



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MAJOR TANILI ÇOCUKLARIN
ENDOKRİNOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulhalim AYDIN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TALASEMİ MAJOR TANILI ÇOCUKLARIN
ENDOKRİNOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulhalim AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat Söker

DİYARBAKIR-2024

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim sürecimde desteğini her zaman hissettiğim ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarını sunan tez hocam Prof.Dr.Murat SÖKER'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimimizde bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran ve çalışmaya başladığım günden bu yana birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik anlamda kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof.Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇÇİOĞLU, Prof.Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof.Dr.Velat ŞEN, Prof.Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof.Dr. Fesih AKTAR, Doç.Dr. Edip ÜNAL, Doç.Dr. Kamil YILMAZ, Doç.Dr.Mehmet TÜRE, Doç.Dr. Halil KOCAMAZ, Doç.Dr. Müsemma KARABEL, Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR DEĞER hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte olmaktan her zaman keyif aldığım değerli mesai arkadaşlarım; asistanlar, hemşireler, personeller ve öğrenci kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelebilmemdeki en büyük pay sahibi, tüm sıkıntımı ve mutluluğumu paylaşan, hayatım boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulhalim AYDIN

DİYARBAKIR -2024

ÖZET

Talasemi Major Tanılı Çocukların Endokrinolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Talasemi, hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden bir ya da birkaçının hasarlı yapılması veya yeterli miktarda yapılamamasına bağlı oluşan, genetik geçişli ve anemi ile karakterize bir hastalık tablosudur. Günümüzde talasemi majör hastalarında kan tranfüzyonları ve şelasyon tedavileri ile sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır ancak yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak organ ve sistemlerde komplikasyonlar oluşabilir. Ortaya çıkabilen endokrin, kardiyak ve hepatik komplikasyonlar bu hastaların hayat kalitelerinde ciddi problemlere sebep olmaktadır. Bu çalışma ile Talasemi Major tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların takipleri ve tedavileri sırasında saptanan endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.05.2023-01.05.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimize Talasemi Major tanısı ile takip edilen ve Endokrin Polikliniğinde de yıllık takip edilen 1 ay- 18 yaş arası hastalar dahil edilerek hastaların, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boy ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya 17 kız ve 15 erkek olmak üzere toplam 32 hasta dahil edildi. Hastalar Ferritin düzeyi 2500 µg/l üzerinde ve altında olarak gruplandırıldı. Cinsiyet, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi(BMI) gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,59, p=0,43, p=0,52, p=0,37, p=0,25). Çalışmaya alınan hastalarda toplam 72 endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini yetersizliği/eksikliği(%37,5), adrenal yetmezlik (%15,2) ve hipogonadizmdir (%13,8).

Sonuç: Beta talasemi birden çok sistemi etkileyen komplikasyonlara sebep olabilen ve multidisipliner yaklaşımla yakın takip ve tedavi yapılması gereken kronik bir hastalıktır. Erken dönemde tespit edilen komplikasyon gelişmiş olan hastalara uygun şelasyon, vitamin, mineral ve hormon desteği ile etkin bir şekilde tedavi

başlanmalıdır. Vücut demir yükünün güvenli optimum düzeylerde korunması ve endokrin komplikasyonların engellenebilmesi için çok faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Endokrin Komplikasyon, Ferritin, Talasemi Major.



ABSTRACT

Endocrinologic Evaluation of Children Diagnosed with Thalassemia Major

Introduction and Purpose: Thalassemia is a genetic disorder characterized by the inability to produce one or more of the globin chains that make up hemoglobin, leading to anemia. Nowadays, the survival rate of patients with thalassemia major has significantly improved through blood transfusions and chelation therapies. However, as life expectancy increases, complications can arise in various organs and systems. The emergence of endocrine, cardiac, and hepatic complications can significantly impact the quality of life for these patients. This study aims to evaluate the endocrine complications detected during the follow-up and treatment of patients who were diagnosed with Thalassemia Major and followed up and treated in the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Dicle University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: Our study included patients aged 1 month to 18 years who were diagnosed with Thalassemia Major and were under the follow-up of the Department of Pediatric Hematology and Oncology at Dicle University Faculty of Medicine's Children's Hospital, as well as annual follow-up at the Endocrinology Clinic, between May 1, 2023, and May 1, 2024. The patients' age, gender, body weight, height, and laboratory findings were evaluated.

Results: A total of 32 patients were included in this study, comprising 17 females and 15 males. Patients were grouped as Ferritin levels above and below 2500 $\mu\text{g/l}$. They were compared according to demographic characteristics such as gender, age, height, weight and body mass index (BMI). No statistically significant difference was found between the two groups ($p=0.59$, $p=0.43$, $p=0.52$, $p=0.37$, $p=0.25$, respectively). In the patients included in the study, a total of 72 endocrine complications were identified. The most commonly observed endocrine complications were vitamin D deficiency/insufficiency (37.5%), adrenal insufficiency (15.2%), and hypogonadism (13.8%).

Conclusion: Beta thalassemia is a chronic disease that can cause complications affecting multiple systems and requires close monitoring and treatment with a multidisciplinary approach. Effective treatment should be started with appropriate chelation, vitamin, mineral and hormone support for patients with complications

detected at an early stage. This can be highly beneficial for maintaining the body iron load at safe optimum levels and preventing endocrine complications.

Keywords: Endocrine Complications, Ferritin, Thalassemia Major.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Talasemiler	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Talasemi Hastalığının Tarihçesi	3
2.1.3. Talasemi Sınıflaması	3
2.1.4. Epidemiyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji	5
2.1.6. Klinik Bulgular	7
2.1.6.1. Beta Talasemiler	8
2.1.7. Laboratuar Bulguları	10
2.1.7.1. Beta Talasemi Major	10
2.1.7.2. Beta Talaseminin Diğer Klinik Tipleri	10
2.1.8. β -Talasemi Major Hastalarının Vücut Demir Yüğü Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Yöntemler.....	11
2.1.9. Talasemili Hastalarda Yönetim ve Prognoz	12
2.1.9.1. Transfüzyon	12
2.1.9.2. Demir Şelasyonu	13

2.1.9.3. Splenektomi	16
2.1.9.4. Kök Hücre Transplantasyonu	16
2.1.9.5. HbF Düzeyini Artıran İlaçlar.....	16
2.1.9.6. Gen Tedavisi	17
2.1.9.7. Diğer Talasemi Tiplerinin Tedavisi	17
2.1.9.8. Destek Tedavileri	17
2.1.9.9. Prognoz	17
2.1.9.10. Korunma	18
2.2. Talasemide Komplikasyonlar	18
2.2.1. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar	19
2.2.1.1. Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği.....	20
2.2.1.2. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm.....	21
2.2.1.3. Hipotiroidi.....	22
2.2.1.4. Diyabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı.....	23
2.2.1.5. Dislipidemi.....	24
2.2.1.6. Hipoparatiroidizm.....	25
2.2.1.7. Osteopeni ve Osteoporoz.....	25
2.2.1.8. Adrenal Yetmezlik.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. Çalışma Grubu ve Verilerin Toplanması.....	27
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri	28
3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri	28
3.4. Hastaların izlem ve değerlendirilmesi.....	28
3.5. Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Parametreleri	28
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	30
3.7. Etik Kurul Onayı.....	30

4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan Hb S, Hb D, alfa talasemi ve beta talasemi insidansları.....	8
Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 3. Hastaların yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4. Hastaların boy kısalığı yönünden karşılaştırılması.....	32
Tablo 5. Hastaların puberte yönünden karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile hipogonadizm ilişkisi.....	33
Tablo 7. Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile ferritin düzeyi ilişkisi.....	34
Tablo 8. Çalışmaya katılan tüm hastalarda ferritin düzeyi ile hipogonadizm ilişkisi.....	34
Tablo 9. Çalışmaya katılan tüm hastalarda Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini ve Parathormon(PTH) düzeyleri ile ferritin düzey gruplarının karşılaştırılması.....	35
Tablo10. Çalışmaya katılan tüm hastalarda ferritin düzeyi ile hipoparatiroidizm ilişkisi.....	35
Tablo 11. Hastaların ferritin düzey gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Hastaların ferritin düzey gruplarının normal kan şekeri ve bozulmuş kan şekeri düzeylerine göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 13. Hastaların hipotiroidi tipi ve ferritin düzey gruplarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 14. Hastaların ACTH ve Kortizol düzeylerinin ve ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 15. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre adrenal yetmezlik, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik olmayanların karşılaştırılması.....	38

Tablo 16. Hastaların IGF1 ve IGFBP3 düzeylerinin ve ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 17. Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaşa, cinsiyete ve endokrin komplikasyonlarına göre dağılımı	39
Tablo 18. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdelik oranları.....	40
Tablo 19. Hastaların ilk ve son hemoglobin değerlerini ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 20. Hastaların transfüzyon sıklıklarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 21. Hastaların aldıkları şelasyon tedavisi alıp almamalarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 22. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonların şelasyon tedavisi alıp almamalarına göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 23. Hastaların splenektomi ve kolesistektomi olmalarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Talaseminin patofizyolojisi (1).....	7
--	---

KISALTMALAR

MRI :Manyetik rezonans görüntüleme

DFX :Deferasiroks

DFO: Desferrioksamine

DFP :Deferiprone

Hb: Hemoglobin

α : alfa

β :beta

γ :gama

δ :delta

RNA: Ribo nükleik asit

TM: Talasemi major

TI: Talasemi intermedia

OD: Otozomal Dominant

SQUID: Superconducting quantum interference device

LIC: Karaciğerin demir konsantrasyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

DNA: Deoksiribo nükleik asit

TSH: Tiroidi uyarıcı hormonu

DM: Diyabetes Mellitus

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

KMD: Kemik mineral yoğunluğu



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi, hemoglobini oluşturan globin zincirlerinden bir ya da birkaçının hasarlı yapılması veya yeterli miktarda yapılamamasına bağlı oluşan, genetik geçişli ve anemi ile karakterize bir hastalık tablosudur (1). Dünya çapında çok sık görülmekle birlikte ülkemizde akraba evlilikleri daha sık ve doğum hızının da yüksek olması sebebiyle görülme oranı beklenilenden daha da fazladır (2). Günümüzde talasemi majör hastalarında kan tranfüzyonları ve şelasyon tedavileri ile sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır ancak yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak organ ve sistemlerde komplikasyonlar oluşabilir. Ortaya çıkabilen endokrin, kardiyak ve hepatik komplikasyonlar bu hastaların hayat kalitelerinde ciddi problemlere sebep olmaktadır (3).

β -talasemi major hastalarında sekonder hemokromatozis gelişimini etkileyen faktörler arasında öncelikle aldıkları transfüzyon tedavisi, kronik hemoliz olması, inefektif eritropoez ve gastrointestinal demir emiliminin artması yer alır (4). Artmış demir birikimi sonucunda kalp, karaciğer, dalak, hipofiz, pankreas, tiroid, paratiroid, gonad, kemik iliği, kemik, renal medulla ve adrenal zona glomerulozanın normal fizyolojisi bozulur (5).

Miyokarda aşırı demir birikimine bağlı oluşan kardiyomiyopati, erken ve etkin bir biçimde şelasyon tedavisinin başlanması ile önlenebilen bir komplikasyondur. Talasemili hastalarda en yaygın görülen ölüm sebebi kalp yetmezliği ve ölümcül aritmilerdir. Endokrinopatiler ise hayat kalitesini en fazla bozan komplikasyonlar olarak kabul edilir. En yaygın görülen komplikasyonlar arasında diyabetes mellitus, hipotiroidi, Talasemik kemik hastalığı, hipoparatiroidi, vitamin D eksikliği ve büyüme geriliği ile hipogonadizme sebep olan hipotalamopitüiter aks anomalileri yer alır (6). Demir birikiminden fazla etkilenen yapılardan biri hipofiz bezidir ve daha çok gonadotrop hücrelere birikerek hastalarda büyüme geriliği ve geri dönüşümsüz hipogonadotropik hipogonadizme sebep olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ilerlemeler sayesinde hipofizer demir birikimi daha erken tespit edilerek tedavisi mümkün hale gelmiştir. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla hastalara düzenli olarak deferasiroks (DFX), desferrioksamine (DFO) ve deferiprone (DFP) gibi demir şelasyon ajanları verilmesi gerekmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu ise küratif tedavi yöntemidir (7).

Bu çalışma ile Talasemi Major tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların takipleri ve tedavileri sırasında saptanan endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemiler

2.1.1. Tanım

Talasemiler, otozomal resesif geçişli, hemoglobin (Hb) zincirlerinin biri ya da birkaçının hasarlı sentezlenmesi ile oluşan, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize hematolojik hastalıklar olarak tanımlanır (1).

2.1.2. Talasemi Hastalığının Tarihçesi

İlk defa von Jaksch tarafından 1889 yılında, anemi, splenomegali ve lökositozu bulunan bir erkek çocuğuna “anemia infantum pseudoleucamia” tanımlaması yapılarak bu tabloya “von Jaksch anemisi” adı verilmiştir. Hayatın ilk dönemlerinde görülen, splenomegali ve kemik değişiklikleri ile beraber ağır anemi formu ise ilk kez 1925 yılında Cooley ve Lee tarafından tanımlaması yapılmıştır (8). George H. Whipple ve William L. Bradford 1932'de, bu hastalık daha çok İtalya, Yunanistan ve çevre adalarda görüldüğünden ve eski Yunancada Thalassa deniz anlamına geldiği için ‘Thalassanemia’ (deniz anemisi) olarak adlandırılmıştır (9). 1940 yılından sonra bu hastalığın genetik temeli olabileceği düşünülmüştür. Ağır homozigot duruma talasemi majör, heterozigot durumlara ise, talaseminin ağırlığına göre talasemi minör ya da minima olarak isimlendirildi. Daha sonra talasemi intermedia terimi, talasemi majörden daha hafif fakat özellikleri daha ağır olan bozukluklar için kullanılmıştır (4). Talasemi tedavisi 1960-1970 yılları arasında kan transfüzyon tedavine dayanmakta iken 1969 yılında ilk kez desferrioksamini şelatör ajan olarak kullanımı sonrasında talasemi tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (10). Edward Thomas 1980’li yıllarda talasemi tedavisi amacıyla ilk kez kemik iliği naklini gerçekleştirmiştir. Deferiprone ilk oral şelatör olarak 1990’lı yıllarda ve bir diğer oral şelatör olarak deferasirox 2000’li yıllarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır (2).

2.1.3. Talasemilerin Sınıflaması:

Talasemiler, alfa(α), beta(β), gama(γ) ve delta(δ) olarak tanımlanan hemoglobin zinciri ya da zincirlerinin eksik veya hiç yapılamaması ile oluşur. Klinik olarak en sık görülen talasemi tipleri arasında alfa(α) ve beta(β) talasemiler yer alır (4). Beta talasemiler major, intermedia ve minör olarak alt gruplara ayrılırken, alfa talasemilerin

en önemli alt grupları arasında Hb Barts (hidrops fetalis sendromu) ve Hb H hastalığı yer almaktadır.

Alfa ve beta talasemilerin genetik varyantları (11):

β -Talasemiler

- 1. β^0 -Talasemi:** β -zincir sentezinin yapılamaması
- 2. β^+ -Talasemi:** Nonfonksiyone ya da azalmış β -zincir mRNA sebebi ile β -zincir sentezinin yeterli yapılamaması
- 3. $\delta \beta$ -Talasemi:** δ ve β -zincir genlerinin delesyonuna bağlı
- 4. E β -Talasemi:** Hemoglobin E ve β -zincir gen delesyonuna bağlı
- 5. Hb Leopore:** δ ve β -globin genlerinin çaprazlaşmasındaki dengesizliğe bağlı oluşan bir füzyon globini

α -Talasemiler

- 1. Sessiz taşıyıcı:** Bir α globin geninin delesyonu
- 2. α -Talasemi trait:** İki α globin geninin delesyonu
- 3. Hb Constant Spring:** Çok az üretilen anormal α -zincir varyantı sebebiyle gen eksikliği şeklinde algılanır
- 4. HbH hastalığı:** Üç α -globin gen delesyonu
- 5. Hydrops fetalis:** Dört α -globin gen delesyonu, fetal ya da normal yetişkin hemoglobin üretimi yoktur.

2.1.4. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde % 3 oranında beta talasemi taşıyıcısı bulunmaktadır. Beta talasemili hastalar Akdeniz, Hindistan, Çin ve Rusya'nın güneyi, Ortadoğu, Pakistan'ın bir kısmı ile Güneydoğu Asya bölgesinde yaygın olarak görülmektedir. Batı Afrika dışında, Afrika kıtasında nadiren görülür. Bununla birlikte beta-talasemi sporadik şekilde tüm toplumlarda görülebilmektedir (4; 9; 12).

Alfa talasemilerin yaygın görüldüğü bölgeler arasında Akdeniz ülkeleri, Afrika, Ortadoğu ve Güney Asya bölgeleri yer almaktadır. Güneybatı Asya nüfusunun % 5-

10'u ise alfa talasemi taşıyıcısıdır. Afrika ve Ortadoğu kökenli kişilerde son derece nadir olmasına rağmen bu bölgelerde α -talasemi delesyonları çok fazla görülmektedir (4; 12; 13).

Her iki talasemi tipi sıtma hastalığı için koruyucu özellik taşıdığı tespit edilmiştir. Bu özellik sıtma etkeni olan Plasmodium falciparumun yalnızca sağlıklı eritrositlerde çoğalabilmesine bağlıdır. Bu sebeple endemik şekilde sıtma görülen bölgelerde talasemi daha nadir görülmektedir (4; 14). Talasemili hastalar ile ilgili yapılan çalışmalar, her yıl yaklaşık 300000 - 400000 bebeğin önemli bir hemoglobin bozukluğuna bağlı bir hastalık (talasemi majörlü 23.000) ile doğduğunu göstermiştir. Ayrıca bu doğumların büyük kısmı(% 90) düşük ya da orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir (15).

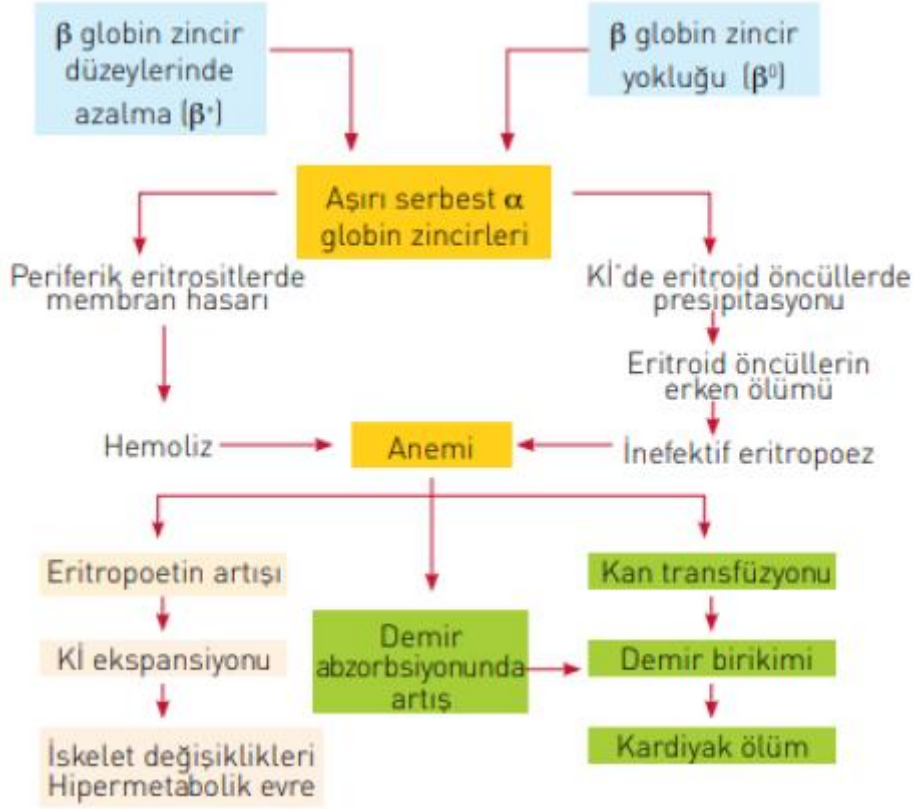
Son yıllarda Türkiye'de önemli oranda bir azalma görülmekle beraber yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve 5500 civarında beta talasemili hasta olduğu bilinmektedir (2; 16). Ancak talasemi taşıyıcılığı yüksek olan ülkelere göçe bağlı bu azalmanın devam etmeyeceği düşünülmektedir (17). Hastaların büyük bir kısmı Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesinde bulunmakla birlikte, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ise akraba evliliklerinin fazla olması nedeniyle prevalansın yüksek olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre beta talasemi ve hemoglobinopatilerin görülme sıklığı ortalama % 4,3 olmasına rağmen bölgesel farklılıklar sebebiyle % 0,6 - % 13 arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (2; 18; 19).

2.1.5. Patofizyoloji

Beta talasemi, β -globin üretimini sağlayan mRNA'daki genetik defektler sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik defektler, β -globin üretiminde hafif bir eksiklik (hafif β^+ talasemi alleller) veya tamamen yokluk (β^0 talasemi) şeklinde değişen derecelerde görülebilir. β -globin üretiminin bozulmasına rağmen hemoglobin yapısında bulunan α globin zincir yapımı sürmektedir. Eritrosit öncül hücrelerindeki α globin zincirleri ile birleşebilecek yeterli β globin zinciri bulunmamasına bağlı α globin zincirlerinde oksidasyon ve presipitasyon meydana gelmesi ile eritrosit membranında hasar oluşmaktadır. Buna bağlı olarak eritrosit öncülleri kemik iliğinde apoptozise uğrar ve inefektif eritropoez meydana gelir. Periferik kandaki hasarlı eritrositler dalakta ekstravasküler hemolize uğramaktadır. İnefektif eritropoez ve hemoliz sebebiyle derin anemi gelişmesi doku hipoksisine neden olur. Hipoksiye bağlı eritropoetin (EPO)

üretimimin artması kemik iliğinde inefektif eritropoeze ve ekstramedüller hematopoeze sebep olur. Kemik iliğinde eritroid aktivitenin artması, yüz-iskelet değişikliklerine sebep olur. Splenomegali, hepatomegali ve torako-spinal bölgelerdeki iskelet-kemik değişiklikleri ise ekstrameduller hematopoez sebebiyle oluşmaktadır. Heterozigot β -talasemide de globin zincir yapımında sorun vardır, ancak bu hastalarda alfa zincir miktarının daha az ve eritrosit öncüllerindeki proteolitik enzimler α globin zincirler ile dengeli olduğundan bu tip talasemi de hafif bir inefektif eritropoez meydana gelir. Talasemili hastalarda klinik tablonun ağırlığı, α ve β globin zincirleri arasındaki dengenin derecesine ve serbest α zincir havuz büyüklüğüne bağlı olup zincirler arasındaki dengesizliği azaltan etkenler ve eritrosit öncülerinde α -zincir fazlalığı olması hastaların fenotipleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bu durum klinik farklılığın görülmesinin temel sebebidir (20; 21).

Hem düzenli kan transfüzyonları hem de gastrointestinal demir absorpsiyonunun artmasına bağlı hastaların kalp, karaciğer, pankreas, tiroid, paratiroid, renal medulla, adrenal zona glomeruloza, kemik iliği ve dalağı retiküloendotelyal sistem gibi neredeyse tüm organlarında demir birikimine sebep olur ve daha sonra da organ disfonksiyonlarına sebep olur. Ağır Beta-Talasemi hastalarında morbidite ve mortalitenin ana sebebi kanda bulunan serbest ya da transferrine bağlı olmayan demir birikimi olmasıdır (22).



Şekil 1: Talaseminin patofizyolojisi (1).

2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik açıdan β -talaseminin en ağır tipi talasemi major (TM) iken, kısmen daha hafif, transfüzyon ihtiyacı daha az ya da hiç bulunmayan, daha çok ileri yaşlarda tanınabilen talasemi tipi ise talasemi intermedia (TI) olarak isimlendirilir. β -talasemi heterozigot taşıyıcılarını tanımlamak için ise talasemi minör terimi kullanılmaktadır (22). β -TM hastalarında eritroid aktivite artışı sebebiyle hipermetabolik bir durum ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda vücudun kas ve yağ dokusunda belirgin azalma görülmektedir ayrıca eritroid hiperaktivitenin artması sonucunda kemik yapıda değişiklikler oluşabilmektedir. Maksiller hipertrofi, malar çıkıntılarında belirginleşme, burun kökü basıklığı, genu valgum gibi hastalığa ait tipik fenotipik önemli iskelet değişiklikleri gelişmektedir. Bu iskelet değişiklikleri sonucunda patolojik kırıklar da görülebilir. Diğer görülebilecek klinik bulgular arasında safra taşları, hepatosplenomegali (HSM), hipersplenizm bulguları, bacak ülserleri ve işitme problemleri yer alır (23). Erken tanı alarak düzenli kan transfüzyonu alan hastalar 10-11 yaşlarına kadar asemptomatik kalabilirler. Bu yaştan sonraki klinik tablolar ise aldıkları

şelatör tedavilerinin etkinliğine bağlı değişmektedir. Etkin olmayan şelasyon tedavisi alan hastalarda ise demir birikimi ve toksisitesi nedeniyle hepatik, kardiyak, endokrin, renal ve solunum sistemlerinde ağır komplikasyonlar görülebilmektedir (24).

2.1.6.1. Beta Talasemiler

Beta talasemiler 11. kromozom üzerinde bulunan β - globin geninde meydana gelen nokta mutasyonlara bağlı oluşmaktadır (25). Beta talasemide, otozomal resesif (OR) geçiş olmakla beraber nadiren otozomal dominant (OD) da geçiş olabilir (13). Bu sebeple yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar akraba evliliklerinin yüksek oranlarda görülmesine bağlı ülkemizde çok sayıda beta talasemili bebek doğumu olmaktadır. Ülkemizde 2002 yılından günümüze devam etmekte olan Ulusal Talasemi ile Mücadele Programı sayesinde evlilik öncesinde yapılan talasemi taramaları ile beraber yeni doğanlarda talasemili sayısında yaklaşık % 90 oranında düşme görülmüştür (2).

Beta talasemi taşıyıcılığı dünya çapında % 5,1 oranında iken ülkemizde % 2,1 oranında görülmektedir (18; 26). Ancak Akdeniz'e kıyısı bulunan yerlerde bu oranların daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ülkemize yapılmış genetik çalışmalar 30'dan fazla mutasyon tanımlamış olmakla beraber, en yaygın tespit edilen mutasyonlar arasında IVS-I-110(%40), IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları yer alır (27; 28). Talasemili hastalarda β^0 ve ya β^+ mutasyon şeklinde hastalığın kliniği üzerinde etkili iki çeşit mutasyon grubu bulunmaktadır (29; 30).

Tablo 1. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan Hb S, Hb D, alfa talasemi ve beta talasemi insidansları (31).

Bölge	Hb S (%)	Hb D (%)	α -talasemi(%)	β - talasemi (%)
Güney(Türkiye)	2.5	-	8	2,4-13,1
Çukurova Yöresi	3-47	0,3	3,3*	2,3-4,6
İç Anadolu	-	-	3,6**	2,1
Batı (Türkiye)	0,5	-	-	0,7-3,6
Ege Bölgesi	0.5	-	-	2,6-5,1
Marmara Bölgesi	2,5	-	-	3,4-11,7

*, Kolon kromatografi (HPLC); **, DNA Analiz yöntemi				

Beta talasemi majör tanılı yenidoğan bebekler doğum sırasında normal olmalarına rağmen, ilk birkaç ay içerisinde ortaya çıkan anemi ilerleyici bir biçimde hayatı etkilemektedir. Uygulanan transfüzyon programının yeterli olup olmamasına, tekrarlanan transfüzyonlar sebebiyle gelişen demir yükü ve şelasyon tedavilerinin etkinliğine göre hastalığın seyri değişmektedir. β -talasemi intermedia kliniği asemptomatik talasemi taşıyıcısına kıyasla daha ağır, talasemi majöre göre ise daha hafif seyretmektedir. β -talasemi minör ise klinik olarak bir anormallik bulunmamaktadır. Transfüzyona bağımlı homozigot β -talasemili hastaların çoğunda demir birikimine bağlı belirtiler 10-11 yaş civarında görülür (4). Belirtilerin daha sonra ileri yaşlarda görülmesi ise talasemi intermedia formlarından birinin gelişebileceğini göstermektedir. Yeterli demir şelasyonu uygulanan hastaların bazılarında boy kısalığı olsa da normal gelişim göstermektedirler. İlk on yıl düzenli kan transfüzyonu ile normal büyüme ve gelişim gösteren çocuklar, yeterli demir şelasyon tedavisini alamadıklarında puberteye geçiş döneminde demir yüklenmesine bağlı ilk bulgulardan olan pubertal gelişim ve kızlarda menarşın olmaması gibi bulgular görülmektedir (4). Daha sonraki yıllarda hipogonadotropik hipogonadizm , diyabetes mellitus, büyüme hormonu(GH) yetersizliği gibi endokrin bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Puberte gecikmesi ve büyüme geriliği, hipogonadotropik hipogonadizme sebep olan pitüiter hasarı gösterir. Adrenal yetmezlik ve hipotroidi ise daha nadir görülmektedir. Yirmili yaşlarda kalp ile ilgili komplikasyonlar ortaya çıkarak 20-30'lu yaşlarda kardiyak demir birikimine bağlı ölümler görülür. Bu komplikasyonlar genellikle araya giren enfeksiyonlar sonucu tetiklenmektedir. β -talasemi major hastalarında en önemli ölüm sebepleri arasında ventriküler aritmiler ve kalp yetmezliği yer alır. Kalp yetmezliği ölümlerin % 70'inden sorumludur. Desferroksaminin intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilmesi ölümcül aritmilerin ve ilerleyici kalp yetmezliğinin iyileşmesini sağlayabilir. Kardiyak demir birikimini değerlendirebilmek için endomiyokardiyal biyopsi önerilmesine rağmen tekniğin zor olması, demir dağılımının eşit olmamasına bağlı hatalı örnekleme ihtimali sebebiyle bu metod çok fazla kullanılmaz. Kardiyak MRI, demir yükü ağırlığını belirleme, farklı şelasyon rejimlerinin etkinliğinin tespit edilmesi ve demir şelasyon programının seçimi için daha uygundur. Talasemili hastalarda kronik hemolitik anemiye bağlı erken dönemde safra taşı oluşumu ve safra yollarında inflamasyona sebep olur.

Etkili bir tedavi ile inefektif eritropoez baskılanarak safra taşı insidansının azalmasını sağlar. Ayrıca splenektomi yapılırken profilaktik olarak safra kesesinin de alınması tavsiye edilmektedir (32).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

2.1.7.1. Beta Talasemi Major

Beta Talasemi Major'lu hastalarda hemoglobin seviyesi genellikle 2-3 gr/dl daha düşüktür. Periferik yayma örneklerinde eritrositlerin farklı boyut ve şekillerde (anizopoikilositoz), soluk renkte (hipokromi), hedef hücre formunda olduğunu ve belirli miktarda bazofilik noktalanmayla karakterize olduğunu görebiliriz (33). Retikülositlerin sayısı normalden fazla değilken, çekirdekli eritrositler sıklıkla periferik kanda belirir ve bu sayı, splenektomi sonrası daha da yükselir. Eğer ikincil bir splenomegali yoksa, beyaz kan hücre ve trombosit miktarı biraz artabilir. Kemik iliğinde, genellikle öncü hücre içerisinde inklüzyonlar saptanabilir. Kemik iliğinde artmış eritroid hiperplazi bulunmaktadır. Eritroblastlar belirgin bazofilik noktalanma gösterirken, demir birikimi de artmıştır. İnefektif eritropoez ve bu hücrelerin yaşam süresi azalma olur. Uzun yaşam süreli hücreler, diğerlerine kıyasla daha fazla Hb F içermektedir. Hb F' nin yüksek seviyeleri (%10-90), homozigot β -talaseminin bir karakteristiğidir. β^0 talasemi durumunda HbA 'nın oluşumu gerçekleşmez. HbA2 'nin seviyesi, ya düşük, ya normal ya da yüksektir, ancak her zaman HbA seviyesinden daha baskındır. Laboratuvar koşullarında yapılan hemoglobin üretim testleri, globin zincirler arasında ciddi bir dengesizlik olduğunu ortaya koymaktadır. Bu dengesizlikte, beta ve gamma zincirlerine nazaran, alfa globinler baskındır (32).

2.1.7.2. Beta Talaseminin Diğer Klinik Tipleri

β -talasemi intermedia tanılı hastalar klinik olarak asemptomatik talasemi taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında daha ağır, talasemi majör tanılılardan ise daha hafif seyrettiği görülmektedir. Ağır kliniğin izlendiği vakalar, transfüzyon bağımlı homozigot β -talasemili hastalardan daha ileri yaşlarda görülen ve transfüzyon yapılmadan hemoglobin düzeyi 6 gr/dl olan hastalardır. Ayrıca, erişkin yaşlara kadar belirti vermeden, transfüzyona ihtiyaç olmadan hemoglobin düzeyini 10 gr/dl olarak koruyabilenler de bulunmaktadır.

β -talasemi minörlü bireylerde herhangi bir klinik anormallik bulunmaz. Hemoglobin düzeyleri 9–11 gr/dl arasında seyreder. Tipik olarak küçük, zayıf

hemoglobine eritrositler görülür. Heterozigot β -talasemilerde kemik iliğinde hafif eritroid hiperplazi ve nadiren inklüzyonlar bulunabilir. Hafif dereceli inefektif eritropoez olmasına rağmen eritrosit ömürleri normal ve ya normale yakın düzeydedir. Hb A2 düzeyleri %3,5-7'ye kadar çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında Hb F düzeyleri % 1-3'e, nadir olarak ise % 5 üzerine yükselmiştir (4).

2.1.8. β -Talasemi Major Hastalarının Vücut Demir Yükü Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

Beta talasemi majorün transfüzyon ve şelasyon ile ilgili yeni tedavi yaklaşımları ile hastalığın prognozu değişmiştir. Bu yaklaşımlar sonrasında hastaların yaşam süreleri uzadığından oluşan endokrin ve hepatik komplikasyonlara bağlı hayat kalitelerinde önemli etkileri olması sebebiyle talasemili hastaların daha yeni ve kapsamlı tedavi protokollerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Superconducting quantum interference device (SQUID), MRI gibi noninvaziv yöntemler ve diğer fonksiyonel araştırmalar ile organlar özel demir birikimlerinin erken dönemde tanınmasını mümkün hale getirmiştir (3). Serum ferritin düzeyi yalnızca total demir deposunun % 1'ini yansıtmaktadır ve karaciğer hastalıkları, kronik enflamatuvar-infeksiyöz hastalıklar ve hematolojik-onkolojik malignitelerden etkilenmektedir (34). Serum ferritin düzeyi ve karaciğer demir düzeyinin kantitatif olarak ölçümü ile vücut demir deposu arasındaki ilişki çok kuvvetli değildir (35). SQUID teknolojisi kullanılarak yapılan çalışmalar vücut demir düzeyindeki farklılığın sadece %25'i serum ferritinde olan değişikliklere bağlı olduğunu bildirmiştir. SQUID yöntemi ile hepatik manyetik duyarlılık tespiti, biyopsi ile yapılan karaciğer demirinin direkt ölçümü ile çok iyi korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak bu yöntem hem oldukça pahalı hem de kompleks olduğu için birçok merkezde bulunmamaktadır (3).

Karaciğer demir birikiminden ilk etkilenen organ olup vücuttaki demirin %70'inden fazlası karaciğerde bulunmaktadır (3). Vücuttaki total demir miktarını tespit etmek en yaygın kabul görmüş teknik karaciğer biyopsisi yapılarak atomik absorpsiyon spektrometrisi ile dokudaki demir miktarının ölçülmesidir (36). Karaciğer biyopsi örneklerindeki boyanabilen demiri derecelendirilerek parankimal demir depolarının kabaca tespit edilmesi sağlanır. Biyopsi ile direkt olarak kimyasal demir ölçümü ile birlikte histolojik değerlendirme de yapılmış olur. Karaciğerin demir konsantrasyon

(LIC) ölçümü hepatik demir dağılımının dengesizliği ve yüksek fibrozis düzeylerinden etkilenebilmektedir (34).

Bilgisayarlı tomografi(BT) talasemili hastalarda artan dansitenin saptanması ile aşırı demir birikimini göstermek amacıyla denenmiştir, fakat BT incelemeleri artmış radyasyon dozuna sebep olmaktadır (22).

Karaciğerde demir birikiminin MRI ile değerlendirilmesi hem SIR hem de relaxometry yöntemleri kullanılarak yapılmıştır (3). T2*MRI yöntemi ile demir düzeyinin kuru karaciğer ağırlığına oranı > 1.8 mg/g üzerinde ise doğru şekilde tespit eden bir yöntem olduğu standardize edilerek geçerliliği gösterilmiştir. Talasemili hastalarda karaciğer demirinin kuru karaciğer ağırlığına oranının 3,2-7 mg/g arasında olması tavsiye edilmektedir (37).

T2*MRI hareketli bir organlardan veri elde edilmesi için kullanılabilen bir yöntem olduğundan kardiyak demir birikiminin tespitinde faydalanılmaktadır. Bu yöntem ile kardiyak demir birikiminin erken tespit edilerek ve yeni şelasyon tedavilerinin gelişimine katkıda bulunarak ölümcül demir birikimlerinin oluşumunun önlenmesini sağlamıştır. Beta talasemi majör tanılı hastalarda kardiyak aşırı demir birikiminin non-invaziv değerlendirilmesinde tek yöntem kardiyak MR kullanımıdır (22).

Hipofiz MRI adenohipofizdeki aşırı demir birikiminin erken tespitine imkan sağlar ve efektif bir şelasyon tedavisiyle geri dönüşüm mümkün hale gelebilir (35). Yapılan çalışmalarda optimal MRI tekniğinin gradient-echo T2*ağırlıklı MRI olduğu bildirilmişlerdir (38).

Pankreas MRI tekniklerinden demir birikimini değerlendirmek için talasemi hastalarında SIR ve relaxometry yöntemleri kullanılarak değerlendirilir (39).

Adrenal MRI ile demir birikimi için adrenalleri değerlendiren bir çalışmada adrenal bez ve karaciğerdeki demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3).

2.1.9. Talasemili Hastalarda Yönetim ve Prognoz

2.1.9.1. Transfüzyon

β -Talasemi Major hastalarının tedavisinde ana yaklaşımlar arasında eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlenmesi ve tedavisi ile hematopoetik kök hücre nakli bulunur. Eğer β -talasemi majör tanısı konan bir hastada

linik belirtiler varsa ya da hemoglobin değeri 7 g/dL'nin altındaysa, transfüzyon tedavisi tercih edilen yöntemdir. Klinikte yaygın bir uygulama, hemoglobin seviyesini mümkün oldukça 9,5 g/dL üzerinde tutmaktır. Bu, kemik iliğindeki hızlanmış aktivitenin ve inefektif eritropoezin yavaşlatılmasına yardımcı olur. Düzenli transfüzyon tedavisinin ana hedefi, çocukların günlük yaşam kalitesinin artırılması, normal büyüme ve gelişmenin teşvik edilmesi ve kemik anormallikleri ile ekstramedüller kan yapımının engellenmesidir (1).

Hastalara genellikle 2-5 haftada bir, ortalama 10-15 ml/kg dozda kan transfüzyonu yapılır. Kan transfüzyonu reaksiyonlarını, özellikle alloimmunizasyon ve ağır alerjik tepkileri önlemek amacıyla, daha önce transfüzyon almamış bireylerden kan seçilmeli ve transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanılmalıdır (1).

2.1.9.2. Demir Şelasyonu

Talasemi kılavuzlarında genellikle demir şelasyon tedavisine, 20 transfüzyon sonrası veya serum ferritin seviyesinin 1000 ng/ml'yi aştığı zaman başlanması tavsiye edilir. Demir toksisitesi için eşik değerler 440 mmol/g kuru ağırlığı aşan karaciğer demir konsantrasyonu ve 2500 ng/ml düzeyini aşan serum ferritindir. Tedaviye başladığınızda, serum ferritin seviyelerini 500-1000 ng/ml aralığında tutarak doku hasarını en aza indirmek esastır. İdeal bir demir şelatörü, yüksek Fe³⁺ bağlama yeteneğine, yavaş metabolizmaya, etkili şelasyon kapasitesine sahip olmalı ve iyi doku penetrasyonu sağlamalıdır. Ek olarak, bu şelatör demir bazlı enzimlerle etkileşime girmemeli ve dokular için toksik olmamalıdır (40).

Demir aşırı yükünün tedavisinde şu algoritmayı takip etmek önemlidir (1):

1-Önleme: Şelasyon tedavisinin esas amacı, alınan demiri atarak vücut demir seviyelerini sürekli olarak güvenli bir seviyede tutmaktır.

2-Kurtarma tedavisi: Eğer vücutta fazla demir birikmişse, kan transfüzyonlarından kaynaklanan demirden daha fazlasını atmak gereklidir. Demirin vücuttan atılması süreci yavaş olabilir ve birikmiş demir bazen kalıcı hasara neden olabilir. Bu sebeple, tehlikeli demir seviyeleri oluşmadan önce şelasyon tedavisine başlamak en iyisidir.

3-Acil tedavi: Eğer kalp yetmezliği belirtileri gözlemleniyorsa, tedavi yöntemini değiştirmek veya şiddetlendirmek gerekebilir.

4-İlaç doz ayarlaması: Tedavi rejimi ve dozajı, hastanın demir yükü ve demirin vücutta dağılımına (örneğin karaciğerdeki demir ve kalp fonksiyonları) göre ayarlanmalıdır. Şelasyonun neden olduğu iki olası durumu göz önünde bulundurun:

- a. Yetersiz şelasyon sonucu aşırı demir birikimi.
- b. Aşırı şelasyon nedeniyle şelatörün toksik etkisi.

5-İlaç Tedavisine Uyum: Şelasyon tedavisi, ancak düzenli ve doğru bir şekilde alındığında etkili olabilir. Bu durum hastanın tedavi planına sıkı sıkıya bağlı olmasını gerektirir. Arada sırada yüksek doz şelasyon, demir dengesini bozabilir, sürekli koruma sağlamaz ve şelatörün toksik etkilerini artırabilir, uyumsuzluk, Desferrioksamin (DFO) infüzyonlarının zorlukları, şelatör alerjileri ya da psikolojik ve sosyal sorunlardan kaynaklanabilir. Tedavi merkezlerinin temel görevi, aile desteğiyle birlikte hastaların tedaviye uyumlarını takip etmek ve teşvik etmektir. Ancak, hastaları tedavi sürecinde aktif bir rol almaya teşvik etmek genellikle en iyi sonuçları verir.

Bugün için kullanılan Desferrioksamin (DFO), Deferipron (DFP) ve Deferasirox (DFX) olmak üzere üç ana demir şelasyon ilacı bulunmaktadır.

Desferrioksamin, demir şelasyonu için ilk kullanıma giren ve iki yaş üzerinde uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Çalışma şekli iki yönlüdür: Demiri bağlayarak vücuttan atılmasını sağlar ve aynı zamanda demirin serbest radikaller üzerinden oluşturduğu zararlı etkileri azaltır. DFO'nun etkinliği, doza, uygulama yöntemine, demir birikim seviyelerine, C vitamini seviyelerine ve hastanın tedaviye uyumuna bağlı olarak değişir. Yıllar süren deneyimler, DFO'nun haftada en az 5 defa 8-10 saat infüzyon şeklinde verilen 40-50 mg/kg'da DFO monoterapisi ile ferritin seviyelerini etkili bir şekilde kontrol edebileceğini göstermiştir. Ancak, çocuklarda bu ilacın dozunun, büyümeye potansiyel etkileri nedeniyle günde ortalama 40 mg/kg'ı aşmamalıdır (41; 42). Yoğun demir birikimi olan hastalarda DFO, sürekli infüzyon veya intravenöz yolla daha etkili bir şelasyon sağlar. C vitamini, demir atılımını artırabilir, ancak fazla dozda alındığında demirin toksik etkilerini artırabilir. DFO tedavisine yeni başlayan bir hastada C vitamini takviyesi kullanılıyorsa, birkaç hafta beklenmelidir. DFO'nun bazı yan etkileri, işitme kaybı veya tinnitus gibi, kalıcı olabilir ve genellikle doza bağlıdır. Özellikle düşük demir yüküne sahip hastalarda bu yan etkiler daha belirgindir. İşitsel veya görsel yan etkiler belirlendiğinde, DFO tedavisine ara vermek önerilir. Ayrıca, hızla büyüyen çocuklarda DFO, büyümeyi olumsuz etkileyebilir. DFO'nun

kullanımında en büyük zorluk, yan etkilerden ziyade hastaların tedaviye uyum göstermekte yaşadığı zorluklardır. Tedavinin en büyük dezavantajları, maliyeti, intravenöz uygulanması ve hastaların tedaviye uyum konusundaki sıkıntılarıdır (1; 42).

Deferipron, 1980'lerde İngiltere'de klinik araştırmalara katılan oral yoldan alınan bir demir şelatörüdür. Temel etkisi, plazmada transferine bağlanmayan demiri harekete geçirip vücuttan atılmasını sağlamasıdır. Günde 75-100 mg/kg oranında bölünerek verilir. Retrospektif yapılan çalışmalar, Deferipron'un tek başına veya DFO ile kombinasyon halinde kullanıldığında, sadece DFO kullanımına göre hayatta kalma avantajı sağladığını belirtmiştir (41; 43). Ayrıca, Deferipron'un bir yıl süreyle tek başına kullanılması, DFO'ya kıyasla kalp kasında demir birikimini azaltmada daha başarılı bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda, Deferipron monoterapisinin DFO ile karşılaştırıldığında hayatta kalma avantajı sağladığı görülse de, bu bulgular bazı sistematik meta-analizlerde teyit edilmemiştir (44). Deferipron'un bilinen yan etkileri arasında nötropeni, agranülositoz, çeşitli eklemlerde ağrı ve şişlik, mide rahatsızlıkları ve çinko eksikliği bulunmaktadır. Deferipron kullanımının en tehlikeli yan etkisi agranülositozdur ve bu durum hastaların %0.5-1'inde görülebilirken, %5'inde nötropeni oluşabilir. Bu sebeple, agranülositoz riskini izlemek amacıyla hastaların mutlaka haftalık olarak tam kan sayımı yaptırması önerilmektedir (44; 45).

Deferasirox, aşırı demir yüklenmesi tedavisinde günlük tek dozda oral olarak alınabilen bir ilaç olarak tasarlanmıştır. Bu ilaç, 100'den fazla ülkede β -Talasemi Major için birinci sıradaki tercih olarak onaylanmıştır. DFX, her demir atomu için iki molekül bağlama kapasitesine sahip olan, oral yolla alınan bir tridentat demir şelatörüdür. Oral alındığında yarı ömrü 8-16 saattir ve demirin çoğunu dışkıyla atılımını destekler (46). DFX genellikle sabahları efervesan tablet şeklinde alınır ve önerilen dozu günde bir kez 30 mg/kg'dır. Eğer beklenen yanıt alınamazsa bu doz, 40 mg/kg'a kadar çıkarılabilir. Böbrek yetmezliği, bazen varolan böbrek hasarı ile ilişkili olarak, DFX kullanımında nadiren bildirilmiştir. Gastrointestinal rahatsızlıklar, özellikle bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı hastaların %8'inde gözlemlenmiştir. Nadir durumlarda lens bulanıklığı ve işitme kaybı bildirilmiştir, bu yüzden hastaların tedavi başlangıcında ve sonrasında yıllık lens kontrolleri ile odometriktik testleri yapılmalıdır (47). Ayrıca, DFX tedavisinde, agranulositoz, nötropeni ve kan değerlerinde düşüşler gözlemlenmiştir. Ciltteki ürtiker benzeri döküntüler DFX tedavisi sırasında görülebilir. Bu tür reaksiyonlar genellikle

hipersensitivite kaynaklıdır ve tedavi başladıktan sonraki ilk ay içinde meydana gelir (48).

2.1.9.3. Splenektomi

Bazı β -Talasemi Major ve İntermedia hastalarında artan demir yüklenmesinin kontrolü amacıyla splenektomi tavsiye edilir. Ancak, bu prosedürün her durumda standart bir tedavi yöntemi olarak benimsenmesi gerektiği düşünülmemelidir. Demir birikiminin şelasyon tedavisi ile yönetilemediği β -Talasemi Major hastalarında, transfüzyon ihtiyacının artması, hipersplenizm (sitopeni belirtileriyle birlikte) ve semptomatik splenomegali (sol üst karında ağrı, erken doyma ve büyük dalak büyümesi olarak belirgin) gibi durumlar splenektomi için endikasyon oluşturabilir. Splenektomi planlanan hastalar, operasyon öncesinde safra kesesi taşı riski için değerlendirilmeli ve eğer gerekliyse, splenektomiyle birlikte kolesistektomi de gerçekleştirilmelidir (1).

β -Talasemi İntermedia tanısı alan hastalarda, 5 yaş altı için splenektomi genellikle tavsiye edilmez. Anemi nedeniyle büyüme ve gelişmede sorunlar yaşanıyor ve kan transfüzyonu veya şelasyon tedavisi mümkün değilse, hipersplenizm ve semptomatik splenomegali varlığında splenektomiye başvurulabilir (49).

2.1.9.4. Kök Hücre Transplantasyonu

β -Talasemi Major hastalığı için tamamen iyileştirici tedavi yaklaşımı hematopoetik kök hücre nakli ile mümkündür. Düzenli şelasyon tedavisine uyan ve hepatomegali veya fibrozisi gelişmemiş hastalarda, hastalısız yaşam oranı % 90'ın üzerinde görülmektedir. Bu yüksek oran, özellikle HLA ile uyumlu kardeşlerden alınan nakillerle elde edilir (50). Ancak, yaşça büyük olan veya birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda, rejeksiyon olmadan sağ kalım oranı % 75'in altına düşebilir. Günümüzde kök hücre nakli, özellikle HLA ile uyumlu bir donöre (uygun bir kardeşin bulunması durumunda) sahip iyi riskli pediatrik hastalar için önerilen bir tedavi yöntemidir (51).

2.1.9.5. HbF Düzeyini Artıran İlaçlar

HbF düzeyini artırma amacıyla 5-azasitidin, hidroksiüre, eritropoezi uyarıcı ilaçlar, kısa zincirli yağ asitleri ve talidomid gibi yöntemler kullanılabilir. Hidroksiüre tedavisi, bazı β -Talasemi Major tanılı hastalarda etkili olabilir ve transfüzyon bağımlılığını azaltabilir, ancak bu tedavi yöntemi tüm hastalarda aynı derecede etkili olmayabilir (52; 53).

2.1.9.6. Gen Tedavisi

Ağır β - Talasemi Major tanılı bir yetişkin hastada 2010 yılında Perrine ve ekibi, lentilviral β -globin gen transferi yöntemiyle transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırdıklarını belirtmişlerdir (54). Bu başarı, β ve γ -globin genlerinin lentilviral vektörler aracılığıyla transferi üzerine yapılan klinik çalışmaların önemini artırmıştır. Uzun vadede, talaseminin genetik bozukluğunu düzeltmek amacıyla gen terapisinin standart tedavi olarak benimsenmesi amaçlanıyor (55; 56; 57).

2.1.9.7. Diğer Talasemi Tiplerinin Tedavisi

Hb H hastalığındaki bireyler, şiddetli anemi ve splenomegali belirtileri göstermedikçe özel bir tedaviye ihtiyaç duymazlar. Splenektomi sonrasında, bu hastalardaki tromboembolik komplikasyon riski, β - Talasemili bireylerden daha yüksektir. Hb H hastaları, oksidan etkili ilaçlardan uzak durmalıdır. Öte yandan, orak hücreli talasemi tedavisi, orak hücre hastalığında kullanılan tedavi yöntemlerine benzerdir. β - Talasemi intermedia tanılı hastalarda ise tedavi yaklaşımı belirlemek daha karmaşıktır. Hemogloblin seviyesi 6-7 gr/dl'de stabil olan bir hastada transfüzyona başlama kararı dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu hastaların yaşamın ilk yıllarında yakın takip altında olması gerekmekte, eğer büyüme geriliği veya kemik deformiteleri gözlemlenmezse transfüzyonsuz izlenmeli, ancak bu tür sorunlar mevcutsa düzenli transfüzyon gerekmektedir. Aneminin hipersplenizm nedeniyle şiddetlendiği durumlarda splenektomi düşünölmelidir. Ayrıca, şelasyon tedavisinin gerekip gerekmediğini belirlemek için ferritin seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (2).

2.1.9.8. Destek Tedavileri

Hastaların sürekli transfüzyon alması durumunda folik asit takviyesine ihtiyaç duyulmaz. Ancak, transfüzyona bağlı olmayan talasemi intermedia tanılı bireyler için günde 1 mg dozunda folik asit alımı tavsiye edilir (58). Ayrıca, antioksidan özelliklere sahip olan E vitamini ve çinko takviyesini öneren uzmanlar da bulunmaktadır (59). Tüm hastaların Hepatit B aşısı olması esastır. Endokrin bozuklukların varlığında, duruma uygun olarak tiroksin, büyüme hormonu, östrojen ve testosteron gibi hormon replasman terapileri uygulanması önerilmektedir (60).

2.1.9.9. Prognoz

Son dönemlerde, β - Talasemi majorlu hastalar için uygulanan etkili transfüzyon ve şelasyon tedavileri sayesinde hastalığın seyri önemli ölçüde iyileşmiştir. Yayınlanan

araştırmalar, desferroksaminin yanı sıra deferipronun kardiyak hastalıkların oluşumunu belirgin bir şekilde azalttığını belirtmektedir. Ayrıca, deferasiroxun kalpten demirin atılmasında da başarılı olduğu gözlemlenmiştir (61).

2.1.9.10. Korunma

Bazı bölgelerde talaseminin sebep olduğu ekonomik yük oldukça ağırdır. Bu nedenle talasemiye karşı korunmada en etkili yöntem, prospektif genetik danışmanlıktır. Bu yöntemle, kişiler taranarak taşıyıcı olanların başka bir taşıyıcı ile evlenmeme konusunda bilgilendirilmeleri hedeflenir. Ayrıca prenatal tanı da bir başka koruma yöntemidir. Beta-talasemi için prenatal tanıda, gebeliğin 18. haftasında fetüsten kan örnekleme yapılıp, globin zincir analizi gerçekleştirilir. Ancak bu yöntemin, gebeliğin ileri evrelerde uygulanmasından kaynaklı dezavantajları bulunmaktadır. İlk trimesterde prenatal tanıya olan ilgi artmıştır. İn utero fetal DNA analizi ile amniyotik sıvıdan hemoglobinopati tanısı konulabilir. Fakat bu yöntemin de amniyotik hücrelerin kültürde büyütölme gereksiniminden dolayı dezavantajları bulunmaktadır. Koryonik villus örnekleme, 9. haftada DNA elde etme imkanı sunar (2).

2.2. Talasemide Komplikasyonlar

Talasemi hastaları için uygulanan kan transfüzyonları ve şelasyon tedavisi sayesinde, hastalık hakkındaki bilgilerimizin genişlemesiyle birlikte, yaşam süreleri önemli derecede uzamıştır. Ancak bu olumlu gelişmelere rağmen, hastalarda çeşitli organ ve sistemlerde komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (62).

Özellikle β - Talasemi Major hastalarının kalpleri, demir birikiminin yol açabileceği problemlere karşı duyarlıdır. Bu birikim, kalbin ventrikül bölgelerinde daha yoğundur. Kalp yetmezliği, kalp kası hastalığı ve en sık olarak atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları bu hastalarda gözlemlenebilir (63).

Beta Talasemi Major hastaları sıkça kan transfüzyonu almak zorunda kaldığından, transfüzyonla ilişkili sorunlara açık hale gelirler. Hepatit C, bu hastalarda karaciğer fibrozisinin başlıca risk faktörüdür (64). Aynı zamanda Hepatit B kaynaklı hepatit durumları da görülebilir. Zamanla, bu durum siroza ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilir (65).

Beta Talasemi Major hastalarında etkisiz kırmızı kan hücresi üretimi, demir birikimi ve DFO tedavisine bağlı olarak, kas ve kemik sisteminde çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. Kemik yoğunluğunda azalma, osteoporoz, kırıklar, eklem

ve kemik ağrıları, sırt ağrısı, omurga ve ara omurga disk bozuklukları ve belirgin üst kesici dişlerle birlikte tipik yüz şekli bu komplikasyonlardan bazılarıdır (66).

Böbrek problemleri açısından, kanlı idrar, tübüler ve glomerüler disfonksiyonlar ile böbrek taşı oluşumu riskinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (62).

Enfeksiyonlar, en önemli ölüm nedenleri arasında yer alır. Splenektomi, aşırı demir birikimi nedeniyle bağışıklık sisteminin baskılanması, fagositlerin işlev bozukluğu, sık kan aldırma, kemik iliği nakli ve santral venöz kateteri kullanımı gibi faktörler bu duruma sebep olmaktadır. Bu bireylerde, üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut gastrointestinal enfeksiyonlar gibi hafif enfeksiyonlarla birlikte sepsis, pnömoni, safra yolu iltihabı ve salmonella enfeksiyonları gibi ağır enfeksiyonlar daha yaygındır. DFO ile tedavi edilenlerde, *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonlarındaki artış dikkat çekicidir (67).

Beta Talasemi Intermedia hastaları, düzenli kan transfüzyonları ve şelasyon tedavisi aldığıında bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Beta Talasemi Major hastalarına kıyasla, Beta Talasemi Intermedia hastalarında ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak dalak ve karaciğer büyümesi, safra taşları, bacak ülser lezyonları, kan pıhtılaşma bozuklukları, pulmoner hipertansiyon ve kalbin yetersiz çalışması gibi problemler daha yaygın görülür (68).

2.2.1. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar

Beta Talasemi Major tanılı hastalar, endokrin komplikasyonlarının en sık rastlandığı hemoglobinopati grubunu oluşturmaktadır. Terapötik amaçla sıkça transfüzyon gören bu bireylerde, demir yükünün endokrin sistem üzerinde erken evrelerde oluşturduğu ciddi etkilerden dolayı, şelasyon tedavisinin zamanında başlanmasına rağmen endokrin bozuklukları sıkça görülmektedir (69). Ancak bazı şelasyon maddelerinin de, endokrin sistemi olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Talasemili olan kişilerde karşılaşılan endokrin problemleri arasında kısa boyluluk, ergenlikte gecikme, cinsel fonksiyon bozuklukları, kemik hastalıkları (örn. Osteoporoz), diyabet, adrenal yetmezlik, tiroid fonksiyon eksikliği ve paratiroid fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Hipofiz bezinde demirin birikmesi, gonadotropik hücrelere zarar verebilir, bu da panhipopituitarizm ve hipogonadotropik hipogonadizm gelişimine yol açabilir (70). Bu, özellikle erkeklerde üreme yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir. Şelasyon tedavisinin etkili bir şekilde uygulanması, infertilite sorunlarını engelleyebilir

(71). Son zamanlarda, talasemi hastalarında tedavi seçeneklerinin ilerlemesi ile yaşam süreleri uzamış, bu da endokrin komplikasyonların erken teşhis ve tedavisinin yaşam kalitesi üzerindeki önemini artırmıştır (72).

2.2.1.1. Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği

Boyda kısalık, bir çocuğun yaşına ve cinsiyetine göre boyunun 3. persantilin altında veya iki standart sapma (2 SD) altında bulunması ya da tahmini yetişkin boyundan 7 cm daha kısa olmasıyla tanımlanır (73). Boy kısalığının yanı sıra yıllık büyüme hızının normalin altında olması durumuna büyüme yavaşlaması denir (74).

Beta talasemi hastaları arasında boyda kısalık yaygın bir sorundur. Transfüzyon alıp almadığı, şelasyon tedavisinin ne tür olduğu ve tedaviye ne zaman başlandığı gibi faktörlere bağlı olarak, kronik doku oksijensizliği, anemi, demirin birikmesi, DFX'in sebep olduğu kemik değişiklikleri, çinko eksikliği, tiroid eksikliği, cinsel fonksiyon bozuklukları, pubertede gecikme, büyüme hormonu eksikliği ve GH ile IGF-1 arasındaki ilişkinin bozulması gibi etkenler, boyda kısalığa ve büyüme yavaşlamasına yol açabilir. Bu tür boy kısalığı genellikle gövdede görülür. Erkeklerde genellikle 5-6 yaşlarında başlarken, kadınlarda 8 yaşından itibaren ortaya çıkar. Ancak düzenli olarak kan transfüzyonu alıp etkili şelasyon tedavisi gören bireylerde, bu sürecin başlaması 10 yaşına kadar gecikebilir (75).

Beta Talasemi Major tanılı bireyler üzerine gerçekleştirilen uluslararası çok merkezli bir çalışmada, boy kısalığı oranı % 30 olarak belirlenmiştir (76).

Büyüme hormonu yetersizliği talasemili hastalarda %30 gibi bir oranda görülmekte olup, yapılan provokasyon testlerinde boy kısalığı olan hastalarda pik GH tepkileri daha azdır (77). GH'nin eksikliği yetişkinlik döneminde, lipid profil bozukluklarına, kalp ve beyin damar hastalıklarına, kemik yoğunluğunda düşüşe, kas gücü ve fiziksel performans kaybına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olabilir (78).

IGF-1, bedensel büyümenin ana düzenleyicisidir ve en önemli etkeni GH'tir. GH'nin yetersiz olması, talasemi hastalarında GH reseptörlerindeki duyarlılık kaybı, ergenlikteki cinsel hormon eksikliği, yetersiz beslenme, D vitamini ve çinko eksikliği, hipofiz, karaciğer ve kemik büyüme bölgelerindeki demir birikimi gibi etkenlerle IGF-1'in salgılanmasını negatif etkiler. Genel popülasyonla kıyaslandığında, talasemili hastaların bazal IGF-1 seviyeleri belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur (79).

Çocuk yaş grubunda, hipogonadizmin boy kısalığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (77). Pubertede gecikme gösteren ve büyüme geriliği yaşayan hastalarda, ergenliği tetikleyici tedavilerin uygulanması, büyüme geriliğinin etkilerini hafifletebilir (75).

2.2.1.2. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

Gecikmiş puberte, kadınlarda 13 ve erkeklerde 14 yaşına kadar ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkmamış olmasıyla tanımlanır (80). Hipogonadizm, testis ve yumurtalıkların işlev yetersizliği anlamına gelir. Bu durum, hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Hipogonadotropik hipogonadizmde, serumdaki folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve cinsiyet steroidleri azalmıştır. Hipergonadotropik hipogonadizmde, FSH ve LH seviyeleri yüksek, fakat östradiol ve testosteron seviyeleri azalmıştır.

Beta Talasemi Major tanılı hastalarda hipogonadizm, hastaların yaklaşık % 80'inde görülen yaygın bir durumdur (72). Aydınok ve arkadaşlarının Türkiye'de gerçekleştirdiği bir çalışmada, gonad disfonksiyonunun % 47 oranında olduğu belirlenmiştir (81). Prevalans, şelasyon protokollerine, transfüzyon takibine ve araştırmada dikkate alınan yaş gruplarına bağlı olarak farklılık gösterebilir.

Hipogonadizmin, gonadlarda ve hipofiz bezinde demir birikimi sonucu oluştuğu düşünülüyor. Bu birikim, özellikle hipofizde daha sık olarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (72). Özellikle hipofizin ön bölümü, oksidatif stres ve serbest radikallerin yol açtığı zararlara karşı savunmasızdır (82). Ayrıca, talasemi hastalarında serum leptin seviyelerinin düşük oluşunun da hipogonadotropik hipogonadizmin ortaya çıkmasına etkisi olduğu düşünülmektedir (72).

Hipogonadotropik hipogonadizm oldukça yaygın olmasına rağmen, etkin şelasyon uygulanan ve gonad stimülasyon tedavisi sonucu gebelik elde eden hastalarda, gonad işlevlerinin çoğunlukla korunduğu ve uygun tedavilerle ya da yardımcı üreme yöntemleriyle doğurganlığın sağlanabileceği belirlenmiştir (83). Ancak doğal yollarla gebe kalma olasılığı sınırlıdır.

Serumda yüksek ferritin konsantrasyonları, hipogonadizm için bir risk unsuru olarak bilinir. Serum ferritin seviyesi 2500 ng/ml'nin üzerinde olan bireyler, 1000 ng/ml ve üzeri olanlara göre hipogonadizm riskinin 2,75 katıdır (84). Yapılan bir çalışmada, 40 Beta Talasemi Major hastası incelendi; bu hastaların 19'una 10 yaşından önce, 21'ine

ise 10 yaşından sonra DFO tedavisi uygulandı. Her iki grupta son boy açısından anlamlı bir fark tespit edilmezken, tedaviye erken başlanan grup içindeki çocukların % 90'ında, daha geç başlanan grupta ise % 38'inde normal pubertal evrim saptandı (85). Ancak, erken dönemde başlanan şelasyon tedavisinin pubertal gelişim üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığına dair sonuçlara sahip çalışmalar da bulunmaktadır (86).

2.2.1.3. Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun yetersiz üretimi sonucunda meydana gelir. Bu yetersizlik, ya tiroid bezinin kendisinden kaynaklanan bir problem (primer hipotiroidi) ya da tiroidi uyarıcı hormonun (TSH) eksikliğinden dolayı hipotalamus veya hipofizdeki bir soruna (sekonder veya tersiyer hipotiroidi) bağlı olarak gelişebilir. Tiroid sorunlarının tanımlanmasında genellikle serum TSH ve serbest tiroksin (sT4) değerlerine bakılır. Beta Talasemi Major tanılı bireylerde tiroid otoantikörlerinin düzenli olarak ölçülmesi önerilmez (87).

Subklinik hipotiroidizm, normal sT4 değerine rağmen referans aralığının üzerinde bir TSH değeri ile karakterizedir (88). İki farklı subklinik hipotiroidi türü bulunmaktadır. Tip A'da sT4 değeri normal ve TSH değeri 5-10 U/ml arasındadır. Tip B'de ise sT4 değeri normaldir fakat TSH >10 µU/ml seviyesindedir (1).

Beta Talasemi Major tanılı hastalarda hipotiroidi prevalansı % 4-24,4 arasında değişirken, Beta Talasemi Intermedia hastalarında bu oran % 2-3 arasındadır (77). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada, Beta Talasemi Major tanılı hastalarda klinik hipotiroidi sıklığı % 4,2 ve subklinik hipotiroidi sıklığı % 2,1 olarak belirlenmiştir (89).

Tiroid bezinin işleyişindeki aksaklıkların ana nedeni genellikle demirin toksik etkileri olarak kabul edilir. Demirin toksik etkileri sonucu reaktif oksijen türleri oluşur, lipidlerde peroksidasyon meydana gelir ve bu da hücre işleyişinde bozulmalara, hücre toksisitesine ve hücre ölümüne yol açar (88).

Beta Talasemi Intermedia tanılı bireylerde yapılan splenektomi, Beta Talasemi Major tanılı bireylerde ise yüksek ferritin seviyeleri ve şelasyon tedavisine uyum eksikliği hipotiroidi için risk oluşturmaktadır (77). Hepatit C enfeksiyonu, transfüzyonların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve bu ya doğrudan bir hücre tahribatıyla ya da tedavisinde kullanılan interferonun etkileriyle hipotiroidiye yol açabilir (88).

Talasemi hastalarında, tiroid işlev bozuklukları genellikle 10 yaşından sonra görülmeye başlar (90). Ancak, bazı gelişmekte olan ülkelerde bu bozukluklar ilk 10 yıl içerisinde de ortaya çıkabilir (91).

Primer hipotiroidili hastalarda, boyda kısılma, puberte gecikmesi, yorgunluk, soğuk ortama dayanamama, kilo artışı, dışkılama problemleri ve cildin kuruması gibi semptomlar gözlemlenebilir. Öte yandan, sekonder veya tersiyer hipotiroidili hastalarda belirtiler daha az şiddetli olabilir, subklinik hipotiroidi olanlar ise belirgin bir semptom göstermeyebilir (88).

Beta Talasemi Major tanılı hastalarda, hipotiroidizm kalp yetersizliği, ritim bozuklukları ve diğer kalp işlev bozuklukları riskini yükseltir. Aşırı demir birikiminden kaynaklanan hipotiroidi durumlarında, etkili şelasyon tedavisi bu eşlik eden hastalıkları engelleyebilir ya da durumunun kötüleşmesini önleyebilir (88).

2.2.1.4. Diyabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Talasemi hastalarında, uygun şelasyon tedavisi almayanlarda Diyabetes Mellitus (DM) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) sıkça rastlanan komplikasyonlardır. Ancak, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi gören hastalarda da diyabetin ortaya çıkabildiği belirlenmiştir. Demirle ilişkili hasara kişisel hassasiyet, sürekli anemi, çinko yetersizliği, artmış kollajen birikimi ve pankreasın mikro dolaşımının bozulması gibi faktörler, DM riskini artırabilir (1).

DM'nin tanı kriterleri:

- Plazma glukoz değerinin en az 8 saat aç kaldıktan sonra ≥ 126 mg/dl olması ya da
- Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz belirtisi gösteren bir hastada herhangi bir zamandaki plazma glukozunun 200 mg/dl olması ya da
- HbA1C oranının % 6.5 olması ya da
- 75 gram glukozla yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması durumunda DM tanısı konulur (92).

Açlıkta ölçülen plazma glukozunun 100-125 mg/dl, HbA1C oranının % 5,7 ile %6,4 arasında ve 75 gram glukozla gerçekleştirilen OGTT'nin 2. saat sonuçlarının 140-199 mg/dl arasında olması, artan diyabetes mellitus riskini işaret eder (93).

2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde, 44 farklı çalışma incelenmiştir. Bu analize göre, Beta Talasemi Major tanılı hastalarda DM prevalansı % 6,5 ve BGT prevalansı % 2,4'tür (94).

Beta Talasemi Major tanılı hastalarda pankreasta biriken fazla demir, B hücrelerinde oksidatif stres yaratır, bu da apoptoza neden olur ve pankreasın işlevini ve hacmini azaltır. Bu durum, insülin salgılanmasını etkileyerek DM'nin oluşmasına neden olur. Karaciğerdeki demir birikimi ve hepatit C enfeksiyonu da glukoz alımını azaltarak bu sürece etki eder (93).

Normal popülasyonda gözlenen tip 1 DM ile Beta Talasemi Major tanılı hastalarda görülen DM arasında bazı farklar vardır. Beta Talasemi Major tanılı hastalarda ketoasidoz daha seyrek, renal glukoz sınırı daha yüksektir, adacık hücre antikorları pozitif değildir ve HLA haplotip arasında belirli bir ilişki bulunmamaktadır (95).

Bir araştırmada, DM'li Beta Talasemi Major tanılı hastaların, DM olmayan Beta Talasemi Major tanılı hastalara göre daha yaşlı, serum ferritin değerleri daha yüksek, pankreas hacimleri daha az ve kardiyak MRG'de daha düşük T2 değerlerine sahip oldukları saptanmıştır (96).

BGT'li bireyler için yaşam tarzında değişiklikler, uygun diyet ve etkili bir şelasyon tedavisi önerilir. Ancak bu yönergelerle bile başarılı olunamazsa, insülin tedavisi başlanabilir. Talasemi hastalarında, oral anti-diyabetik ilaçların etkisi ise henüz net değildir (95).

2.2.1.5. Dislipidemi

Talasemi hastalarında, dislipidemi aterosklerozun bir nedeni olarak ortaya çıkar ve ciddi bir komplikasyondur (97).

Literatürde, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, talasemili hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve toplam kolesterol seviyelerinin belirgin derecede azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (98; 99). Aynı şekilde, serum trigliserid (TG) seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığına dair çalışmalar da mevcuttur (99; 100). Beta Talasemi Intermedia hastaları, toplam

kolesterol değerleri açısından, Beta Talasemi Major hastalarından anlamlı bir şekilde daha düşük seviyelerde bulunmuştur (101; 102).

Beta Talasemi Major hastalarında, yoğun demir birikimi, oksidatif stres ve karaciğer hasarı; Beta Talasemi Intermedia hastalarında ise süregelen yüksek eritropoetik aktivite ve lipid tüketiminin artması gibi sebeplerle lipid profillerinde değişikliklerin meydana geldiği düşünölmektedir (77).

Aterosklerozun oluşumunun incelendiği bir araştırmada, Beta Talasemi Major hastalarının aterojenik plazma indeksi (API), iki karotid arterin intima-media kalınlığı ve serum osteoprogetrin değerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yükseldiği belirlenmiştir. API, aterojenik potansiyeli belirlemek için kullanılır ve log (TG/HDL) formölü ile elde edilir. Artan trigliserid seviyeleri, hepatik lipaz aktivitesini teşvik ederek HDL'nin düşmesine ve dolayısıyla API'nin yükselmesine neden olur (103).

2.2.1.6. Hipoparatiroidizm

Talasemi hastalarında hipoparatiroidizm, genellikle ikinci on yılda fazla demir birikimi sebebiyle ortaya çıkan bir komplikasyondur. Dirençli olan düşük kalsiyum seviyeleri ile birlikte, ya azalmış ya da normalde kalan parathormon (PTH) seviyeleri, yüksek fosfat seviyeleri ve eşlik eden düşük magnezyum seviyelerinin bulunmaması, bu durumun tanısını alır. Düşük kalsiyum seviyelerinin sebep olduğu yorgunluk, his kaybı, kas spazmları, chvostek ve trousseau belirtileri, kasılmalar, aşırı refleksler ve elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması gibi semptomlar meydana gelebilir (104).

Hipoparatiroidi görölme sıklığı farklı merkezlere göre % 1,2 ile % 19 arasında değişmektedir, ve erkeklerde kadınlardan daha yaygın olarak belirlenmiştir (1; 105; 106).

Hipoparatiroidizmin nedeni, paratiroid bezlerinde yüksek demir birikimine veya kronik aneminin neden olduğu artan kan hücre üretimi ve kemik emiliminin PTH salgılanmasını azaltmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünölmektedir (95).

2.2.1.7. Osteopeni ve Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütleindeki azalma, kemiğin mikro-yapısındaki değişiklikler ve yükselen kırık riski ile tanımlanan ilerleyici bir kemik hastalığıdır. Beta talasemi hastaları için osteoporoz, ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunun (KMD) ölçümü için Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

kullanılır. Ancak osteoporozun teşhis edilmesi sadece KMD değerlerine dayanarak değil, aynı zamanda hastanın özgeçmişi, klinik belirtileri ve laboratuvar sonuçları göz önünde bulundurularak yapılır. Çocuk hastalarda, KMD'nin değerlendirilmesi için Z skoru kullanılır. Z skoru -1 ile -2 arasındaysa osteopeni olarak kabul edilir; -2 ve altındaysa osteoporoz için gösterge olarak alınır (107).

Beta talasemi hastalarında, inefektif eritropoeze bağlı kemik iliğindeki eritroid hiperaktivite, demirin aşırı birikimi, hipogonadizm, büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliği, diyabet mellitus, D vitamini, C vitamini, K vitamini ve çinko eksiklikleri, azalan fiziksel aktivite, böbrek tübüler hastalıklar, şelasyon tedavisi gibi sekonder faktörler ve bazı genetik sebepler KMD'nin düşmesine ve osteoporozu yol açabilir (108).

DFO adlı şelasyon tedavisi kullanıldığında iskelet sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yüksek miktarda DFO kullanımı kemik displazisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, DFO tedavisinin önerilen doz sınırları içerisinde kalınması önerilmektedir (109).

Osteoporozun yanı sıra yüksek kırık riski de gözlemlenir. Fraktür prevalansı %15 ile %49 arasında değişkenlik gösterir (110). 20 yaşını aşmış BTM hastalarında, daha genç BTM hastalarına ve BTİ tedavisi gören hastalara nazaran fraktür prevalansı daha yüksektir (108).

2.2.1.8. Adrenal Yetmezlik

Beta Talasemi Major hastalarında adrenal bez işlev bozukluğu sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Sık sık gerçekleştirilen kan transfüzyonları ve demir birikimi, adrenal bezin yapısını ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (111).

Adrenal yetmezliğinin teşhisi için, temel kortizol seviyesi ve ACTH uyarım testi sonrası 30-60 dakikalık kortizol seviyeleri değerlendirilir. Tanı için en az yılda bir defa sabah kortizol düzeylerinin bakılması gerekmektedir. Kortizol <10 µgr/dl ise şüpheli adrenal yetmezlik düşünülür iken, kortizol< 3 µgr/dl ise adrenal yetmezlik tanısı desteklenmektedir. Bununla birlikte ACTH düzeylerinin de artmış olduğu gösterilebilmektedir. Talasemi hastaları arasında, adrenal yetmezliğin prevalansı bazı çalışmalarda % 18 ila % 45 arasında belirtilmiştir (112). Ancak belirgin adrenal yetmezlik ya da adrenal kriz durumu oldukça nadirdir. Adrenal fonksiyonun hafif bir

bozulmasının sonucu olarak yorgunluk, kas zayıflığı, eklem ağrıları ve kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilir (1).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma klinik ve tanımlayıcı prospektif kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya 01.05.2023-01.05.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Polikliniğimize düzenli başvuran ve takip edilen Talasemi Major tanılı 1 ay- 18 yaş arası 15 erkek ve 17 kız olmak üzere toplam 32 hastanın verileri dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya 01.05.2023-01.05.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimize Talasemi Major tanısı ile takip edilen ve Endokrin Polikliniğinde de yıllık takip edilen 1 ay- 18 yaş arası hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Yenidoğanlar ve 18 yaş üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Hastaların izlem ve değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boy ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

3.5. Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

Hastaların cinsiyeti, güncel yaşı, güncel boy ve kilosu gibi verileri kaydedilmiştir.

Normal dağılım gösteren kantitatif demografik veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan değerleri kullanıldı.

Olguların boy standart deviasyon skoru (SDS), kilo SDS, IGF-I SDS, IGFBP3 SDS değerleri, vücut-kitle indeksleri (BMI) hesaplandı.

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3 persentil altında veya iki standart sapma (2SD) altında olması ya da hesaplanan olası erişkin boyundan 7 cm kısa olması durumu olarak kabul edildi. Olası erişkin boy kadınlar için; (anne boyu+baba boyu-13)/2 erkekler için; (anne boyu+baba boyu+13)/2 formülleri ile hesaplandı.

Olguların vücut kitle indeksi (Vücut kitle indeksi = Vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğunun karesi); Türk çocuklarında yaşa ve cinse göre vücut kitle indeksi normalleri üzerinden değerlendirildi. 18,5 altında zayıf, 18,5–24,9 arasında normal kilolu, 25–29,9 arasında fazla kilolu, 30–39,9 arasında obez ve 40 üzerinde ise ileri derecede obez olarak yorumlandı.

Düşük FT4, yüksek TSH (genellikle 10 µU/ml'den çok daha yüksek) ve semptom varlığında klinik hipotiroidizm; normal FT4, hafif yüksek TSH (5–10 µU/ml) ve semptom yok ise subklinik hipotiroidizm; normal FT4 değerine rağmen TSH'da

belirgin yükselme ($>10 \mu\text{U/ml}$) olması ve semptom yokluğunda ise kompanse hipotiroidi tanısı konuldu.

Demir toksisitesi için eşik değerler 440 mmol/g kuru ağırlığı aşan karaciğer demir konsantrasyonu ve 2500 ng/ml düzeyini aşan serum ferritini olarak kabul edildi (113).

Kemik metabolizması için kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), PTH tetkikleri değerlendirilmiştir. Düşük serum kalsiyum, yüksek serum fosfor değeri ve PTH düşüklüğü (PTH direnci olmayan durumlar haricinde) olan hastalar hipoparatiroidizm yönünden değerlendirildi.

Serum 25-hidroksi vitamin-D3 düzeyi için normal değerler $30-150 \text{ ng/ml}$ olarak kabul edildi. Olgulardaki 20 ng/ml altındaki değerler vitamin D eksikliği olarak yorumlandı. Vitamin D düzeyi $20-30 \text{ ng/ml}$ arasında olan vakalar vitamin D yetersizliği tanısı aldılar (114).

En az 8-10 saatlik açlık sonrası kan şekerinin 126 mg/dl ve üstü olması diyabet mellitus olarak kabul edildi. Kan şekerinin $100-125 \text{ mg/dl}$ arasında olduğu değerlerde glukoz yükleme testi yapıldı ve oral glukoz tolerans testinin 2. saatindeki kan glukoz konsantrasyonu $140-199 \text{ mg/dl}$ arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak yorumlandı (115).

Kadınlarda 13 yaş, erkeklerde 14 yaşından sonra sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olması gecikmiş puberte olarak kabul edildi. Estradiol değeri $<12 \text{ pg/mL}$ olan kadınlar, testosteron değeri $<20 \text{ ng/dL}$ olan erkekler gonadal yetersizlik açısından değerlendirildi

Adrenal yetmezlik değerlendirmesi için bazal kortizol ($5-29 \text{ mg/dl}$) ve ACTH($9-52 \text{ pg/mL}$) değerleri kullanıldı.

Oksolojik hesaplamalar için Olcay Neyzi tarafından 2006 yılında yayınlanan Türk çocuklarında saptanmış büyüme verileri, pubertal gelişim değerlendirmeleri için ise Tanner evrelemesi kullanıldı. Kemik yaşına göre kemik mineral yoğunluğu Gökşen ve ark.'nın Türk çocuk ve adölesanlarında belirttiği verilere göre hesaplandı (116; 117). IGF-I SDS, IGFBP3 SDS değerleri için ise Bereket ve ark.'nın Türk çocuk ve adölesanlarda gösterdiği veriler referans alındı (118).

3.6. İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Kantitatif verilerde normal dağılım gösteriyorsa ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermiyorsa medyan değeri kullanıldı. Parametrik varsayımlar için "Student t testi" ve parametrik olmayan varsayımlar için "Mann-Whitney-U testi" kullanıldı. İki'den fazla grubun değerlendirilmesinde "Tek Yönlü ANOVA Kruskal-Wallis" analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için "Ki-kare testi" ve "Pearson ve Spearman korelasyon analizleri" kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edildi

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu uzmanlık tezi çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 17/05/2023 tarihinde ve 142 sayı numarasıyla onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 17 kız ve 15 erkek olmak üzere toplam 32 hasta dahil edildi (Tablo 2). Hastalar Ferritin düzeyi 2500 µg/l üzerinde ve altında olarak gruplandırılıp cinsiyet, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi(BMI) gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla p=0,59, p=0,43, p=0,52, p=0,37, p=0,25).

Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Cinsiyet,n(%)				
Kız	12(70,6)	5(29,4)	17(100)	0,59**
Erkek	12(80)	3(20)	15(100)	
Yaş(ay)*	112,17±69,97(111)	132,25±52,75(129,5)	117,19±65,87(118,5)	0,43***
Boy(cm)*	123,96±33,65(125)	133,13±23,87(136)	126,25±31,39(126,5)	0,52***
Kilo(kg)*	27,52±18,05(22,5)	30,2±11,29(27,5)	28,20±16,49(25)	0,37***
BMI(kg/m2)*	15,91±2,51(15,74)	16,56±1,42(16,52)	16,07±2,28(15,84)	0,25***

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi, ***: Ki-kare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında 1. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi 1615,44±939 iken 2. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi 2236,06±1444 olarak tespit edildi(Tablo 3). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,48). Ferritin düzeyi 2500 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların %37,5'u 1. dekatta ve %62,5'u 2. dekatta yer almaktaydı. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,41).

Tablo 3. Hastaların yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

Özellikler	1.Dekat	2.Dekat	Tüm Hastalar	p değeri
Ferritin düzeyi(ng/ml)*	1615,44±939,86 (1437)	2236,06±1444,48 (2075)	1925,75±1239,53 (1623)	0,48**
Ferritin>2500, n(%)	3(37,5)	5(62,5)	8(100)	0,41***
Ferritin<2500, n(%)	13(54,2)	11(45,8)	24(100)	

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi,***: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş gruplarına göre boy ölçülerinin karşılaştırılması yapıldığında 1. dekattaki hastaların ortalama boy 100,56±19,39 cm iken 2. dekattaki hastaların ortalama boy 151,94±15,89 cm olarak tespit edildi(Tablo 4). Ancak yaş grupları ile kısa boyluluk arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,54).

Tablo 4. Hastaların boy kısalığı yönünden karşılaştırılması

Özellikler	1.Dekat	2.Dekat	p değeri
Boy*	100,56±19,39(97)	151,94±15,89(151,5)	0,01**
Normal, n(%)	14(48,3)	15(51,7)	0,54***
Kısa Boylular, n(%)	2(66,7)	1(33,3)	

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi,***: Kikare Testi.

Çalışmamızda hastaların yaş gruplarına göre puberte gelişiminin normal veya gecikme olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında 1. dekattaki hastalardan üç kişide ve 2. dekattaki hastalardan dört kişide puberte gecikmesi tespit edildi(Tablo 5). Ancak yaş grupları ile puberte gecikmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,66).

Tablo 5. Hastaların puberte yönünden karşılaştırılması.

Özellikler	1.Dekat	2.Dekat	Tüm Hastalar	p değeri
Normal Puberte, n(%)	13(52)	12(48)	25(100)	0,66
GecikmişPuberte, n(%)	3(42,9)	4(57,1)	7(100)	

Çalışmaya alınan hastalarda normal ve kısa boyluluk gruplarına göre hipogonadizm olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında hipogonadizm tespit edilen 10 hastadan bir hasta kısa boylu iken dokuz hasta normal boylu grupta yer almaktaydı (Tablo 6). Ancak boy grupları ile hipogonadizm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,93).

Tablo 6. Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile hipogonadizm ilişkisi

Özellikler	Kısa Boylular	Normal Boylular	Tüm Hastalar	p değeri
Hipogonadizmi olanlar *	1(10)	9(90)	10(100)	0,93
Hipogonadizmi olmayanlar *	2(9,1)	20(90,9)	22(100)	

*n(%) şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre boy ölçülerinin karşılaştırılması yapıldığında Ferritin<2500 ng/ml olan hastalarda ortalama boy 123,96±33 cm iken Ferritin>2500 ng/ml olan hastalarda ortalama boy 133,13±23 olarak tespit edildi(Tablo 7). Ancak ferritin düzey grupları ile kısa boyluluk arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

Tablo 7. Çalışmaya katılan tüm hastalarda boy kısalığı ile ferritin düzeyi ilişkisi.

Özellik	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	p değeri
Boy(cm)*	123,96±33,65(125)	133,13±23,87(136)	0,52**
Normal Boy, n(%)	23(79,3)	6(20,7)	0,08***
Boy Kısalığı, n(%)	1(33,3)	2(66,7)	

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi,***: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre hipogonadizm olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında hipogonadizm tespit edilen 10 hastanın yedisi ferritin düzeyi düşük grupta iken üçü ferritin düzeyi yüksek grupta yer almaktaydı (Tablo 8). Fakat ferritin düzeyi grupları ile hipogonadizm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,66).

Tablo 8. Çalışmaya katılan tüm hastalarda ferritin düzeyi ile hipogonadizm ilişkisi.

Özellik	Ferritin Düşük Olanlar, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar, n(%)	Tüm Hastalar n(%)	p değeri
Hipogonadizm Yok	17(77,3)	5(22,7)	22(100)	0,66
Hipogonadizm Var	7(70)	3(30)	10(100)	

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini ve parathormon(PTH) düzeyleri ile

ferritin düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,82$, $p=0,51$, $p=0,22$, $p=0,76$ ve $p=0,30$)(Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya katılan tüm hastalarda Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalin fosfataz (ALP), 25 OH D vitamini ve Parathormon (PTH) düzeyleri ile ferritin düzey gruplarının karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	P değeri
Ca*(mg/dl)	9,71±0,66(9,55)	9,65±0,49(9,6)	0,82**
P*(mg/dl)	4,60±0,82(4,74)	4,41±1,08(4,66)	0,51**
ALP*(IU/l)	185,00±64,68(177)	305,25±303,10(214,5)	0,22**
25 OH D Vitamini* (ng/ml)	20,49±15,23(18,23)	20,18±10,61(17,94)	0,76**
PTH*(pg/ml)	37,59±30,25(31,58)	15,81±24,75(36,09)	0,30**

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre hipoparatiroidizm olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında hipoparatiroidizm tespit edilen üç hastanın ikisi ferritin düzeyi düşük grupta iken biri ferritin düzeyi yüksek grupta yer almaktaydı (Tablo 10). Fakat ferritin düzeyi grupları ile hipoparatiroidizm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$).

Tablo10. Çalışmaya katılan tüm hastalarda ferritin düzeyi ile hipoparatiroidizm ilişkisi.

Özellik	Ferritin Düşük Olanlar, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar, n(%)	Tüm Hastalar n(%)	p değeri
PTH<14 pg/mL	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	0,72
PTH>14 pg/mL	22(75,9)	7(24,1)	29(100)	

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması yapıldığında D vitamin yetersizliği olan 10 hastanın sekizi ve eksiklik olan 17 hastadan 13'ü ferritin düşük grupta yer almasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,39$, $p=0,66$ ve $p=0,83$)(Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ferritin düzey gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması.

D vitamini Düzeyi	Ferritin Düşük Olanlar n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar n(%)	Tüm Hastalar n(%)	P değeri
Normal(30-150 ng/ml)	3(60)	2(40)	5(100)	0,39
Yetersizlik(20-30ng/ml)	8(80)	2(20)	10(100)	0,66
Eksiklik(<20 ng/ml)	13(76,5)	4(23,5)	17(100)	0,83

Çalışmaya alınan hastalarda normal ve bozulmuş kan şekeri olanların ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında normal kan şekeri saptanan 25 hastadan 20(%80)'si ve bozulmuş kan şekeri olan yedi hastanın dördü(%57,1) ferritin düşük grupta yer almaktaydı (Tablo 12). Ancak normal ve bozulmuş kan şekeri olanlar ile ferritin düzey grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$).

Tablo 12. Hastaların ferritin düzey gruplarının normal kan şekeri ve bozulmuş kan şekeri düzeylerine göre karşılaştırılması

Özellik	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	TümHastalar	p değeri
Normal(60-100 mg/dl)*	20(80)	5(20)	25(100)	0,21
Bozulmuş Açlık Kan Şekeri(100-125mg/dl)*	4(57,1)	3(42,9)	7(100)	

*: n(%)

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastalarda hipotiroidi olup olmadığı, subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi açısından incelendiğinde hastaların dördünde hipotiroidi olduğu ve hipotiroidili hastaların da üçünün subklinik hipotiroidi ve birinin ise klinik hipotiroidi olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,21$, $p=0,08$ ve $p=0,55$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların hipotiroidi tipi ve ferritin düzey gruplarının karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Hipotiroidi olmayanlar*	22(78,6)	6(21,4)	28(100)	0,21
Subklinik hipotiroidi*	1(33,3)	2(66,7)	3(100)	0,08
Klinik hipotiroidi *	1(100)	0(0)	1(100)	0,55

*: n(%)

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre ACTH ve kortizol düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin düşük hastaların ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri sırasıyla $31,64\pm 11,76$ ve $11,85\pm 6,65$ iken ferritin yüksek hastaların ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri sırasıyla $41,27\pm 19,78$ ve $12,35\pm 4,30$ olarak tespit edildi (Tablo 14). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,16$ ve $p=0,60$).

Tablo 14. Hastaların ACTH ve Kortizol düzeylerinin ve ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	p değeri
ACTH(pg/ml)*	$31,64\pm 11,76(27,75)$	$41,27\pm 19,78(34,90)$	0,16**
Kortizol(mg/dl)*	$11,85\pm 6,65(11,33)$	$12,35\pm 4,30(12,85)$	0,60**

*Ort \pm SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi.

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastalarda adrenal yetmezlik olup olmadığı, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik açısından incelendiğinde şüpheli adrenal yetmezlik tespit edilenlerin altısı ferritin düşük grupta ve ikisi ferritin yüksek grupta yer alırken adrenal yetmezlik tespit edilenlerin üçü de ferritin düşük grupta yer almaktaydı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,51$, $p=1,00$ ve $p=0,29$)(Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre adrenal yetmezlik, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik olmayanların karşılaştırılması

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Adrenal yetmezlik olmayanlar*	15(71,4)	6(28,6)	21(100)	0,51
Şüpheli Adrenal yetmezlik *	6(75)	2(25)	8(100)	1,00
Adrenal yetmezlik*	3(100)	0(0)	3(100)	0,29

*: n(%)

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF1) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3(IGFBP3) düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin düşük hastaların ortalama IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri sırasıyla $90,13\pm 60,20$ ve $3,02\pm 1,00$ iken ferritin yüksek hastaların ortalama IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri sırasıyla $121,05\pm 4,30$ ve $3,21\pm 1,14$ olarak tespit edildi(Tablo 16). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,30$ ve $p=0,79$).

Tablo 16. Hastaların IGF1 ve IGFBP3 düzeylerinin ve ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	p değeri
IGF1(ng/dl)*	90,13±60,20(68,55)	121,05±4,30(69,81)	0,30**
IGFBP3 (µg /dl)*	3,02±1,00(3,01)	3,21±1,14(3,26)	0,79**

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi.

Çalışmaya alınan hastaların 31(% 96,8)'inde en az bir endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve endokrin komplikasyonlarının dağılımı Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaşa, cinsiyete ve endokrin komplikasyonlarına göre dağılımı

Hasta No	Yaş (ay)	Cinsiyet	Endokrin Komplikasyon
1	189	Kız	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipotiroidi
2	26	Kız	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipoparatiroidizm
3	123	Kız	Adrenal Yetmezlik, Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği/eksikliği
4	149	Erkek	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte
5	155	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte
6	220	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipotiroidi
7	183	Erkek	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipotiroidi
8	90	Erkek	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
9	147	Erkek	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte
10	50	Kız	Adrenal Yetmezlik, Boy Kısalığı, D vitamini yetersizliği/eksikliği
11	160	Kız	Adrenal Yetmezlik, Boy Kısalığı, D vitamini yetersizliği/eksikliği
12	124	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, Gecikmiş Puberte, Hipogonadizm
13	31	Kız	Boy Kısalığı, D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
14	101	Kız	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte, Hipogonadizm, Hipotiroidi,
15	135	Kız	Hipoparatiroidizm

16	225	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipoparatiroidizm
17	51	Kız	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği
18	225	Erkek	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği
19	20	Kız	Adrenal Yetmezlik
20	149	Kız	Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği/eksikliği
21	48	Kız	Hipogonadizm
22	60	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
23	90	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
24	29	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
25	41	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Hipogonadizm
26	108	Kız	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte
27	114	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği, Gecikmiş Puberte
28	209	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan şekeri
29	34	Kız	D vitamini yetersizliği/eksikliği
30	90	Kız	D vitamini yetersizliği/eksikliği
31	212	Erkek	D vitamini yetersizliği/eksikliği

Çalışmaya alınan hastalarda toplam 72 endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini yetersizliği/eksikliği(%37,5), adrenal yetmezlik(%15,2) ve hipogonadizmdir(%13,8). Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdeler oranları Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdeler oranları

Endokrin Komplikasyonlar	Sayı(%)
D vitamini yetersizliği/eksikliği	27(37,5)
Adrenal Yetmezlik	11(15,2)
Hipogonadizm	10(13,8)
Gecikmiş Puberte	7(9,8)
Bozulmuş Açlık Kan şekeri	7(9,8)
Hipotiroidi	4(5,5)
Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği	3(4,2)
Hipoparatiroidizm	3(4,2)
Toplam	72(100)

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ilk hemoglobin değeri ve tedavi sonrası son hemoglobin değerlerinin ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması yapıldığında ferritin düşük hastaların ortalama ilk hemoglobin ve son hemoglobin değerleri sırasıyla 8,13±0,88 ve 9,80±0,66 iken ferritin yüksek hastaların ortalama ilk hemoglobin ve son hemoglobin değerleri sırasıyla 7,78±0,91 ve 9,46±1,08 olarak tespit

edildi(Tablo 19). Hastaların ortalama ilk hemoglobin ve son hemoglobin değerleri ferritin düşük grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,24 ve p=0,55).

Tablo 19. Hastaların ilk ve son hemoglobin değerlerini ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	p değeri
İlk Hemoglobin Değeri (g/dl)*	8,13±0,88(8,25)	7,78±0,91(7,90)	0,24**
Son Hemoglobin Değeri (g/dl)*	9,80±0,66(9,75)	9,46±1,08(9,60)	0,55**

*Ort ± SS(Medyan), **: Kruskal-Wallis Testi.

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastaların transfüzyon sıklıkları incelendiğinde hastaların 3'üne 2 haftada bir transfüzyon yapıldığı ve bunların 2(%66,7)'si ferritin düşük grupta iken 1(%33,3)' i ise ferritin yüksek grupta yer almaktaydı. Hastaların 25'ine de 3 haftada bir transfüzyon yapıldığı ve bunların 18(%72)'i ferritin düşük grupta iken 7(%28)'si ise ferritin yüksek grupta yer almaktaydı. Ayrıca hastaların 4'üne 4 haftada bir transfüzyon yapıldığı ve bunların tamamı ferritin düşük grupta yer almaktaydı. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla p=0,72, p=0,45 ve p=0,21)(Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların transfüzyon sıklıklarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Transfüzyon sıklığı	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
İki haftada bir*	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	0,72
Üç haftada bir *	18(72)	7(28)	25(100)	0,45
<u>Dört haftada bir</u> *	4(100)	0(0)	4(100)	0,21

*: n(%)

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastaların aldıkları şelasyon tedavileri incelendiğinde şelasyon tedavisi almayan 5 hastanın tümü ferritin düşük grupta yer almaktaydı. Şelasyon tedavisi alan 27 hastanın hepsi deferasiroks tedavisi

almaktaydı. Deferasiroks tedavisi alanların 19(%70,4)'u ferritin düşük grupta iken 8(%29,6)'i ise ferritin yüksek grupta yer almaktaydı (Tablo 21). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,51$ ve $p=0,16$).

Tablo 21. Hastaların aldıkları şelasyon tedavisi alıp almamalarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Şelasyon Tedavisi Yok *	5(100)	0(0)	5(100)	0,51
Şelasyon Tedavisi Deferasiroks*	19 (70,4)	8(29,6)	27(100)	0,16

*: $n(\%)$

Çalışmaya alınan hastalarda tespit edilen 72 endokrin komplikasyonun şelasyon tedavisi alan ve almayan gruplar arasındaki ilişki incelendiğinde şelasyon tedavisi alan grupta en fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini yetersizliği/eksikliği 23 kişide, adrenal yetmezlik 10 kişide ve hipogonadizm sekiz kişide görülmekte iken; şelasyon almayan grupta en fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini yetersizliği/eksikliği dört kişide, hipogonadizm iki kişide ve adrenal yetmezlik bir kişide görülmüştür(Tablo 22). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,76$, $p=0,46$, $p=0,64$, $p=0,19$, $p=0,91$, $p=0,35$, $p=0,35$, ve $p=0,37$).

Tablo 22. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonların şelasyon tedavisi alıp almamalarına göre karşılaştırılması.

Endokrin Komplikasyonlar	Şelasyon Alan, n(%)	Şelasyon Almayan, n(%)	Toplam, n(%)	p değeri
D vitamini yetersizliği/eksikliği	23(85,2)	4 (14,8)	27(100)	0,76
Adrenal Yetmezlik	10(90,9)	1 (9,1)	11(100)	0,46
Hipogonadizm	8(80)	2(20)	10(100)	0,64
Gecikmiş Puberte	7(100)	0(0)	7(100)	0,19
Bozulmuş Açlık Kan Şekeri	6(85,7)	1(14,3)	7(100)	0,91
Hipotiroidi	4(100)	0(0)	4(100)	0,35
Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliği	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	0,37
Hipoparatiroidizm	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	0,37

Çalışmaya alınan hastaların splenektomi ve kolesistektomi olmaları ile ferritin düzey gruplarına göre değerlendirilmesi yapıldığında splenektomi yapılan bir hasta ve kolesistektomi yapılan iki hasta ferritin düşük grupta yer almaktaydı(Tablo 23). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,55 ve p=0,39).

Tablo 23. Hastaların splenektomi ve kolesistektomi olmalarının ferritin düzey gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler	Ferritin Düşük Olanlar	Ferritin Yüksek Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Splenektomi *	1(100)	0(0)	1(100)	0,55
Kolesistektomi *	2(100)	0(0)	2(100)	0,39

*: n(%)

5.TARTIŞMA

Beta-talasemi, ilk olarak Cooley ve Lee tarafından tanımlanan ve β -globin zincirlerinden biri ya da birkaçının hasarlı sentezine bağılı gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize ve otozomal resesif olarak aktarılan bir grup hemoglobin bozukluğunu temsil eder (8). Ülkemizin bulunduğu coğrafi konum, akraba evliliğinin fazla olması ve doğum hızının yüksekliği gibi etkenler nedeniyle, ülkemizin farklı bölgelerinde farklı oranlarda görülür (2). Transfüzyon ve şelasyon tedavisinin birleşimi, talasemik hastaların yaşam beklentisini dramatik bir şekilde artırmıştır ve artık bu hastalar dördüncü ve beşinci dekatlara kadar hayatta kalabilmektedirler (119). Beta Talasemi hastalarında transfüzyon tedavisi, kronik hemoliz, inefektif eritropoez ve artmış gastrointestinal demir emilimine bağılı olarak sekonder hemokromatozis görülür. Demir toksisitesi için eşik değerler 440 mmol/g kuru ağırlığı aşan karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritin değerinin 2500 ng/ml düzeyinin üstünde olmasıdır.(113). Öte yandan, sık kan transfüzyonu demir birikimine yol açabilir, bu da hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve diğer endokrin anormalliklere neden olabilir (120). Son yıllarda, birçok çalışmada, talasemi major hastalarında endokrin komplikasyonların yüksek bir insidansa sahip oldukları bildirilmiştir. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda endokrinopatilerin insidansı, demir birikimi dışında farklı nedenlerin etkisiyle değişmektedir (121). Talasemili hastalarda en yaygın görülen ölüm sebebi kalp yetmezliği ve ölümcül aritmilerdir, endokrinopatiler ise hayat kalitesini en fazla bozan komplikasyonlar olarak kabul edilir (6).

Bu çalışma ile Talasemi Major tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların takipleri ve tedavileri sırasında saptanan endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Talasemi major tanılı hastalarda görülen endokrin komplikasyonlarla ilgili İran'da yapılmış çok merkezli bir çalışmada 220 hastanın 113(%51,5)'ü erkek ve 107(%48,5)'si ise kızdı. Hastaların ortalama yaş, kilo, boy ve BMI sırasıyla 182,4±37,2(ay), 39,6±9,7(kg), 146,9±12,3(cm) ve 18,3±3(kg/m²) olarak tespit edilmiştir (6). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ise 66 hastanın 31(%46,97)'i erkek ve 35 (%53,03)'i ise kızdı. Hastaların ortalama yaş, kilo, boy ve BMI sırasıyla 286,2±129,12(ay),

49,16±16,7(kg), 149,03±2,63(cm) ve 21,22±3,79(kg/m²) olarak tespit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda 32 hastanın 15(%46,8)'i erkek ve 17 (%53,2)'si ise kızdı. Hastaların ortalama yaş, kilo, boy ve BMI sırasıyla 117,19±65,87(ay), 28,20±16,49(kg), 126,25±31,39 (cm) ve 16,07±2,28 (kg/m²) olarak tespit edildi ve literatürle benzerlik göstermekteydi. Ancak ferritin düzey gruplarına göre istatistiksel farklılık saptanmadı.

Serum ferritin düzeyi şelasyon tedavisinin takibinde en sık kullanılan parametredir. Yapılan bir çalışmada serum ferritin düzeylerinin hipotiroidizm, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve diyabetes mellitus için esas risk faktörü olduğu ve hipogonadizm saptananlarda serum ferritin düzeyleri yaklaşık 2000 ng/ml iken hipotiroidi, hipoparatiroidi ve diyabetes mellitus gibi endokrin komplikasyon tespit edilenlerde ise serum ferritin düzeyleri yaklaşık 3000 ng/ml olduğu bildirilmiştir (6). Diğer bir çalışmada ise puberta gecikmesi olması için serum ferritin düzeyinin en az 2500 ng/ml seviyesinde olması gerektiği bildirilmiştir (123). Talasemi major tanılı 6-14 yaş arası 47 hasta ile yapılmış bir çalışmada ise ortalama ferritin düzeyi 3217±1351.853 ng/ml olarak tespit edilmiştir (124).Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ferritin düzeyleri yüksekti ve hastaların ortalama ferritin düzeyi 1925,75±1239,53 olarak tespit edildi. Hastaların yaş grupları ile ferritin düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık görülmedi.

Yapılan bir çalışmada değerlendirilen 29 talasemi major tanılı hastaların tümünde en az bir endokrin komplikasyon ve bu hastaların % 55'inde ise 3 ve daha fazla endokrin komplikasyon tespit edilmiş ve endokrin komplikasyonlar arasında en fazla rastlanılanın hipogonadizm (%55) olduğu bildirilmiştir (125). Bir diğer çalışmada toplam 47 β-talasemi major tanılı hastanın % 57,4'ünde en az bir endokrin komplikasyon, hastaları % 29,7'sinde ise birden fazla endokrin komplikasyon tespit edilmiş ve en fazla vitamin D yetersizliği/eksikliği (% 78.2) olmak üzere sırasıyla pubertal sorunlar (% 41,6), büyüme geriliği (% 25,5), azalmış kemik mineral yoğunluğu (% 22,2), sekonder hiperparatiroidi (% 11,5), hipotiroidi (% 6,37) ve bozulmuş glukoz toleransı (% 2,12) saptandığı bildirilmiştir (126).Bizim çalışmamızda hastaların 31(%96,8)'inde en az bir endokrin komplikasyon tespit edildi ve en fazla D vitamini yetersizliği/eksikliği (%36) olmak üzere diğer sık görülen endokrin komplikasyonlar arasında adrenal yetmezlik (% 14,6), hipogonadizm (% 13,3), gecikmiş puberte (% 9,4) ve bozulmuş açlık kan şekeri (% 9,4) yer almaktaydı. Verilerimiz literatürle benzerlik göstermektedir.

Ülkemizde çocuklarda vitamin D eksikliği/yetersizliği oranları %1,67–19 olarak bildirilmiştir (127). Talasemili hastalarda yapılan çalışmalarda görülen vitamin D yetersizliği/eksikliği oranları genel populasyondan oldukça yüksek bir biçimde sırasıyla % 78,2, % 6–12 ve % 70–80 olarak bildirilmiştir (126; 105; 128). Sağlıklı bireylerde yazın güneş ışığının etkisiyle gerçekleşen kütanöz vitamin D sentezi ile vitamin D ihtiyacı % 80 oranında karşılanır. Diyet ile yetersiz alıma bağlı olarak da vitamin D eksikliği görülebilir (129). Talasemili hastalarda vitamin D eksikliği/yetersizliği oranlarının fazla olmasının nedeni, özellikle siderozis sebebi ile karaciğerdeki hidroksilasyonun bozulması ve şelasyon tedavisi olarak desferroksaminin kullanımı ile vitamin ve mineral atılımının artmasına bağlı geliştiği şeklinde açıklanmaktadır (130). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yüksek oranda bulunmuştur. Ancak ferritin düzey grupları arasında anlamlı fark bulunamadı. Vitamin D eksikliği/yetersizliği, beta talasemi major tanılı hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azalmasına da sebep olacağı göz önünde bulundurularak vitamin D desteği verilmesinin oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz.

Talasemili hastalarda adrenal yetmezlik prevalansı %0 ile 45 arasında değişen oranlarda olduğu fakat hayatı tehdit edebilen bir durum olan adrenal kriz tablosunun ise çok nadir olduğu bildirilmiştir (1; 131). Yapılan bir çalışmada beta talasemi tanılı hastalarda adrenal yetmezlik oranı % 13,7 olarak tespit edilmiş fakat hastaların replasman tedavisi almadıklarında bile adrenal kriz tablosunun ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (132). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak adrenal yetmezlik oranı % 15,2 olarak bulunmuştur fakat ferritin düzey grupları arasında anlamlı fark bulunamadı. Adrenal yetmezlik beta talasemili hastalarda sessiz seyredebilmesi sebebiyle endokrin komplikasyonlar açısından akılda tutulması gerekmektedir.

Beta talasemi hastalarda normal pubertal gelişim için serum ferritin düzeyinin düşük olması oldukça önemlidir. Çünkü gonadlar demir birikimine bağlı toksik etkilere karşı hassastır ayrıca beta talasemili hastalardaki diğer hipogonadizm sebepleri arasında karaciğer hastalıkları, kronik hipoksik durumlar, diyabetes mellitus ve çinko eksikliği yer alır. Demir birikimine bağlı pubertal problemler pubertenin başlamasının ve ilerlemesinin gecikmesi gibi basit bir durumdan hipogonadizme kadar değişebilen klinik

durumlar ile kendini gösterebilirler. Pubertal duraklama ya da başlamaması durumunda hormon replasman tedavisi başlanmalıdır (119). Beta-talasemi major tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada kız hastaların % 54'ünde erkek hastaların ise % 52'sinde ise farklı oranlarda pubertal problem görüldüğü, bu hastaların % 62'sinde puberte hiç olmamış, % 38'inde ise pubertede duraklama olduğu ve hipogonadizm tespit edilen hastalarda serum ferritin düzeylerinin yaklaşık 2000 ng/ml olduğu bildirilmiştir (6). Literatürdeki çalışmalarda hipofiz bezinin gonadotropin salgılayan hücreleri gonadlara nazaran demir birikimine daha duyarlılığı olduğu ve talasemi tanılı hastalarda hipogonadizmin daha çok hipogonadotropik hipogonadizm olduğu bildirilmiştir (133). Yapılan bir çalışmada hipogonadizimli hastaların % 86'sının hipogonadotropik hipogonadizm olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da pubertal gecikme, pubertede duraklama ve hipogonadizm oranı toplam % 41,6 olarak tespit edilmiş ancak pubertal problemler ile ortalama ferritin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (126). Bizim çalışmada da literatürle uyumlu olarak hastaların % 31,2'sinde hipogonadizm tespit edildi. Fakat hipogonadizm ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumun endokrin bezlerin demir birikimine bağlı toksisitesiye çok duyarlı olmaları ve yaşamın ilk yıllarında az miktardaki demir birikimine maruz kalma sonucu oluşan geri dönüşümsüz hasarlanmalara bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Gecikmiş puberte, talasemi tanılı hastalarda büyümeyi de etkileyebilen sık bir şekilde görülen endokrin komplikasyonlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılmış bir çalışmada talasemi majör tanılı 12-16 yaş arası 250 adölesan hastanın arasından kızların % 38'nin, erkeklerin ise % 67'sinin puberte başlaması bulgusu olmadığı bildirilmiştir (134). Bizim çalışmamızda hastaların % 9,8'inde puberte gecikmesi tespit edildi. Pubertal gecikme, kısa boy ve büyüme sıçrama hızında azalmaya sebep olabileceğinden hastalar pubertal gelişim açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Talasemi tanılı hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitus önlenemeyen bir komplikasyon olup erken tanı ve tedavi için Uluslararası Talasemi Federasyonu ve Amerikan Diyabet Akademisi talasemi tanılı hastaların takibinde 10 yaşından sonra iki yılda bir, 16 yaşından sonra ise yıllık oral glukoz tolerans testi yapılmasını tavsiye etmektedir. Çalışmalarda düzenli ve yoğun bir biçimde şelasyon

tedavisi verilmesi ile glukoz intoleransının önlenebildiği ve erken dönemde tespit edilen bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği bildirilmiştir (135). İnsülin bağımlı diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı beta-talasemi major tanılı hastalarda görülen önemli bir komplikasyon olup sıklıkla yaşamın 2. dekadından sonra görülmektedir. Diyabetes mellitus prevalansı % 14 - % 31 oranında ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının ise yaklaşık % 4 – 20 olarak bildirilmiştir (6; 136). Yapılan bir çalışmada ise 47 talasemi majör tanılı hastadan sadece bir (% 2,1) hastada bozulmuş glukoz toleransı görüldüğü bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bozulmuş glukoz toleransı % 9,8 olarak tespit edildi.

Talasemi tanılı hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı % 0–36 arasında değişmektedir (136). Talasemi tanılı hastalarda primer hipotiroidizm yaşamın 2. dekadında görülmeye başlar. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada en erken hipotiroidi saptanma yaşı 10 olarak bildirilmiştir. Tiroid fonksiyon bozukluğu hem yoğun şelasyon tedavisi, hem de L-tiroksin tedavisi erken dönemde başlatılması halinde geri dönüşümlü olabilmektedir (6; 137). Talasemili hastalarda hipotiroidizmin tek sebebi aşırı demir birikimi olmayıp aynı zamanda kronik karaciğer hastalığı, hipoksi ve hepatit C de tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (138). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların 10'unda (%11) klinik hipotiroidi ve birinde (%1) ise subklinik hipotiroidi saptandığı bildirilmiştir (122). Bir başka çalışmada hipotiroidizm 12,5 yaşından sonra üç (%6,8) hastada tespit edildiği bildirilmiştir (139). Farklı bir çalışmada hipotiroidi yaklaşık %6,36 olarak tespit edildiği ancak ortalama ferritin düzeyleri ile hastaların hipotiroidi olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların dört (% 5,5)'ünde hipotiroidi tespit edildi. Beta talasemi majör tanılı hastalarda hipotiroidizm sıklığının yapılan çalışmalarda farklı oranlarda olması hastaların yaş farklılıkları, etnik çeşitlilik, şelasyon tedavilerindeki protokol farklılıklarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Büyüme geriliği talasemi tanılı çocuk ve adölesanlarda ortalama %30-40 oranında görülebilen önemli bir endokrin komplikasyon olup ağır GH eksikliği yapılan çalışmalarda yetişkin talasemili hastaların % 25 oranında olduğu bildirilmiştir (3; 140). Beta talasemi tanılı hastalarda büyüme geriliğinin sebepleri arasında kronik anemiye bağlı kronik hipoksemi, eritropoez artışına bağlı kalori gereksiniminin artmasına rağmen beslenme yetersizliği, demir birikiminin artmasına bağlı endokrin hipotalamo-

hipofizer aks üzerinde oluşan toksisite kaynaklı büyüme hormonunun eksikliği, hipotiroidi, pubertal gecikme ve hipogonadizm sebebiyle pubertal büyüme sıçramasının gerçekleşmemesi ve psikososyal etkenler yer almaktadır (119; 137; 131). Yapılan bir çalışmada hastaların % 38,6'sında, diğer bir çalışmada ise hastaların % 16,1'inde büyüme geriliği saptandığı bildirilmiştir (139; 141).

Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada hastalardan boyları -2 SDS'nin altında 12 hasta (%25,5) olmasına rağmen, IGF-I ve IGFBP-3 değerleri düşük olan hasta sayısının çok daha fazla olduğu ancak büyüme geriliği tespit edilen hastalarda ferritin düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 32 hastadan 3(%9,3)'ünde büyüme geriliği tespit edilmiştir. Büyüme geriliği ile ferritin düzey grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi. Büyüme faktörleri seviyelerinin düşük olması halinde puberte gecikmesi, beslenme bozukluğu, psikososyal etkenler ve kronik hastalıkların etkileri de akılda tutulmalıdır. GH, IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri düşük tespit edilen hastaların endokrin bölümünce boy uzaması yönünden yakın takibe alınarak 6 aylık izlemde büyüme yetersizliği tespit edilen çocuklara uygun tedaviler başlanmalıdır.

Beta talasemi major tanılı hastalarda hastalarda oluşabilen hipoparatiroidi ilk kez 1971 yılında bildirilmiş ve hipoparatiroidi gelişme sıklığı % 2–20 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada 236 talasemi major tanılı hastanın %10,6'sında hipoparatiroidi tespit edildiği bildirilmiştir (6; 142). Hipoparatiroidi, talasemi tanılı hastalarda özellikle ikinci dekatta karşımıza çıkan önemli bir komplikasyondur (1). Çok merkezli yapılan bir çalışmada 17 merkezde toplam 3023 beta talasemi major ve 739 beta talasemi intermedia tanılı hastaların değerlendirilmiş ve beta talasemi major tanılı hastaların %6,8'inde, beta talasemi intermedia tanılı hastaların ise %4,4'ünde hipoparatiroidizm olduğu ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edildiği bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların 3'ünde (9,3) hipoparatiroidizm vardı ancak hipoparatiroidi ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hipoparatiroidi tespit edilen hasta sayısının az olması hem ortalama serum ferritin düzeyini hem de demir birikimleri açısından sağlıklı bir değerlendirmenin yapılmasını zorlaştırdığını düşünüyoruz.

Beta-talasemi major tanılı hastalarda hemoglobin değeri 7 g/dL'nin altındaysa ya da klinik belirtiler varsa, transfüzyon tedavisi ile hemoglobin seviyesini mümkün

oldukça 9,5 g/dL üzerinde tutmak hedeflenmektedir. Düzenli transfüzyon tedavisinin ana hedefi, çocukların günlük yaşam kalitesinin artırılması, kemik anormallikleri ile ekstra medüller kan yapımının engellenmesi ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır (1). Yapılan bir çalışmada hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9,5 g/dl olarak tespit edilmiştir (144). Çalışmamızda da hemoglobin değerleri literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Deferasirox, aşırı demir yüklenmesi tedavisinde günlük tek dozda oral olarak alınabilen bir ilaç olup 100'den fazla ülkede beta talasemi major için birinci sıradaki tercih olarak onaylanmıştır (46). Yapılan bir çalışmada endokrin komplikasyonlar ile farklı şelasyon tedavileri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak şelasyon tedavisi olarak Deferasirox kullanılmıştır ve şelasyon tedavisi alımı ile endokrin komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda splenektomi ile hipoparatiroidizm arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (145; 146). Yine başka bir çalışmada splenektominin de osteoporoz gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (147). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada splenektomi yapılmış olduğundan splenektomi ile endokrin komplikasyonlar arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalar ile bu konuda daha net değerlendirme yapılabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Beta talasemi tanılı hastalarda uygulanan son tedavi protokolleri sayesinde yaşam süreleri artmıştır. Bunun yanında yaşam süresinin artışı endokrinolojik komplikasyon görülme sıklığını da artırmıştır. Beta talasemi birden çok sistemi etkileyen komplikasyonlara sebep olabilen ve multidisipliner yaklaşımla yakın takip ve tedavi yapılması gereken kronik bir hastalıktır. Bu çalışmamızın sonucunda beta talasemi majörlü hastalarda endokrinolojik değerlendirmenin düzenli olarak yapılması gerektiği gösterilmiştir. Endokrinolojik açıdan laboratuvar sonuçları anormal olan hastaların şelasyon tedavisine ve transfüzyon programına uyumu yeniden değerlendirilmelidir.

Ayrıca beta talasemi tanılı hastaların endokrinolojik komplikasyonlar yönünden hematoloji bölümü ile beraber multidisipliner bir ekip tarafından düzenli bir şekilde takibi yapılmalı, erken dönemde tespit edilen komplikasyon gelişmiş hastalar ise uygun şelasyon, vitamin, mineral ve hormon desteği ile etkin bir şekilde tedavi başlanmalı vücut demir yükünün güvenli optimum düzeylerde korunması ve komplikasyonların engellenebilmesi için çok faydalı olabilir.

Komplikasyonların tedavisi hem maliyetli hem de zaman alıcı olduğundan komplikasyonların erken tanısıyla, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir bu sayede hastaların daha aktif bir yaşam sürmelerine yardımcı olabiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Cappelline MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TOT) 3rd Edition. 2014.*
2. Canatan D. *Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler: Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Retma Matbaa LTD, 2007:11.*
3. Maggio A, Capra M, Pepe A. *A critical review of non invasive procedures for the evaluation of body iron burden in thalassemia major patients. Pediatr Endocrinol Rev. 2008; 6 Suppl 1: 193–203.*
4. Weatherall DJ. *Disorders of globin synthesis: The thalassemias. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology, 7th ed. Newyork: McGraw Hill Book Company; 2006: 633–667.*
5. Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. *Iron Chelation for Iron Overload in Thalassemia. In: Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. 2019. p. 49-86.*
6. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G, et al. *Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to ironoverload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the . Ferrara Centre. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;6 Suppl 1: 158-69. .*
7. Wood JC, Noetzi L, Hyderi A, et al. *Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202: 123-8.*
8. Cooley TB LP. *A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediatr Soc. 1925;37:29.*
9. Whipple GH, Bradford WL. *Mediterranean disease-thalassemia(Erythroblastic anemia of cooley): Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. J Pediatr. 1936;9(3):279–311.*
10. Cianciulli P. *Treatment of iron overload in thalassemia. Pediatr Endocrinol Rev. 2008; 6 Suppl 1: 208–13.*
11. Janet L. Kwiatkowski. *Hemoglobinopathies. In: Philip Lanzkowsky. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. MPS limited, a Macmillan Company, Chennai, India; 2011: 200-246.*

12. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(7):e103020.
13. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):313–22.
14. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Sep;2(9):a011692.
15. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Feb;3(2):a011775.
16. Aydinok Y, Oymak Y, Atabay B, et al. A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Turkish J Hematol*. 2018;35(1):12-8. .
17. Paulukonis S, Currier R, Coates TD, Vichinsky E, Feuchtbaum L. Impact of Immigration and Migration on Thalassemia Surveillance in California, 2004- 2008. *Blood*. 2014;124(21):4855.
18. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. *Turkish J Haematol*. 2002;19(1):63–74.
19. Bozkurt EN. Hemoglobinopati Tanı Rehberi. 2016.9-24.
20. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. α -Globin as a molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood*. 2015 Jun;125(24):3694–701.
21. Ladas S, Chalevelakis G, Lyberatos C, Vaidakis E, Arapakis G. Globin chain synthesis in sickle beta-thalassaemic bone marrow and reticulocytes. *J Med Genet*. 1979 Aug;16(4):296–301.
22. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1015–1109.
23. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(12):a011726.
24. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*. 2011 Jun;4(3):353–66.
25. Badens C, Joly P, Agouti I, Thuret I, Gonnet K, Fattoum S, et al. Variants in genetic modifiers of β -thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica*. 2011;96(11):1712–4.
26. Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yuregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al. Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *Br J Haematol*. 1986;64(1):45–55.
27. Basak AN. The molecular pathology of beta-thalassemia in Turkey: The Bogazici University experience. *Hemoglobin*. 2007;31(2):233–41.

28. Öner R, Altay C, Gurgey A, Aksoy M, Kilinc Y, Stoming TA, et al. *β*-Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*. 1990;14(1):1–13.
29. Thein SL. *The molecular basis of β-thalassemia*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3(5):a011700..
30. Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. *Molecular update of betathalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare betathalassemia mutations*. *Hemoglobin*. 2014;38(4):272–6.
31. Özmaya HK. *Transfüzyon Bağımlı B Talasemimajorlü Çocuklarda Akciğerer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi*. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Pof.Dr. Murat SÖKER*.
32. Wonke B. *Clinical management of beta-thalassemia major*. *Semin Hematol*. 2001; 38: 350–9.
33. Vichinsky EP. *Clinical manifestations of α-thalassemia*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 ;3(5):a011742.
34. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, et al. *Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:311–5. .
35. Sparacia G, Iaia A, Banco A. *Transfusional hemochromatosis: quantitative relation of MR imaging pituitary signal intensity reduction to hypogonadotropic hypogonadism*. *Radiology*. 2000;215:818–23.
36. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Efremidis SC. *MRI of the liver and the pituitary gland in patients with beta-thalassemia major: does hepatic siderosis predict pituitary iron deposition?* *Eur Radiol*. 2003;13:12-6.
37. Yazman D. *Talasemide demir yükü ölçümü ve izlemi*. *5th International Thalassemia Summerschool*, 2008:134–135.
38. Sparacia G, Banco A, Midiri M, et al. *MR imaging technique for the diagnosis of pituitary iron overload in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major*. *AJNR*. 1998;19:1905–7.
39. Midiri M, Lo Casto A, Sparacia G. *MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major*. *AJR* 1999;173:187–92.
40. Cianciulli P. *Iron chelation therapy in thalassemia syndromes*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009034.
41. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. *Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in betathalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis*. *Blood*. 2006 ;107(9):3738 LP-3744.
42. Cohen A, Martin M, Schwartz E. *Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia*. *J Pediatr*. 1981;99(5):689–94.

43. Savulescu J. *Thalassaemia major: the murky story of deferiprone*. Vol. 328, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. p. 358–9.
44. Arabia. *J Taibah Univ Med Sci*. 2010;5(1):27–35. Hawsawi ZM Al, Sairafy MH, Tarawah AM, Zolaly MA, Hegaily ARS Al. Experience with Combination Therapy of Deferiprone and Desferrioxamine in β -Thalassaemia Major patients with Iron Overload at Maternity and Children Hospital, Al Madinah Al Munawarah, Saudi.
45. Galanello R. *Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective*. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):795–805.
46. Allegra S, Cusato J, De Francia S, Pirro E, Massano D, Piga A, et al. *Deferasirox pharmacokinetic evaluation in beta-thalassaemia paediatric patients*. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(5):525–8.
47. Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, Diamanti R, Papaconstantinou D, Kanakis MG, et al. *beta-Thalassaemia and ocular implications: a systematic review*. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:102.
48. Alavi S, Ebadi M, Ghazizadeh F, Arzanian MT, Shamsian B, Abdollah Gorji F. *Efficacy and safety of deferasirox in beta-thalassaemia major patients in Iran: a prospective study from a single referral center in Iran*. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 ;31(1):76–86.
49. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent (NTDT) 2nd Edition*. 2017.1-3p.
50. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassaemia and sickle cell anemia*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a011825.
51. Gaziev J, Lucarelli G. *Stem cell transplantation for thalassaemia*. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(1):111–5.
52. Tucci a, Biasco G, Paparo GF. *Effect of eradication of Helicobacter pylori in patients with fundic atrophic gastritis*. *N Engl J Med*. 1997;336(13):957–8.
53. Li Y, Ren Q, Zhou Y, Li P, Lin W, Yin X. *Thalidomide has a significant effect in patients with thalassaemia intermedia*. *Hematology*. 2018;23(1):50–4.
54. Perrine SP, Castaneda SA, Chui DHK, Faller D V, Berenson RJ, Siritanaratku N, et al. *Fetal globin gene inducers: novel agents and new potential*. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:158–64.
55. Biffi A. *Gene Therapy as a Curative Option for β -Thalassaemia*. *N Engl J Med*. 2018; 378(16):1551–2..
56. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. *Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479–93..
57. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, et al. *Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):402–9.

58. *Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi M-R, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebocontrolled clinical trial. Arch Iran Med. 2006;9(3):266–8.*
59. *Rashidi M, Aboomardani M, Rafraf M, Arefhosseini S-R, Keshtkar A, Joshaghani H. Effects of Vitamin E and Zinc Supplementation on Antioxidants in Beta thalassemia major Patients. Iran J Pediatr. 2011;21(1):8–14.*
60. *Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2008;25(3):187–94.*
61. *Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, et al. Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. Int J Hematol. 2009;90:435–45.*
62. *Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, et al. Beta-thalassemia:renal complications and mechanisms: a narrative review. Hematol (United Kingdom). 2019;24(1):426-38. .*
63. *Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. Ann NY Acad Sci. 2016;1368(1):56-64. .*
64. *Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HEA, Massoud WA Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: Relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. Ann Hepatol. 2013; 12(1):54-61. .*
65. *Finianos A, Matar CF, Taher A Hepatocellular Carcinoma in 13- Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. Int J Mal Sci. 2018;19(12):1-13. .*
66. *Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with 13 thalassemia major. Bone. 2011 ;48(3):425-32. .*
67. *Wanachiwanawin W. Infections in E-13 Thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):581-7. .*
68. *Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. 13- Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. Int J Hematol. 2018; 108(1):5-21. .*
69. *De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M,. et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):8–18.*
70. *Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:40–7.*
71. *De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Apr;19(4):471–80.*
72. *Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients. J Clin Transl Endocrinol. 2016;5:42–5.*

73. Bundak R. *Boy K1sal1g1. Turkish J Pediatr Dis. 2008;2(2):58-64.*
74. Malkog I. *Boy K1sahklan. Van Tip Derg. 2006;13(2):67-70. .*
75. Delvecchio M, Cavallo L. *Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. J Endocrinol Invest. 2010;33(1):61-8. .*
76. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. *Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Pediatr Endocrinol Rev PER. 2004;2(2):249-55. .*
77. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA *Endocrine and Bone Complications in 13-Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment. Biomed Res Int. 2015: 1-9. .*
78. De Boer H, Blok G-J, Van Der Veen EA *Clinical Aspects of Growth Hormone Deficiency in Adults. Endocr Rev. 1995; 16(1):63-86.*
79. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Yassin M. *Insulin-like growth factor-1 and factors affecting it in thalassemia major. Indian J Endocrinol Metab. 2015; 19(2):245-51. .*
80. Howard SR, Dunkel L. *Delayed Puberty - Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. Endocr Rev. 2019;40(5):1285-317.*
81. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, et al. *Endocrine Complications in Patients with 13-thalassemia Major. J Trap Pediatr. 2002;48(1):50-4. .*
82. Sanctis V De, Elsedfy H, Soliman AT, et al. *Acquired Hypogonadotropic Hypogonadism (AHH) in Thalassaemia Major Patients: An Underdiagnosed Condition? Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8(1):1-9. .*
83. Castaldi MA, Cobellis L. *Thalassemia and infertility. Hum Fertil. 2016; 19(2):90-6. .*
84. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. *Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with 13 thalassemia major. Ann Hematol. 2012;91 (7): 1107-14.*
85. Bronsiegel-Weintrob N, Oliveri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. *Effect of Age at the Start of Iron Chelation Therapy on Gonadal Function in 13-Thalassemia Major. N Engl J Med. 1990;323(11):713-9.*
86. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89(10): 1187- 93.*
87. Mariotti S, Pigliaru F, Cocco MC, Spiga A, Vaquer S, Lai ME. *13- thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity? Pediatr Endocrinol Rev PER. 2011;8:307-9. .*
88. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. *Thyroid Disorders in Homozygous 13-Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019; 11 (1):1- 13. .*

89. Isik P, Yarali N, Tavil B, et al. *Endocrinopathies in Turkish Children with Beta Thalassemia Major: Results from a Single Center Study. Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31 (7):607-15. .
90. Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, et al. *Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(6): 1090-5. .
91. Rindang K. C, Batubara JRL, Amalia P, Satari H. *Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. Paediatr Indones.* 2011;51 (2):66-72. .
92. American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care.* 2015;38(1):8-16. .
93. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. *Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. Expert Rev Hematol.* 2016;9(4):401-8.
94. He L-N, Chen W, Yang Y, et al. *Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with 13 -Thalassemia Major: A Meta-Analysis. Biomed Res Int.* 2019: 1-13. .
95. De Sanctis V, Soliman A, Elsedfy H, et al. *Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (1-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(1):8-18.
96. Li M-J, Peng SS-F, Lu M-Y, et al. *Diabetes Mellitus in Patients With Thalassemia Major. Pediatr Blood Cancer.* 2014;61 :20-4. .
97. Gursel O, Kurekci AE, Tascilar E, et al. *Premature Atherosclerosis in Children With 13-Thalassemia Major. J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(8):630-4. .
98. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. *Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. Lipids Health Dis.* 2004;3(3):1-8. .
99. Maioli M, Vigna GB, Tonolo G, et al. *Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in 13-thalassemia. Atherosclerosis.* 1997; 131 (1): 127-33. .
100. Khubchandani A, Solanki V, Parmar V, Solanki M, Patel J, Gangwani S. *Estimation of serum lipid profiles in patients with Beta thalassemia major. Int J Res Med Sci.* 2014;3(2):65-7. .
101. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, et al. *Hypocholesterolemia in adult patients with thalassemia: a link with the severity of genotype in thalassemia intermedia patients. Eur J Haematol.* 2009;82(3):219-22. .
102. Hartman C, Tamary H, Tamir A, et al. *Hypocholesterolemia in children and adolescents with 13-thalassemia intermedia. J Pediatr.* 2002; 141 (4):543-7. .
103. Sherief LM, Dawood O, Ali A, et al. *Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: New diagnostic marker. BMC Pediatr.* 2017;17(1):1-8. .

104. *Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Etiology, laboratory features and complications. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(6):532-6. .*
105. *Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. Br J Haematol. 2009; 146(5):546-56. .*
106. *Sleem GAAM, Al-Zakwani IS, Almuslahi M. Hypoparathyroidism in Adult Patients with Beta-Thalassaemia Major. Sultan Qaboos Univ Med J. 2007;7(3):215-8.*
107. *Sen Y. Cocuklardaki Osteopenik Hastalıklarda Medikal Tedavi. TOTBiD Derg. 2016;15(4):317-20. .*
108. *Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A Management of betathalassaemia-associated osteoporosis. Ann N Y Acad Sci. 2016; 1368(1):73-81. .*
109. *Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, et al. Thalassaemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. Osteoporos Int. 2016;27(12):3409-25.*
110. *Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A Pathogenesis of Thalassaemia Major-associated Osteoporosis: A Review with Insights from Clinical Experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019; 11 (2): 110-7.*
111. *Mahdi NE, Garadah TS, Hassan Z, Jaradat AA, Nagalla DS. The Prevalence of Adrenal, Parathyroid and Cardiac Dysfunction in Patients with Beta Thalassaemia Major. Int J Clin Med. 2013;4(7):325-30.*
112. *Elsedfy H, Kholy M, Tarif R, Hamed A, Elafy MS. Adrenal function in thalassaemia major adolescents. Pediatr Endocrinol Rev PER. 2011;8:295-9.*
113. *Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassaemia. Ann NY Acad Sci. 2010;1202:1-9.*
114. *Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (2):394-415. .*
115. *Chatterjee R, Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in thalassaemia major. Hemoglobin. 2009;33 Suppl 1:S127-30.*
116. *Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr. 2006; 95:1635-41.*
117. *Goksen D, Darcan S, Coker M, et al. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom. 2006;9:84-90.*
118. *Bereket A, Turan S, Omar A, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Horm Res. 2006;65:96-105.*

119. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, gedikoglu G: Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995, 8:181-186.
120. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B: High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *B J Haemat* 1998, 103:911-915.
121. Vullo C, De Sanctis V, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B, Torresani T, Tolis G, Masiero M, Di Palma A, Borgatti L: Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1990, 612:293-310.
122. Gürbüz E. Çocukluk Çağı Beta Talasemi Major, Beta Talasemi İntermedia ve Orak Hücre Anemisi Hastalarında Tedavi Sırasında Gelişen Endokrin Komplikasyonların Retrospektif Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, . Danışman: Pof.Dr. Adalet Meral GÜNEŞ. : yazarı bilinmiyor.
123. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol*. 2005;74: 93-100.
124. Nandurkar P, Goel M, Sharma S. A Study on Cardiopulmonary Function Tests in Thalassemia Major Patients (6-14 Years) and its Correlation to Serum Ferritin *Pulmonary & Respiratory Medicine*. 2018;8(1):105-8.
125. Perera NJ, Lau NS, Mathews S, et al. Overview of endocrinopathies associated with β -thalassaemia major. *Intern Med J*. 2010;40: 689-96.
126. Işık P. Talasemik Çocuklarda Endokrin Komplikasyonlar ve Hipofiz Fonksiyonları. TC Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Doç. Dr. Neşe YARALI.
127. Şükrü Hatun, Abdullah Bereket, Ali Süha Çalikoğlu. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46:224-241.
128. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;23;169:626-32.
129. Soliman A, Adel A, Wagdy M, et al. Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta-thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6 Suppl 1:149-54.
130. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakou A, et al. Hormonal dysregulation and bones in thalassaemia--an overview. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6 Suppl 1:107-15.
131. Güler E, Patıroğlu T and et al. Endocrinologic Complications of Thalassemia Major. *Turkish Arcives of Pediatrics* 1999; 34: 174-8.
132. Poggi M, Samperi I, Mattia L, et al. New Insights and Methods in the Approach to Thalassemia Major: The Lesson From the Case of Adrenal Insufficiency. *Front Mal Biosci*. 2020;6(162): 1-5.
133. Sanctis V De, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Clinical and Biochemical Data of Adult Thalassemia Major patients (TM) with Multiple Endocrine Complications (MEC) versus

- TM Patients with Normal Endocrine Functions: A long-term Retrospective Study (40 years)* . in a Tertiary Care Center in Italy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):1-11.
134. *Borgna-Pignatti C, De Stefano p, Zonta L et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. J Pediatr. 1985; 106: 150-55.*
 135. *Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with betathalassaemia major. Br J Haematol. 2006;134:438-444.*
 136. *Rimondi F, Banin P, Gamberini MR, De Sanctis V. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with beta-thalassemia major and impaired glucose homeostasis: preliminary results. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;6 Suppl 1:190-2.93. Al-Elq AH, . Al-Saeed HH. Endocrinopathies in patients with thalassemias. Saudi Med J. 2004;25:1347-51.*
 137. *Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 957-64.*
 138. *De Sanctis V, De Sanctis E, Ricchieri P, et al. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. Pediatr Endocrinol Rev. 2008 ;6 Suppl 1:174-80.*
 139. *Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş, Beyazıt AN, Özgür T, Güneş AM , Günay Ü. Talasemi Majorlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2008; 6: 58-65.*
 140. *Chatterjee R, Bajoria R. Critical appraisal of growth retardation and pubertal disturbances in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:100-14.*
 141. *Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassaemia major. Arch Dis Child 1976; 51: 828-36.*
 142. *Gabriele OF. Hypoparathyroidism associate with thalassemia. South Med J. 1971; 64: 115-6.*
 143. *De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET- A survey on hypoparathyroidism in patients with thalassaemia major and intermedia: A preliminary report. Acta Biomed. 2017;88(4):435-44.*
 144. *Shamshirsaz, A.A., Bekheirnia, M.R., Kamgar, M. et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. BMC Endocr Disord 3, 4 (2003). <https://doi.org/10.1186/1472-6823-3-4>.*
 145. *Bordbar M, Bozorgi H, Saki F, et al. Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion-dependent thalassemia patients: a historical cohort study in Southern Iran. J Endocrinol Invest. 2019;42(12): 1467-76.*
 146. *Bazi A, Harati H, Khosravi-Bonjar A, Rakhshani E, Delaramnasab M. Hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassemia major patients: A study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. Int J Endocrinol Metab. 2018; 16(2): 1-6.*

147. Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, et al. Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia (13-TI): a cross sectional multicenter study. *Endocrine*. 2020;69(1):220-7.

