demir yükü nedeniyle yersinia enterocolitica enfeksiyon riski artar ve DFO şelasyon tedavisi ile bu risk daha da artmaktadır. Nedeni açıklanamayan ateş, ishal, karın ağrısı olduğunda hastalardan gaita örneği ve kan kültürleri alınmalı yersinia enterocolitica ekarte edilene kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır (120).

2.12.2.2.Deferipron (DFP)

Deferipron ülkemizde 2004 yılından beri demir şelatör olarak kullanılmaktadır (121). Deferipron tedavisinin 75 mg/kg/gün dozunda kullanılması tek başına demir dengesini negatif yönde sağlamada etkili olmasına rağmen, yetersiz kalan olgularda ise 100 mg/kg/gün dozuna yükseltilebilmektedir (122). Deferipron bidentate ve lipofilik bir şelatör olup etkisi esas olarak plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin (NTBI) mobilizasyonunu ve atılımını sağlamaktadır (115).

Deferipron'un en ciddi yan etkisi %0,5 sıklık ile görülen agranülositozdur. Mutlak nötrofil sayısı (ANS) <1500/mm³ nötropeni olarak tanımlanır. ANS >1000/ mm³ kaldığı sürece ilacın kesilmesi gerekmez fakat yakın takip gerekir. ANS <1000/mm³ ve >500/mm³

ise nötropeniden çıkıncaya kadar ilaç sonlandırılır. Nötropeniden çıkılınca DFP tekrar başlanılabilir. ANS <500/mm³ ise DFP sonlandırılır ve bir daha başlanması önerilmemektedir (123).

2.12.2.3.Deferasiroks (DFX)

Deferasiroks ülkemizde 2005 yılında, 2 yaş ve üzerinde olan talasemi hastalarında kullanılmak üzere onay almış, tridentate bir demir şelatörüdür. Mevcut demir yükünü korumak adına başlangıç dozu 20 mg/kg/gün olmakla birlikte negatif demir dengesini sağlamak için önerilen doz 30 mg/kg/gün dür. Aşırı demir yükü olduğu durumlarda ise 40 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir. Deferasiroks, karaciğerde ve kalpte birikmiş olan demiri mobilize eder. Bazı hastalarda böbrek fonksiyon testlerinde hafif bir serum kreatinin artışları görülmüş. DFX kullanan hastalarda bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomları ve bazı hastalarda ise ALT ve AST düzeyinde artış görülmüştür (124).

Deferasiroksun iki çeşit formasyonu mevcut olup hem filim kaplı tablet(FCT) hem de dağılabilir tablet(DT), vücut ağırlığına göre dozlanan, günde bir kez oral kullanılan demir şelatörleridir. FCT, DT ile aynı etkin madde içerir, doz ayarlamalı DT ile elde edilen karşılaştırılabilir maruziyetini elde etmek için yardımcı maddeler (laktoz ve sodyum lauril sülfat) kaldırılmıştır. FCT'nin artan biyoyararlanımının bir sonucu olarak, aynı şelasyon etkisini elde etmek için gereken dozlar DT'den yaklaşık %30 daha düşüktür(125).

Tablo 2.7: Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması (5).

	DFO	DFP	DFX
Şelatör, demir kompleks	Hekzadantate (1:1)	Bidentate (3:1)	Tridentate (2:1)
Doz	25-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Yaş	>2 yaş	>2 yaş	>2 yaş
Uygulama	PE (SK, İV) 8-12 saat, 5-7 g/hafta	Oral (tablet- süspansiyon) Üç dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma Ömrü	20-30 dk	3-4 saat	8-16 saat
Atılım	İdrar-dışkı	İdrar	Dışkı
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, biyümede gecikme, allerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülüsitoz/nötropeni artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, ilerleyici olmayan kreatin artışı
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı, aylık ALT ölçümü	Aylık bir kez serum kreatinin, ALT, bilirubin, hemogram tayini

2.12.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tek küratif tedavi yaklaşımıdır. Bütün Beta talasemi majör'lu hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir. HLA uygun kardeş donör bulma şansı %25'tir. Kök hücre (kemik iliği, periferik kan, göbek kordon kanı) transplantasyonu yapılır. Halen en sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre kemik iliği transplantasyonudur. Hepatomegali, karaciğer biyopsisinde fibrozis varlığı, şelasyon tedavisine uyuma göre hastalar kök hücre transplantasyonu riski açısından sınıf I, II ve III olarak gruplandırılmıştır.

Günümüzde Beta talesemi majör hastaların kesin tedavisi kök hücre nakli ile mümkündür. En iyi sonuçlar hastalığın erken döneminde yani henüz talaseminin ve tedavisinin organ hasarı yapmadığı hastalarda alınmaktadır. Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan beta talasemi major hastaları kök hücre nakli mümkün olduğu kadar erken dönemde yapılmalıdır (5).

Tablo 2.8: Beta talasemi majör kemik iliği transplantasyonu risk sınıflaması (5).

	Şelasyon	Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var

2.12.4.Splenektomi

Talasemi hastalarında splenektomi endikasyonu hipersplenizm nedeniyle oluşan sitopeni, yıllık transfüzyon ihtiyacının 210-240 ml/kg'a ulaşması, semptomatik splenomegali olmasıdır. Splenektomi sonrası artan venöz tromboz, enfeksiyon, pulmoner hipertansiyon riski nedeniyle splenektomiye doğru karar vermek gerekmektedir. Özellikle enfeksiyon riski nedeniyle 5 yaş altındaki hastalarda kaçınılmalıdır. Splenektomi sonrası en sık görülen enfeksiyöz etkenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b ve Neisseria meningitidis'tir. Özellikle kapsüllü etmenlere karşılık splenektomiden en az 2 hafta önce ve sonraki 3-5 yıl içinde aşılama önerilmektedir ve her yıl influenza aşısı önerilmektedir. Splenektomi sonrasında ise oral ya da parenteral penisilin profilaksisi sürdürülmelidir (115).

2.12.5.Destek Tedavi Yöntemleri

Vitamin D: Vitamin D sekosteroid yapıda bir hormondur. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir.

Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20ng/ml vitamin D eksikliği, <10ng/ml durumunda ciddi

vitamin D eksikliği olarak kabul edilir (126). D vitamini eksikliği, hipoparatiroidizm gelişmeden önce talasemilerde erken başlayabilir. D vitamini eksikliği potansiyel olarak talasemide düşük kemik kütlesine katkıda bulunur. Talasemik hastalar giderek aşırı demir yükü geliştirir ve yaşlı talasemik hastalarda D vitamini karaciğer hidroksilasyonunda veya D vitamini emiliminde bir eksiklik olması olasıdır (97).

D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olduğundan Kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılması önerilir (127).

Folik asit: Ağır Talasemi major hastalarında folik asit eksikliği emilimde azalma, diyetle yetersiz alım nedeni ile megaloblastik anemi gelişir. Bu hastalara 1 mg/gün folik asit takviyesi önerilmektedir (128).

2.13.Prenatal tanı ve talasemi önleme programı

Hemoglobinopatilerde ilk prenatal tanı 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından homozigot alfa-talasemi riski taşıyan bir gebe de fetal fibroblastlardan elde edilen DNA ile hibridizasyon yapılarak alfa talasemi tanısı konulmuştur (129).

Kalıtsal bir hastalık olan talaseminin, toplum taraması, genetik danışma, halk eğitimi ve doğum öncesi tanı yöntemleri kullanılarak hasta doğumunun uygun strateji ile önlenmesi, mevcut hastaların yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin artırılması amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından Hemoglobinopati Önleme Programı başlatılmıştır (112).

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 Tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'nde Beta Talasemi Majör tanısı ile izlenen cinsiyet farkı gözetmeksizin, 18-50 yaş arası 43 hastayı kapsamaktadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu Tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.05.2021 tarihli 269 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.3. Çalışma Planı

Araştırmaya dahil edilen bireylere ait yaş, cinsiyet, kullandıkları demir şelasyonu, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), estradiol, total testosteron, growth hormon (GH), insülin benzeri growth faktör (IGF-1), parathormon (PTH), D vitamini, ferritin, kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), hemoglobin (Hb), hemotokrit(Htc), kırmızı kan hücreleri (RBC), trombosit (Plt), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirübin, indirekt bilirübin, serum glukozu, albümin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, DEXA, kardiyak ve karaciğer MRG sonuçları hastanenin elektronik bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı ve elde edilen veriler kaydedildi.

Tarama yapılan hastalarda gelişen kardiyak, karaciğer, endokrin ve iskelet sistemi komplikasyonlarının, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının eşik değerleri belirlendi. Çalışma elde edilen bu veriler üzerinden yürütüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle incelenecek. Kategorik olmayan ve normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (chiquare) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki dağılımının normal olup olmamasına bağlı olarak Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile test edilecek. Hastalık sonrası gelişen

komplkasyon değişkenlerinin analizi Chi-Square ile istatistiksel testler kullandı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

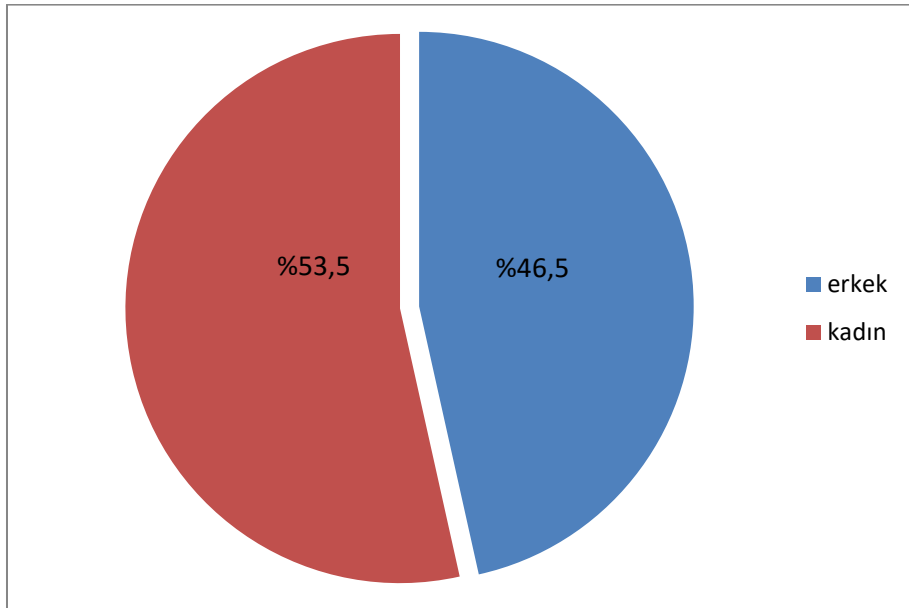
1) Çalışmamızı kapsayan hastaların yaş dağılımına bakıldığında en küçüğü 18, en büyüğü 50 yaşında olup ortalama yaş $26,6 \pm 7,26$ 'dır. Erkek cinsiyetin yaş ortalaması $25,25 \pm 6,06$ ve kadın cinsiyetin yaş ortalaması $27,78 \pm 8,11$ 'dir.

Tablo 4.1: Hastaların yaş ortalamaları.

	Yaş
En küçük	18
En yüksek	50
	Ortalama yaş
Tüm hastalar	$26,6 \pm 7,26$
Erkek	$25,25 \pm 6,06$
Kadın	$27,78 \pm 8,11$

2) Çalışmamızı kapsayan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında toplam 43 hasta(n:43) mevcut olup bunların %46,5' i (n:20) erkek, %53,5'i (n:23) kadın hastaydı.

Tablo 4.2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.



3) Çalışmamızı kapsayan hastaların ortalama ferritin değeri 1470,23 ng/ml olup en düşük ferritin düzeyi 163 ng/ml ve en yüksek ferritin düzeyi olan hasta ise 7432 ng/ml'dir. Erkek hastaların ortalama ferritin değeri 1511,15 ng/ml ve kadın hastaların ortalama ferritin değeri 1434,65 ng/ml'dir.

Tablo 4.3: Hastaların ferritin değerleri

	Ferritin(ng/ml)
En düşük	163
En yüksek	7432
	Ortalama ferritin(ng/ml)
Tüm hastalar	1470,23
Erkek	1511,15
Kadın	1434,65

4) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın tiroid fonksiyon testleri incelenmiş olup laboratuvarımızın TSH, sT3 ve sT4 değerlerinin referans aralıkları; TSH:0.35-5,5 µIU/mL sT4:0.89-1.76 ng/dL, sT3:2,3-4,2 pg/mL olarak kullanıldı.

Bu değerlere göre TSH>5,5 µIU/mL ve sT4<0.89 ng/dL ise primer hipotiroidi, TSH>5,5 µIU/mL ve sT4: normal aralıkta ise subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı 40'dır (%93,02). Verilerine ulaşılan hastaların %7,5'inde (n:3) subklinik hipotiroidi saptandı. Subklinik hipotiroidi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1884,33 ng/ml, hipotiroidi gelişmeyen hastaların ortalama ferritin düzeyi 1496,49 ng/ml olarak tespit edildi. Hipotiroidi gelişen hastalarda ki ferritin düzeyi hipotiroidi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,60).

Tablo 4.4: Hipotiroidi gelişen hastaların ortalama ferritin değerleri

	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
TSH<5,5 µIU/mL	37	%92,5	1496,49
TSH>5,5 µIU/mL	3	%7,5	1884,33

5) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın paratiroid hormon testleri incelenmiş olup laboratuvarımızın PTH, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) ve Albumin değerlerinin referans aralıkları; PTH:14-72 pg/mL, CA:8,8-10,6 mg/dL, P:2,5-4,5 mg/dL, Albumin: 3.5-5.2 gr/dL olarak kullanıldı.

Bu değerlere göre PTH<14 pg/mL ve CA<8,5 mg/dL ise hastalar hipoparatiroidi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı 39'dur (%90,6). Verilerine ulaşılan hastaların %12,82'sinde (n:5) hipoparatiroidi saptandı. Hipoparatiroidi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 2527 ng/ml, hipoparatiroidi gelişmeyen hastaların ortalama ferritin düzeyi 1415,26 ng/ml olarak tespit edildi. Hipoparatiroidi gelişen hastalarda ki ferritin düzeyi hipoparatiroidi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak hipoparatiroidi gelişen ve gelişmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,40).

Tablo 4.5: Hipoparatiroidi gelişen hastaların ortalama ferritin değerleri

	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
PTH<14 pg/mL	5	%12,82	2527,00
PTH>14 pg/mL	34	%87,18	1415,26

6) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın hipogonadizm testleri incelenmiş olup laboratuvarımızın FSH, LH, Östradiol, Total Testosteron, değerlerinin referans aralıkları; FSH:2,5-10,2 mIU/ml ((folliküler faz referans aralığı) LH:1,9-12,5 mIU/ml Östradiol:19,5-144 pg/mL (folliküler faz referans aralığı) T. Testosteron: 16-21 yaş için;118,2-948.2ng/dl, 21-49 yaş için; 164.94-753.382 ng/dl olarak kullanıldı.

Bu değerlere göre kadınlarda Östradiol<30 pg/mL erkeklerde T. Testosteron<300 ng/dl ise hipogonadizm olarak kabul edildi. LH ve FSH referans değerinin üzerinde ise hipergonadotropik hipogonadizm, altında ise hipogonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı 40'dır (93,02). Bu hastaların %22,5'inde (n:9) hipogonadizm tespit edildi. Verisine ulaşılan kadınların %91,3'ü (n:21) ortalama östradiol değeri 95,61 pg/ml, en düşük östradiol değeri 11,8pg/ml, en yüksek östradiol değeri

455,71pg/ml'dir. Verisine ulařılan erkeklerin %95'i(n:19) ortalama total testosteron deęeri 450,17ng/dl, en dūřuk T. testosteron deęeri 8,03ng/dl, en yūksek T. testosteron deęeri 910,16ng/dl olarak tespit edildi.

Verilerine ulařılan kadın hastalardan %91,3 (n:21) hipogonadizm gōrūlme oranı %23,8 (n:5) olup hipogonadizm gōrūlen kadın hastaların %14,28'inde (n:3) hipergonadotropik hipogonadizm ve %9,52 (n:2) hastada ise hipogonadotropik hipogonadizm gōrūldū.

Hipogonadizm gōrūlen kadın hastaların ortalama ferritin deęeri 2134,20ng/ml, hipogonadizm olmayan kadın hastaların ortalama ferritin deęeri 1310,38ng/ml olarak tespit edildi. Hipogonadizm geliřen kadın hastalarda ki ferritin dūzeyi hipogonadizm geliřmeyen kadın hastalara gōre daha yūksek olduęu gōrūlmūř ancak hipogonadizm geliřen ve geliřmeyen kadın hastaların ferritin dūzeyleri arasında anlamlı bir iliřki istatistiksel olarak saptanmadı ($p=0,20$).

Verilerine ulařılan erkek hastalardan %95 (n:19) hipogonadizm gōrūlme oranı %21,1 (n:4) olup hipogonadizm gōrūlen erkek hastaların tamamında hipogonadotropik hipogonadizm gōrūldū.

Hipogonadizm gōrūlen erkek hastaların ortalama ferritin deęeri 3020,50ng/ml, hipogonadizm olmayan erkek hastaların ortalama ferritin deęeri 1101,93 ng/ml olarak tespit edildi. Hipogonadizm geliřen erkek hastalarda ki ferritin dūzeyi hipogonadizm geliřmeyen erkek hastalara gōre daha yūksek olduęu gōrūlmūř olup hipogonadizm geliřen ve geliřmeyen erkek hastaların ferritin dūzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki saptandı ($p=0,049$).

Tablo 4.6: Hipogonadizimli hastaların östrodiol, total testosteron ve ortalama ferritin değerleri

	Kadın		Erkek	
	Östradiol		T. Testosteron	
Hasta sayısı	21		19	
Ortalama değer	95,61 pg/ml		450,17 ng/dl	
En düşük	11,80 pg/ml		8,03 ng/dl	
En yüksek	455,71 pg/ml		910,16 ng/dl	
	Hipogonadizm (östradiol <30 pg/ml)		Hipogonadizm (T. testosteron<300 ng/dl)	
Hasta sayısı	5		4	
Oran	%23,8		%21,1	
Hipergonodotropik hipogonadizm	%14,28		%0	
Hipogonodotropik hipogonadizm	%9,52		%21,1	
Ortalama ferritin(ng/ml)	Hipogonadizm Olan hasta	Hipogonadizm olmayan hasta	Hipogonadizm Olan hasta	Hipogonadizm olmayan hasta
	2134,20	1310,38	3020,50	1101,93

7) Çalışmamızı kapsayan 43 hasta adrenal yetmezlik açısından incelenmiş olup laboratuvarımızın ACTH ve Kortizol değerlerinin referans aralıkları; ACTH:0-46pg/mL, Kortizol:4,3-22,4µg/dL olarak kullanıldı.

Bu değerlere göre Kortizol değeri<3µg/dL olanlar yüksek olasılıkla adrenal yetmezlik olarak kabul edildi. Kortizol değeri:3-10µg/dL arasında olan orta olasılıkla adrenal yetmezlik olarak değerlendirildi. Kortizol >10µg/dL ise normal olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %95,34'tür (n:41). Bu hastaların hiçbirinde adrenal yetmezlik tespit edilmedi.

Tablo 4.7: Adrenal yetmezlik tanılı hasta sayısı

	Hasta sayısı	Oran
Kortizol<3µg/dL	0	%0
Kortizol>3µg/dL	41	%100

8) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın diabetes mellitus testleri incelenmiş olup çalışmamızda hastalarda rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları olan hastalar diyabetes mellitus olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %100'dür (n:43). Verilerine ulaşılan hastaların %2,32'sinde (n:1) diabetes mellitus saptandı.

Tablo 4.8: Diyabetes mellitus tanılı hasta sayısı

	Hasta sayısı	Oran
Glukoz<200 mg/dl	42	%97,68
Glukoz>200mg/dl	1	%2,32

9) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın vitamin D değerleri incelenmiş olup laboratuvarımızın 25(OH)vitamin D değerinin referans aralığı: 25(OH) Vitamin D Kış mevsimi için:10-60µg/L yaz mevsimi için: 20-120 µg/L olarak kullanıldı. Bu değerlere göre; Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 µg/L durumunda yeterli vitamin D düzeyi, <30 µg/L olanlarda ise vitamin D yetersizliği olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %90,6'dır (n:39). Verilerine ulaşılan hastaların %79,48'inde (n:31) D vitamini yetersizliği saptandı. D vitamini yetersizliği saptanan hastanın ortalama ferritin düzeyi 1316,74 ng/ml, D vitamini yetersizliği gelişmeyen hastaların ortalama ferritin düzeyi 2364,75 ng/ml olarak tespit edildi. D vitamini yetersizliği gelişen hastanın ferritin düzeyi D vitamini yetersizliği gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu görülmüş olup D vitamini yetersizliği gelişen ve gelişmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,10).

Tablo 4.9: Vitamin D yetersizliği görülen hastaların ortalama ferritin değeri

	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
D vit<30 µg/L	31	%79,48	1316,74
D vit>30 µg/L	8	%20,52	2364,75

10) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın IGF-1 değeri incelenmiş olup laboratuvarımızın IGF-1 değerlerinin referans aralıkları: IGF-1: 115-307ng/mL. olarak kullanıldı.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %86'dır (n:37). Verilerine ulaşılan hastaların %51,3'ünde (n:19) IGF-1 değeri düşük saptandı. IGF-1 düşüklüğü saptanan hastanın ortalama ferritin düzeyi 1624,47 ng/mL, IGF-1 düşüklüğü olmayan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1419,28 ng/mL olarak tespit edildi.

IGF-1düşüklüğü gelişen hastanın ferritin düzeyi IGF-1 düşüklüğü gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak IGF-1 düşüklüğü gelişen ve gelişmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,70).

Tablo 4.10: IGF-1 düşüklüğü görülen hastaların ortalama ferritin değeri

	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
IGF-1<115ng/mL	19	%51,35	1624,47
IGF-1>115ng/mL	18	%48,65	1419,28

11) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın osteoporoz tanısı için DEXA raporları incelenmiş olup DEXA raporu: T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır. Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2'nin üstünde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %95,34'tür(n:41). Verilerine ulaşılan hastaların %70,73'nde (n:29) kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptandı. Kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1456,76ng/ml, düşük kemik kütlesi gelişmeyen hastaların ortalama ferritin düzeyi 1179 ng/ml olarak tespit edildi. Kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi gelişen hastalarda ki ferritin düzeyi düşük kemik kütlesi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi gelişen ve gelişmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,60).

Tablo 4.11: Osteoporoz gelişen hastaların ortalama ferritin değeri

	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
Z skoru <-2	29	%70,73	1456,76
Z skoru>-2	12	%29,27	1179,00

12) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın kardiyak demir birikim dereceleri için kardiyak MRGraporları incelenmiş olup, Kardiak T2* değeri>20 msn normal, 15-20 msn hafif, 10-14 msn orta, <10 msn ağır demir birikimi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %62,8'dir (n:27). Verilerine ulaşılan hastaların %77,8'inde (n:21) normal düzeyde, %11,1'inde (n:3) hafif düzeyde, %3,7'sinde (n:1) orta düzeyde, %7,4'ünde (n:2) ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Normal düzeyde demir birikimi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1537,52ng/ml, hafif, orta ve ağır demir birikimi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1906,33 ng/ml olarak tespit edildi.

Demir birikimi hafif, orta ve ağır olan hastalarda ki ortalama ferritin düzeyi, demir birikim derecesi normal olarak kabul edilen hastalara göre ortalama ferritin düzeyi daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,50).

Tablo 4.12: Kardiyak demir birikim dereceleri ile ortalama ferritin düzeyleri.

Kardiyak MRG	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
Normal (>20 msn)	21	% 77,8	1537,52
Hafif (15-20 msn)	3	% 11,1	1906,33
Orta (10-14 msn)	1	% 3,7	
Ağır (<10 msn)	2	%7,4	

13) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın karaciğer demir birikim dereceleri için karaciğer MRG raporları incelenmiş olup, Karaciğer T2* değeri >6.3 msn normal, 2.8-6.3msn hafif, 1.4-2.7msn orta, <1.4msn ağır demir birikimi olarak değerlendirildi. Çalışmamızda verisine ulaşılan hasta sayısı %60,5'tir (n:26). Verilerine ulaşılan hastaların %26,9'unda (n:7) normal düzeyde, %30,8'inde(n:8) hafif düzeyde, %26,9'unda (n:7) orta düzeyde, %15,4'ünde (n:4) ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Normal düzeyde demir birikimi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1013,17ng/ml, hafif, orta ve ağır demir birikimi saptanan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1812,95ng/ml olarak tespit edildi. Demir birikimi hafif, orta ve ağır olan hastalarda ki ortalama ferritin düzeyi, demir birikim derecesi normal olarak kabul edilen hastalara göre ortalama ferritin düzeyi daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı (p=0,10).

Tablo 4.13: Karaciğer demir birikim dereceleri ile ortalama ferritin düzeyleri.

Karaciğer MRG	Hasta sayısı	Oran	Ferritin ortalama(ng/ml)
Normal (>6,3 msn)	7	%26,9	1013,17
Hafif (2,8-6,3 msn)	8	%30,8	1812,95
Orta (1,4-2,7 msn)	7	%26,9	
Ağır (<1,4 msn)	4	%15,4	

14) Çalışmamızı kapsayan 43 hastanın tam kan sayımı, biyokimya ve hormonal parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 4.14 ve Tablo 4.15 de gösterilmiştir.

Tablo 4.14: Hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri

Tam kan ve Biyokimya	Ortalama değerler
Kırmızı kan hücreleri (RBC)	3,23 10e6/uL
Hemogram (Hb)	8,62 g/dL
Hematokrit (Htc)	25,86 %
Trombosit (PLT)	686,44 10e3/uL
Glukoz	100,58 mg/dL
Albümin (Alb)	4,65 gr/dL
Total Bilirubin	2,85 mg/dL
İndirekt Bilirubin	2,32 mg/dL
Alanin aminotransferaz (ALT)	24,14 U/L
Aspartat aminotransferaz (AST)	32,35 U/L
Kalsiyum (CA)	9,33 mg/dL
Sodyum (NA)	138,44 mmol/L
Potasyum(K)	4,39 mmol/L
Fosfor(P)	4,40 mg/dL

Tablo 4.15: Hastaların hormonal parametrelerin ortalama değerleri

Hormon	Ortalama değerler
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	2,78 µIU/mL
Serbest T4 (sT4)	1,17 ng/dL
Serbest T3(sT3)	3,21 pg/mL
Luteinize edici hormon (LH),	8,29 mIU/ml
Folikül stimüle edici hormon (FSH)	8,74 mIU/ml
Estradiol	95,61 pg/mL
Total Testosteron	450,17 ng/dL
İnsülin benzeri growht faktör (IGF-1)	118,05 ng/mL
Kortizol	13,62 µg/dL
Parathormon (PTH)	30,36 pg/mL
D vitamini	21,68 µg/L
Ferritin	1470,23 ng/ml

5.TARTIŞMA

Talasemiler, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize, Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşan, otozomal resesif geçiş gösteren, heterojen bir grup hastalıktır. Ülkemizin coğrafik konumu, akraba evliliği sıklığı ve doğum hızının yüksek oluşu gibi nedenlerden dolayı ülkemizin birçok yerinde değişik oranlarda görülmektedir. Bu hastalar düzenli olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Düzenli transfüzyon ve intestinal demir emilimine bağlı vücutta demir birikimi görülmektedir. Biriken fazla demir hipofiz, gonadlar, pankreas, tiroid, karaciğer ve kalp gibi organlarda birikerek birçok komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Talasemilerde asıl tedavi düzenli eritrosit transfüzyonu ve artmış demir yüküne karşılık kullanılan demir şelasyon tedavileridir.

Bu çalışma 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 Tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'nde Beta Talasemi Majör Tanısı ile takipli hastalarda gelişen komplikasyonların incelenmesini kapsamaktadır.

Çalışmamızı kapsayan hastaların yaş ortalaması 26,6'dır. Hastaların %46,5' i erkek, %53,5'i kadın hastalardan oluşmakta olup, hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 8,62g/dl ve ortalama ferritin değeri 1470,23ng/ml olarak tespit edildi. Bordbar ve ark. 713 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 26,23 olup hastaların %45,5'i erkek, %54,4'ü kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9,5g/dl ve ortalama ferritin düzeyi 3134,4ng/ml olarak belirtilmiş (130), Shamshirsaz ve ark. 220 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 15,2 olup,%51,5'i erkek, %48,5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9,5 g/dl ve ortalama ferritin düzeyi 1678 ng/ml olarak belirtilmiş(131), başka bir çalışma olan Vogiatzi ve ark. 361 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 23,2 olup, %48,8'i erkek, %51,2'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9,7 g/dl ve ortalama ferritin düzeyi 1662ng/ml olarak belirtilmiştir(132). Çalışmamız Bordbard ve ark, Shamshirsaz ve ark. ile Vogiatzi ve ark. yaptığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ortalama hemoglobin ve ortalama ferritin düzeyleri arasında benzerlikler mevcut olup literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Bordbard ve ark. yaptığı çalışmada ortalama ferritin düzeyinin bizim çalışmaya göre daha yüksek olması, Vogiatzi ve ark. yaptığı çalışmada ortalama yaşı bizim çalışmaya göre daha düşük olmasını; farklı coğrafi bölgeler, çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, demir şelasyon kullanımı, tedaviye uyum ve düzensiz takipli hasta sayısı gibi durumlara bağlayabiliriz.

Talasemi majorlü hastalarda tiroid bezinde demir birikimine bağlı olarak hipotiroidi sık gelişir (94). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında g   li bir ilişki tespit edilmiştir(95). Çalışmamızı kapsayan hastaların %7,5'nde hiopotiroidi görülmüş olup bu hastaların tamamında subklinik hipotiroidi tespit edildi ve hipotiroidi gelişen hastaların ortalama ferritin düzeyi hipotiroidi gelişmeyenlere göre daha yüksek tespit edildi. Bordbard ve ark. yaptėėı çalışmada hastaların %10,7 oranında hipotiroidi görülmüş, bu hastaların %7,3'  subklinik hipotiroidi geri kalanı ise primer hipotiroidi olarak görülmüş (130), Shamshirsaz ve ark. tarafından yapılan çalışma hastaların %7,7 oranında hipotiroidi görülmüş(131), ülkemizde ise Baytan ve ark. tarafından 44 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hipotiroidi görülme oranı %6,8 olarak tespit edilmiştir (133). Çalışmamız Bordbard ve ark, Shamshirsaz ve ark. ile Baytan ve ark. tarafından yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçlar literatür ile uyumlu görülmüş ve hipotiroidi gelişen hastalarda ortalama ferritin düzeyi daha yüksek olduğu tespit edildi.

Hipoparatiroidi talasemi hastalarında aşırı demir yükünün paratiroid bezinde serbest radikallerin artmasına ve toksik etki yapması sonucu PTH sekresyonunun bozulması nedeni ile meydana gelir (99). Çalışmamızı kapsayan hastaların %12,82'sinde hipoparatiroidi tespit edildi ve bu hastaların ortalama ferritin düzeyi hipoparatiroidi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek tespit edildi. Bordbard ve ark. yapılan çalışmada hastaların %13,2 oranında hipoparatiroidi görülmüş (130), Pratico ve arkadaşlarının 110 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %12,4 oranında hipoparatiroidi tespi edilmiş (134). Gamberini ve arkadaşlarının 273 hasta üzerinde yapılan çalışmasında %10,6 oranında hipoparatiroidi görülmüş (135). Çalışmamız Bordbard ve ark, Pratico ve ark. ile Gamberini ve ark. tarafından yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzer olup, literatür ile uyumlu görüldü.

Talasemi majorlu hastalarda hipofiz bezinde ve gonadlardaki demir birikimi nedeni ile hipogonadizm gelişir (89). Çalışmamızı kapsayan hastaların %22,5'nde hipogonadizm tespit edildi. Kadın hastalar i nde hipogonadizm görülme oranı %23,8 olup, hipogonadizm görülen kadın hastaların %14,28'inde hipergonadotropik hipogonadizm ve %9,52 hastada ise hipogonadotropik hipogonadizm görüldü. Erkek hastalar i nde hipogonadizm görülme oranı %21,1 olup, hipogonadizm görülen erkek hastaların tamamında hipogonadotropik hipogonadizm görüldü. Hipogonadizm görülen hastaların ortalama ferritin değeri hipogonadizm gelişmeyen hastaların ortalama ferritin düzeyine göre daha yüksek tespit edildi.

Shamshirsaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada hipogonadizm erkeklerin %22,9'da ve kadınların %12,2'sinde görülmüş(131), Toumba ve ark. 435 hasta üzerinde yaptėėı

çalışmada hastaların%32,5 oranında hipogonadizm görülmüş(90), Gamberini ve ark. tarafından yapılan çalışmada %24 oranında hipogonadizm görülmüştür(135).

Çalışmamız Shamshiraz ve ark. ile Gamberini ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer oranda hipogonadizm görülmüş olup literatür ile uyumludur, çalışmamızda ayrıca hipogonadizm görülen erkek hastaların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Toumba ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise daha yüksek oranda hipogonadizm görülmüştür. Bu farklılığın hasta sayısına ve demir şelasyonu tedavi uyumuna bağlayabiliriz.

Talasemi hastalarında diabetes mellitus gelişiminde pankreatik beta hücrelerinde demir birikiminin direk toksik etkisi ve insülin direnci sonucunda kaynaklanmaktadır(106). Çalışmamızı kapsayan hastaların %2,32'sinde diabetes mellitus görüldü. De Sanctis ve ark. yaptığı çalışmada %3,2 oranında diabetes mellitus görülmüş (136),

Borgna- Pignatti ve ark. yaptığı çalışmada %6 oranında diabetes mellitus görülmüş (39), Khalifa ve ark. 56 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise %10,4 oranında diabetes mellitus görülmüştür (137). Çalışmamız De Sanctis ve ark. yaptığı çalışma ile benzer oranda diabetes mellitus görülmüş, Borgna-Pignatti ve ark. ile Khalifa ve ark. yaptığı çalışmalarda daha yüksek oranda diabetes mellitus görülmüş olup çalışmamız literatür ile uyumlu görülmemiştir. Çalışmalardaki farklı sıklıkta diabetes mellitus görülmesi hastaların farklı yaş ortalamaları, hasta sayıları, tedavi uyumu ve düzensiz takipli hasta sayısına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Talasemi majorda kemik iliği genişlemesi, endokrin disfonksiyon, aşırı demir yüklenmesi ve genetik faktörler, Osteoblast aktivitesindeki azalış ve osteoklast aktivitesinde meydana gelen artış bu hastalarda düşük kemik kütlesinin gelişmesine ve osteoporozun gelişmesine neden olur (109).

D vitamini eksikliği potansiyel olarak talasemilerde düşük kemik kütlesine katkıda bulunur. Talasemik hastalar giderek aşırı demir yükü gelişir ve yaşlı talasemik hastalarda D vitamini karaciğer hidroksilasyonunda veya D vitamini emiliminde bir eksiklik olması olasıdır (97). Çalışmamızı kapsayan hastaların %70,73'nde yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi ve hastaların %79,48'nde D vitamini yetersizliği tespit edildi, yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi gelişen hastaların ortalama ferritin düzeyi yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Vogiatzi ve ark. yaptığı çalışmada %69,8 oranında D vitamini yetmezliği görülmüş (132), Bordbar ve ark. yaptığı çalışmada %72,6 oranında yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptanmış (130), Mamtani ve ark. 44 hasta üzerinde yaptığı çalışmada %61,3 oranında osteoporoz tespit edilmiştir(137). Saffari ve ark. 77 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama

yaş 21,26 olup %70 oranında D vitamini yetersizliği ve %77 oranında ise beklenenden düşük kemik kütlesi görülmüştür (97).

Çalışmamız Vogiatzi ve ark, Bordbar ve ark, Mamtani ve ark. ile Saffari ve ark. ile yapılan çalışmalar ile benzer oranda beklenenden düşük kemik kütlesi ve D vitamini yetersizliği açısından benzer görülmüş olup literatür ile uyumludur.

Talasemi majör hastalarında en sık görülen ölüm sebebi kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve ölümcül aritmiler nedeniyle gelişen kardiyak komplikasyonlardır (55).

Vücuttaki demir düzeyi hemosiderin/ferritin depolarını ve transferrin bağlama kapasitesini aşınca serbest demir hücre içine girerek hidroksil radikallerini oluşturup myokarda apoptozis ve fibrozis gelişimine sebep olur (57). Serum ferritin düzeyi ile kalpteki demir birikimi arasında tam korelasyon gösterilemediği ve bu hastalar için kardiyak biyopsi imkânı da olmadığından, kardiyak MRG kardiyak demir yükünü belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (52). Kardiyak T2* değeri>20msn normal, 15-20msn hafif, 10-14msn orta, <10msn ağır demir birikimi olarak derecelendirilmektedir (54).

Talasemi hastalarında transfüzyonlara bağlı vücutta biriken fazla demir ilk olarak karaciğer kupffer hücrelerinde birikir. Biriken bu demir karaciğerin depo kapasitesini aşınca hepatik parankim hücrelerine geçip karaciğerde fibrozis ve siroza neden olur (62). Karaciğer MRG, karaciğer demir yükünü göstermede etkili non invazif bir yöntemdir (47). Karaciğer demir yükünün bu yöntemle tespit edilmesi, invazif ama altın standart bir yöntem olan karaciğer biyopsisi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (49). Karaciğer T2* değeri>6.3msn normal, 2,8-6.3msn hafif, 1,4-2.7msn orta, <1.4msn ağır demir birikimi olarak derecelendirilmektedir (50).

Çalışmamızı kapsayan hastaların Kalp T2 *MRG sonuçları; %77,8'inde normal düzeyde, %11,1'inde hafif düzeyde, %3,7'sinde orta düzeyde, %7,4'ünde ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Karaciğer T2 *MRG sonuçları; %26,9'unda normal düzeyde, %30,8'inde hafif düzeyde, %26,9'unda orta düzeyde, %15,4'ünde ağır düzeyde demir birikimi saptandı. Hem kalp hem de karaciğerde vücuttaki demir birikim derecesi hafif, orta ve ağır olan hastalarda ki ortalama ferritin düzeyi, demir birikim derecesi normal olarak kabul edilen hastalara göre ortalama ferritin düzeyi daha yüksek olduğu görüldü.

Majd ve ark. 85 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ortalama yaş 22,7 olup, serum ferritin seviyeleri karaciğer ve kalp demir yükü ile önemli bir ilişkiye sahip olduğu (T2 * Kalp P=0.002, T2 * Karaciğer P <0.001), istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Çalışmadaki hastaların Kalp T2 *MRG sonuçları;%41,1'i normal, %16,4'ü hafif, %21,1'i orta, %21,1'i ağır demir birikimi olarak tespit edildi, Karaciğer T2 *MRG

sonuçları; %41,1'i normal, %17,6'sı hafif, %35,2'si orta, %5,8'i ağır demir birikimi olarak tespit edilmiş (50).

Wahidiyat ve ark. 162 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ortalama yaş 14 olup, serum ferritin seviyeleri karaciğer ve kalp demir yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon görülmüş. Çalışmadaki hastaların Kalp T2 *MRG sonuçları; %82,2'si normal, %7,4'ü hafif, %2,4'ü orta, %4,9'u ağır demir birikimi olarak tespit edildi. Karaciğer T2 *MRG sonuçları; karaciğer demir birikim derecesi normal olan hasta hiç olmayıp, %15,4'ü hafif, %14,2'si orta, %70,4'ü ağır demir birikimi olarak tespit edilmiş(54).

Çalışmamız Majd ve ark. ile Wahidiyat ve ark. yaptığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında kardiyak ve karaciğer demir birimi olan hastalarda ortalama ferritin düzeyi demir birikimi olmayan hastalara göre daha yüksek görülmüş bu yönü ile literatürde ki araştırmalar ile bizim çalışmamız benzer görüldü, ancak çalışmamızda anlamlı istatistiksel bir ilişki gösterilemedi. Ayrıca çalışmalardaki hastalarda görülen demir birikim dereceleri oranları arasında da farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar hastalarda ki ortalama yaşın, hasta sayılarının, kardiyak ve karaciğer görüntülemesi olan hastaların azlığı ve demir şelasyon tedavisine uyum gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Moncrieff A. Anaemia of Von Jaksch. Proc R Soc Med. 1933;26:1359.
2. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. Indian J Med Res. 2011;134:493-7.
3. Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Orkin SH, Ginsburg D, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p.715-69.
4. Aksoy M.The history of beta-thalassemia in Turkey.Turk J Pediatr 1991;33:195-7.
5. Derneği, T. H. (2019). Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu 2011.
6. Kliegman RM. Nelson Text Book of Pediatrics, 20th edition, Elsevier, 2016; 2349-2350.
7. Öztuzcu S, Bay A, Nazarkahya G, Ulaşlı M, Aktekin E, Akbayram S, Korkmaz M, Tuşgöl F, Arslan A. Investigation of Distribution of Beta Thalassemia Hereditary Mutations in Gaziantep and the Surrounding Areas. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016; 7: 265-268.
8. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. Hematolog.2014;4-1:11-21.
9. Hemoglobinopati Tanı Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. ANKARA-2016. Available at:https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuketici-guvenligi-halk-sagligi-lab-db/Rehberler/Hemoglobinopati_Tani_Rehberi.pdf. Accessed january 14, 2021.
10. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri.1. Baskı Güneş Tıp Kitap Evi 2017 Ankara.
11. Durmaz B, Özkinay F. Tek hücrede real time PCR ile beta talasemi mutasyonlarının tanımlanması. Doktora Tezi. Genetik Doktora Programı- 2009. Ege Üniversitesi Sağlık 69 Bilimleri Enstitüsü. İzmir.
12. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;21;5-11.
13. Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions.Biochemistry. 2013;52:8539-55.
14. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
15. Türk Hematoli Derneği 2014: 4.1 F.KUTLAR.
16. http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Gene_Expression_II9-Regulation_of_Gene_Expression.htm.
17. Weatherall DJ. The Thalassemia. In Ernest B, Erslev AJ, Lichtman MA, Williams WJ. Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2000,547-580.

18. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi, Uluslararası Talasemi Federasyonu, Lefkoşa, 2014; 16-53.
19. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova’da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3: 17-23.
20. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 180-187.
21. Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009:1015-1106.
22. Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview, Ed. Stuart Roath, in Current Views on Thalassemia. Harwood Academic Publishers, Switzerland. 1992: 31-40.
23. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013;98:833-44.
24. Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha SR. Complications of HbH disease in adulthood. Br J Haematol 2014; 167:136.
25. Karataş Z. Alfa Talasemi, HematoLog, Türk Hematoloji Derneği, 2014: 4-1.
26. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood 2011; 118:3479.
27. Kumar R, Saraya AK, Choudhyr VP, Sundaram KR, Kailash S, Sehgal AK. Vitamin B12, folate, and iron studies in homozygous beta thalassemia. Am J Clin Pathol 1985; 84: 668-671.
28. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med. 1999;341: 99-109.
29. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 15;353:1135-46.
30. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. 2012;26 Suppl 1:S12-5.
31. Porter J. Pathophysiology of iron overload. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 7-12.
32. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D’Agruma L. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. Br J Haematol. 2000; 111:461-6.
33. Küpesiz OA, Beta talasemide tanı. Hematolog 2014; 4-1.
34. Uysal, Z. Hepsidin ve demir metabolizması. VI. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Ankara, s, 9.
35. Eleftheriou A. Talasemi Hakkında Herşey. Canalan D, Aydınok Y editör. Talasemi Federasyonu: Retma Matbaaa Antalya. 2005.

36. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95:26-36.
37. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl. J Med.* 2000;343:327-31.
38. Rieder RF, James GW 3rd. Imbalance in alpha and beta globin synthesis associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest.* 1974;54:948-56.
39. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
40. Brittenham GM, Cohen A, McLaren C. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42:81-85.
41. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook J, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone 1980:59-89.
42. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012; 120(18):3657-3669.
43. Tanner MA, Galanello R, Dessi C. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:543-547.
44. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;443-50.
45. Wood JC, Fassler J, Meade T. Mimicking liver iron overload using liposomal ferritin preparations, *Mag Res Med*, 2004, vol. 51 3(pg. 607-611).
46. Hazirolan T, Eldem G, Unal S, Akpinar B, Gümrük F, Alibek S, Haliloğlu M. Dual-echo TFE MRI for the assessment of myocardial iron overload in beta-thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol.* 2010;16:59-62.
47. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212(1): 227-234.
48. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124(4):697-711.
49. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363 (9406): 357-362.
50. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, et al. Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *Iran Red Crescent Med J* 2015 Apr; 17(4): e24959.
51. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2016 Mar; 1368(1):56-64.

52. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171–2179.
53. Puliyl M, Sposto R, Berdoukas VA, Hofstra TC, Nord A, Carson S, Wood J, Coates TD. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2014 Apr; 89(4):391-394.
54. Wahidiyat PA, Liauw F, Sekarsari D, Putriasih SA, Berdoukas V and Pennell DJ. Evaluation of cardiac and hepatic iron overload in thalassemia major patients with T2* magnetic resonance imaging, *Hematology* 2017; 22(8): 501- 507.
55. Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G, Yousefian S, Rostami T. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia major. *Caspian J Intern Med* 2017 Summer; 8(3):159-164.
56. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et.al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011 Apr 12; 123(14):1519-1528.
57. Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. 2015. Ironinduced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2015; 230182.
58. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al., on behalf of the American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. 2013. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 128: 281–308.
59. Mc Gowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003; 146:388-97.
60. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol* 2013 Jun; 90(6):501-507.
61. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013 Jan-Feb; 12(1):142-146.
62. ‘Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 3:307-25.’
63. Landing BH, Nadorra R, Hyman CB, et al. Pulmonary lesions of thalassemia major. *Perspect Pediatr Pathol* 1987; 11: 82-96.
64. Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging*. 2008 ;28(1):29-33.
65. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99; 36-43.

66. Sipahi T. Talasemide tromboembolik sorunlar ve tromboz. Canatan D, Aydnok Y (editörler) Talasemi ve Hemoglobinoopatiler Tan ve Tedavi. Retma Matbaacılık, Antalya 2007; 201-205.
67. Kenneth IA, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta thalassemia and sickle cell anemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139: 3- 13.
68. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkestian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/ thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 893-898.
69. Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood* 2000; 96:3369-73.
70. R. Gibbons, D.R. Higgs. The thalassemias. D.J. Weatherall, J.B. Clegg, editor. In: *The Thalassemia syndromes* 4th edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001; 287-356.
71. Vamvakas E, Bajchman MA. Transfusion related mortality: the ongoing risk of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113:3406-3417.
72. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. *Br J Haematol* 1993; 85:773-777.
73. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: post splenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4:105-121.
74. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, et al. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1362–1366.
75. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:397-399.
76. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, et al. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol* 2006; 61: 40-52.
77. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore: Williams Wilkins, 1999: 1405-1448.
78. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93: 20-24.
79. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, et al: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:138-144.

80. Kellenberger CJ, Schmugge M, Saurenmann T et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta thalassemia. *Am J Radiol* 2004; 183: 989-994.
81. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, et al. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1994; 71:128-32.
82. Sangun O. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yonetimi Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2010;3.
83. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:72-9.
84. Dünder B. Talasemi ve hemoglobinopatilerde endokrin komplikasyonlar ve tedavisi. Canatan D, Aydnok Y (Editörler) Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Tan ve Tedavi Retma Matbaa 2007: 193-200.
85. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, et al. Linear growth in homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84:929-941.
86. Benso L, Gambatto S, Pastorin L, et al. Growth velocity monitoring of the efficacy of different therapeutic protocols in a group of thalassaemic children. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:205-208.
87. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, et al. Short stature and body proportion in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11:811-816.
88. Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian J Pediatr.* 2005; 71:159-164.
89. De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an under diagnosed condition? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1):e2016001.
90. Toumba, M., Sergis, A., Kanaris, C., & Skordis, N. (2007). Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 5(2), 642.
91. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine Complications in patients with betathalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48:50.
92. Büyükgebiz A, Böber E. Gecikmiş Puberte ve diğer Pubertal Sorunlar. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. *Pediatric Endocrinoloji*. 1.Basım. Kayseri: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003;189-213.
93. Zervas A, Katapodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred pateints with beta-thalassemia major. *Thyroid.* 2002;12:151-4.

94. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:1090-5.
95. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, Luciana R, Carmelo S, Teresa A. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:785-93.
96. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol.* 1990;84:72-6.
97. Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr S. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassemia major patients. *Caspian J Intern Med.* 2012;3:466-72.
98. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2016 Mar 4;jc20153908.
99. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:291-3.
100. Yel, C., & Yılmaz, F. Adrenal Yetmezlik.
101. El Kholy M. In: *The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia.* EndoThal 2013. Press; Ludhiana: 2013. Adrenal disorders.
102. Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.
103. Hägg E, Asplund K, Lithner F Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26(2):221.
104. Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara 2020.
105. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major (abstr). *Clin Endocrinol* 1995; 42:581-6.
106. Skordis N, De Sanctis V. In: *The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia.* Endo Thal 2013. Press; Ludhiana: 2013. Diabetes mellitus.
107. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in 76 thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013a; 17:8–18.
108. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.

109. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004 Oct; 127(2):127-39.
110. Tamer G, Kemik Mineral Yoğunluğunun Yorumlanması. Günceltıpderneği.org.a 2012.Available at: <http://gunceltıpdernegi.org/pdf/dahiliye-klinikleri/Gonca-Tamer.pdf>.Accessed January 14,2021.
111. Canatan D, Sanctis V, Corons J.L.V. Equality Projesi E-Kitap. 2018.
112. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi, Talasemi Federasyonu, Antalya. 2007.
113. Propper RD, Button LN, Nathan DG: New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood* 1980;55(1):55-60.
114. Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipler. Süleyman Demirel Üni. Tıp Fakültesi, Available at: www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-12.pdf. Accessed January 14, 2021.
115. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
116. Aydınok Y. Talasemide Demir Yüğü Ve Şelasyon. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi; 2007:159-173.
117. Porter JB, Jaswon MS, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989, 73: 403-409.
118. Arden G, Wonke B, et al. Ocular changes in patients undergoing long-term desferoxamine treatment. *Br J Ophthalmol* 1984, 68: 873-877.
119. Olivier NF, Brittebham GM. Iron chelating therapy and treatment of thalassemia. *Blood*.1997;89: 739-761.
120. Robins-Brown R, Prpic J. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia Enterocolitica*. *Infect Immunity* 1985, 47: 774-779.
121. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydoğan G, Yeşilipek A, Ünal S et al. A National Registry of Thalassaemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Türk J Hematol* 2018; 35:12-18.
122. Saliba A, Harb A, Taher A. Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *Journal of Blood Medicine* 2015.
123. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V. and Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583-1587.
124. Yeşilipek MA. Beta Talasemi Major Hastalarında Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Türkiye’de Geline Son Durum: Türk Hematoloji Derneği 2011; 1.

125. Taher, A. T., Origa, R., Perrotta, S., Kouraklis, A., Ruffo, G. B., Kattamis, A., ... & Porter, J. B. (2018). Patient-reported outcomes from a randomized phase II study of the deferasirox film-coated tablet in patients with transfusion-dependent anemias. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 1-12.
126. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
127. Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/ β -thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: A study from thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:1683-1688.
128. 'Nathan DG, Oski FA. The Thalassemia. In: Hematology of Infancy and Childhood. Vol 1. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1998; 783-886.'
129. Kan YW, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *N Engl J Med* 1976 Nov 18; 295(21):1165-1167.
130. Bordbar, M., Bozorgi, H., Saki, F., Haghpanah, S., Karimi, M., Bazrafshan, A., & Zekavat, O. R. (2019). Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion-dependent thalassemia patients: a historical cohort study in Southern Iran. *Journal of Endocrinological Investigation*.
131. Shamshirsaz, A. A., Bekheirnia, M. R., Kamgar, M., Pourzahedgilani, N., Bouzari, N., Habibzadeh, M., ... Larijani, B. (2003). Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders*, 3(1).
132. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Fleisher M, Grady RW, Peterson CM, Giardina PJ; Thalassemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146:546-56.
133. Baytan, B., Sağlam, H., ERDÖL, Ş., BEYAZIT, A. N., ÖZGÜR, T., GÜNEŞ, A. M., & GÜNAY, Ü. (2008). Talasemi majorlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *G ncel Pediatri*, 6(3), 58-65.
134. Pratico, G., Di Gregorio, F., Caltabiano, L., Palano, GM, Morana, M. ve Caruso-Nicoletti, M. (2001). Talasemide kemik metabolizması belirte leri. *La Pediatria medica e chirurgica: Tıbbi ve cerrahi pediatri* , 23 (1), 35-39.
135. Gamberini, M. R., De Sanctis, V., & Gilli, G. (2008). Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 6, 158-169.
136. De Sanctis, V., Eleftheriou, A., & Malaventura, C. (2004). Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 2, 249-255.

137. Khalifa, A. S., Salem, M., Mounir, E., El-Tawil, M. M., El-Sawy, M., & Abd Al-Aziz, M. M. (2004). Abnormal glucose tolerance in Egyptian beta-thalassemic patients: possible association with genotyping. *Pediatric diabetes*, 5(3), 126-132.
138. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:183-7.



ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Diyarbakır'ın Lice ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve liseyi Diyarbakır' da tamamladım. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2005 Yılında Harran üniversitesi Tıp Fakültesi ne yatay geçiş yaptım. 2009 yılında Harran Üniversitesi Tıp fakültesinde mezun oldum.1 yıl boyunca Diyarbakır Diclekent 2 No'lu Sağlık Ocağında pratisyen hekimlik,6 yıl boyunca Hani 1 No'lu ASM de Aile hekimliği yaptım. 2017 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım ve halen devam etmekteyim.

