

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ



TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA SÜREKLİ KAN
TRANSFÜZYONUNA BAĞLI DİYABETES MELLİTUS VE
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI GELİŞME SIKLIĞI VE
RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ŞERİFE GÜL KARADAĞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DR. M. GÖNÜL AYDOĞAN

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasım süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim başta değerli klinik şefim, hocam Hemotolog Uzman Dr. Gönül Aydoğan'a ve tezimi oluşturmamda bilgilerinden faydalandığım eğitim görevlisi ve araştırma görevlisi Doç. Dr. Hasan Önal'a ,

Diğer klinik şeflerim Uzman Dr. Sultan Kavuncuoğlu, Uzman Dr. Rengin Şiraneci, Uzman Dr. Sultan Kavuncuoğlu'na, Uzman Dr. Aysel Kıyak, Uzman Dr. Hüseyin Aldemir'e,

Eğitim ve araştırma görevlisi uzmanlarından Doç. Dr. Merih Çetinkaya, Doç. Dr. Nuray Aktay Ayaz, Doç. Dr. Teoman Akçay'a ve diğer uzmanlarıma; gelişmeye ve iyi bir hekim olmama katkıda bulunan sevgili hastalarıma,

Asistanlık sürecimde iyi ve kötü neredeyse her anımda yanımda olan, karşılaştığım tüm zorluklarda bana desteğini esirgemeyen canım dostum Dr. Esra Ağırgöl'e , üniversite hayatımda olduğu gibi asistanlık hayatımda da beni yalnız bırakmayan can yoldaşım Dr. Elif Kirit'e

4 yıl boyunca hep beraber çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimi yapmamda bana son derece yardımları olan hastanemiz kan merkezi hemşirelerinden Sultan Hanım, Yeliz Hanım ve Nurgül Hanım'a ve talasemi hastalarıma,

ve son olarak yetişmemde ve buralara kadar gelmemde sonsuz emekleri olan canım annem ve babam Cahide-İzzet Ercan'a, ablam Bahar Kızılkaya'ya, biricik kardeşim Deniz Ercan'a, uzmanlık eğitimim sürecinde, tezimi yazarken bana sonsuz destek veren sevgili eşim Saltuk Buğra Karadağ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr Şerife Gül Karadağ

İstanbul - 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TALASEMİLER.....	2
2.1.1. HEMOGLOBİN YAPI VE FONKSİYONU	2
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2 TALASEMİ SINIFLANDIRMA.....	5
2.2.1 α -TALASEMİ.....	6
2.2.1.1.Hemoglobin H hastalığı.....	7
2.2.1.2. Hb Barts olan hidrops fetalis (γ^4).....	7
2.2.1.3. Siyah toplumlarda α -talasemi.....	7
2.2.1.4. Hb Constant Spring ile birlikte α -talasemi.....	8
2.2.1.5. α -talasemilerde teşhis.....	8
2.2.2. β -TALASEMİLER.....	8
2.2.2.1. β -TALASEMİLERİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	9
2.2.2.2 . β -TALASEMİLERİN KLİNİK BULGULARI VE TEŞHİS.....	10
2.2.2.2.1. β -Talasemi taşıyıcılığı.....	10

2.2.2.2.2. β -Talasemi intermedia.....	11
2.2.2.2.3. β -Talasemi major.....	11
2.2.2.3. β TALASEMİ MAJORDE TEDAVİ.....	13
2.2.2.3.1 Eritrosit transfüzyonu.....	13
2.2.2.3.2. Demir şelasyon tedavisi.....	14
2.2.2.3.3. Splenektomi	18
2.2.2.3.4. Kemik iliği nakli	19
2.2.2.3.5. Yeni tedavi yaklaşımları.....	20
2.2.2.3.6. Destek Tedavisi.....	20
2.2.2.4. β -TALASEMİ MAJÖRÜN KOMPLİKASYONLARI.....	20
2.2.2.4.1. Demir birikimi.....	20
2.2.2.4.2. Hematolojik komplikasyonlar.....	22
2.2.2.4.2.1. Hipersplenizm ve plazma volüm genişlemesi.....	22
2.2.2.4.2.2. Tromboembolik hastalık.....	22
2.2.2.4.3. Kardiak komplikasyonlar.....	23
2.2.2.4.4. Hepatik komplikasyonlar.....	24
2.2.2.4.5. Enfeksiyonlar.....	25
2.2.2.4.6. Endokrin Komplikasyonlar.....	25
2.2.2.4.6.1. Pubertede gecikme ve hipogonadizm.....	26
2.2.2.4.6.2. Hipotiroidi.....	27
2.2.2.4.6.3. Hipoparatiroidi.....	27
2.2.2.4.6.4. Büyüme geriliği.....	28
2.2.2.4.6.5. Osteoporoz.....	28
2.2.2.4.6.6. Adrenal yetmezlik.....	29
2.2.2.4.6.7. Diyabetes mellitus (DM).....	29
2.2.2.5 BETA TALASEMİ MAJORDE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE DİYABET.....	30
2.2.2.5.1. Talasemide diyabet için risk faktörleri.....	31
2.2.2.5.2. Diyabetes Mellitusun Tanı Ölçütleri.....	31

2.2.2.5.3. İnsülin direnci.....	33
2.2.2.5.4. Glukagonla C-Peptid Stimülasyon Testi.....	34
2.2.2.5.5. Tedavi.....	34
2.2.2.5.6. İzlem.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Çalışma grupları.....	37
3.2. Tanımlar ve glukagonla C- peptid stimülasyon testi.....	38
3.3. Laboratuvar yöntemler.....	38
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Genel Özellikler.....	40
4.2. Antropometrik ölçümler.....	44
4.2.1. Boy.....	44
4.2.2. Vücut ağırlığı.....	45
4.3. Puberte evresi.....	45
4.4. Şelasyon tedavisi ve tedaviye uyum.....	46
4.5. Bozulmuş açlık glukozu, hiperinsülinizm ve DM.....	47
4.6. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması.....	49
4.7. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların açlık insülin, fruktozamin ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.....	53
4.8. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların glukagonla C-peptid stimülasyon test sonuçlarının karşılaştırılması.....	54
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER.....	75
8.1 Çalışma formu.....	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Desferoksaminin komplikasyonları.....	16
Tablo 2- Diyabetes mellitusun tanı ölçütleri.....	32
Tablo 3- Normal, bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısında kullanılan plazma glukoz değerleri.....	33
Tablo-4 Ailede diyabet öyküsü ve Hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastaların Oranları.....	40
Tablo-5: Çalışma grubunun genel özellikleri.....	41
Tablo 6: Erkek hastaların özellikleri.....	42
Tablo 7: Kız hastaların özellikleri.....	43
Tablo-8: Hastaların boy ve kilo persentillerinin tüm gruptaki sayı ve oranları.....	44
Tablo-9: Tüm hastaların Tanner evrelemesine göre puberte evreleri ve tüm hasta grubunda yüzdeleri.....	45
Tablo-10: Hastaların kullandıkları şelasyon tedavileri ve tedaviye uyum oranları.....	46
Tablo- 11: Tüm hasta grubunda bozulmuş açlık glukozu, hiperinsülinizm ve DM oranları.....	48
Tablo 12- Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması-1.....	50
Tablo 13- Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması-2.....	52
Tablo-14: Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların açlık insülin, fruktozamin ve HbA _{1c} değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo-15: Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların glukagonla C-peptid stimülasyon test sonuçlarının karşılaştırılması.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hemoglobin molekülünün şematik görünümü	4
Şekil 2: Talasemik hastada yan kafa grafisinde genişlemiş diploe mesafelerine bağlı saç görüntüsü.....	12
Şekil 3: Talasemi majörlü bir hastaya ait klasik yüz görünümü.....	12
Şekil 4: Talasemi major hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar.....	21



KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
Anti HCV	: Hepatit C virüs antikoru
DEXA	: Dual enerji x-ray absorbsiyometre
DFO	: Desferoksamin
DFP	: Deferipron
DFX	: Deferasiroks
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Fe	: Demir
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1 c
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüs
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HOMA	: Homeostasis model assesment
IV	: İntravenöz
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit volümü

MR	: Magnetik Rezonans
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OR	: Otozomal Resesif
RBC	: Eritrosit sayısı
SC	: Subkutan
Tx	: Transfüzyon
UHK	: Ulusal Hemoglobinopati Konseyi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

AMAÇ:. Talasemi majörde sekonder demir birikimi ve demirin katalize ettiği reaktif oksijen türlerinin oluşumu, kalp, karaciğer, pankreas ve diğer endokrin organlarda hücresel fonksiyon ve bütünlüğün bozulmasına neden olmaktadır. Kalp yetmezliği talasemili popülasyonda en sık ölüm nedeni iken, pek çok hasta anlamlı endokrin sistem hasarı yaşamaktadır. Bunlardan diyabet transfüzyonun en ağır komplikasyonlarından biridir. Diyabetin pankreatik beta hücrelerinde aşırı demir birikiminin yol açtığı hasara bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli ek kolaylaştırıcı faktörler görünmektedir. Bu çalışma ile İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen beta talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet mellitus gelişim sıklığının incelenmesi, risklerinin araştırılması ve glukagona C peptid ve insülin yanıtınlarına bakılarak pankreas rezervlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma; yaşları 2-28 arasında değişen 63 talasemi major tanımlı düzenli kan transfüzyonu alan hastada 2015 yılında 6 ay sürede yapıldı. Bu hastalarda yaş ve cinsiyet, boy, kilo, VKİ, puberte evreleri , laboratuvar parametreleri olarak serum ferritin, açlık glukoz, açlık insülin, fruktozamin, HbA1c, HBsAg, Anti HCV,AST,ALT ,üre, kreatinin düzeylerine bakıldı. Hastalara pankreas rezervlerini değerlendirmek amacıyla glukagon c-peptid testi yapıldı. Transfüzyon sıklığı, transfüzyon başlama yaşı, demir şelasyon tedavisi tipi ve tedaviye uyumu, ailede diyabet öyküsü gibi özellikler sorgulandı.

SONUÇ: : Çalışmamızda merkezimizdeki talasemi majörlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının literatürdeki daha önce bildirilen sonuçlara benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda 2 hastada diyabetes mellitus (%3.17) , 20 hastada (% 31.75) bozulmuş açlık glukozu saptandı. 22 hastada (%34.92) insülin direnci (HOMA-IR pozitif) saptandı. Diyabetes mellitus tanısı almış 2 hastadan birinde Anti HCV, diğerinde HbsAg pozitifliği mevcuttu. Bozulmuş açlık glukozu olan ve normal açlık glukozu olan hastalar kıyaslandığında yaş, cinsiyet, ferritin düzeyleri, ailede diyabet öyküsü, şelasyon tedavisi tipi, tedaviye uyum gibi özellikler açısından anlamlı farklılık gözlenmezken,Serum ALT yüksekliği, ileri puberte

evresi, HbsAg (+)'liğinin bozulmuş açlık glukozu olan grupta anlamlı ölçüde risk faktörü olduğu görülmüştür. Talasemide pankreas beta hücre hasarından önce hiperinsülinizmin ve insülin rezistansının diyabet gelişimine neden olduğu görülmüştür. Glukagon ile C-peptid stimülasyon testi talasemi major hastalarında (%96.82) normal saptanmıştır, bu da pankreas beta hücre rezervlerinin talasemi hastalarında yeterli olduğunu doğrulamıştır.



ABSTRACT

PURPOSE: Secondary iron overload and generation of iron induced reactive oxygen species are resulted with destruction in cellular functions and integrity in the heart, liver, pancreas and other endocrine organs in patients with thalassemia major. Heart failure remains the most common cause of death in thalassemic population, although many patients suffer from significantly damaged endocrine system. Diabetes mellitus is the one of important complications of transfusions. Diabetes is believed to be due to the damage inflicted by iron overload of pancreatic beta cells. However, various causes seem to be additional predisposing factors. The aim of this study was to evaluate the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in beta-thalassemia major patients who had been observed in the Pediatric Hematology Unit, Department of Pediatrics, Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Hospital, and to investigate risks, to estimate pancreas beta cell reserves with glukagon-C-peptid test.

MATERIALS AND METHODS: The study was undertaken in the year of 2015 for 6 months 63 voluntary patients with thalassemia major on regular blood transfusion and iron chelation treatment between the ages of 2-28 years. Age, gender, weight, height, body mass, index, stage of puberty, fasting blood glukoz, fasting blood insulin, HbA1c, fructosamine, AST, ALT, urea, creatinin levels was examined. Features like sequence of transfusions, first transfusion age, chelation therapy, drugs, concistence of treatment, family history of diabetes were questioned.

RESULTS: The prevalence of impaired fasting glucoze was 31.75 % (20 of 63) and that of diabetes was 3.17 % (2 of 63) among patients with thalassemia major. It was similar to other studies in literature. 22 patients (34.92%) patients had an inulin resistance (HOMA-IR (+)). Anti HCV positivity was found one of the diabet patient, and the other has HbsAg pozitivitiy. There was no significant differences about age, gender, family historu of diabetes, chelation therapy and concistence of treatment between impaired fasting glukoz and normal fasting glukoz groups, However incereased blood ALT levels, high stage of puberty and HbsAg pozitivitiy had been seen statistically significant in this groups. had the level was not statistically significant. None patients with abnormal glucose tolerance had a positive family history of diabetes. HCV-RNA was found positive in one of thalassemic patients with abnormal glucose tolerance. It seems that hiperinsunizm, and insulin resistance causes diabetes mellitus before pancreas beta cell injury. Glukagon-C-peptid test detected

statistically normal in thalassemia patients(%96.82) And this confirms pancreas beta cell reserves are enough in thalassemic patients.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal resesif (OR) olarak kalıtım gösteren talasemi, hemoglobin yapısında bulunan globin zincirlerinin bir veya daha fazlasının sentezindeki azalma ya da tamamen yokluğu sonucunda oluşan hemolitik anemi ile seyreden hematolojik bir hastalıktır. Hastalık ilk defa 1925 yılında ilk defa Detroitli bir çocuk hekimi olan Thomas B. Cooley tarafından tanımlanmıştır (1). 1932 yılında Whipple ve Bradford, inceledikleri vakaların Akdeniz bölgesi ülkelerinden geldikleri için hastalığa eski Yunanca “deniz” anlamına gelen” thalass”dan türetilen talasemi ismini vermişlerdir (2).

Talasemi majörde düzenli eritrosit süspansiyon (ERT) transfüzyonları ile ilişkili demir birikimi ve demirin katalize ettiği serbest radikal oluşumu ile kalp, karaciğer, pankreas ve diğer endokrin organlarda hücresel fonksiyon ve bütünlüğün bozulması, temel mortalite ve morbidite nedenidir. (3,4). Bu olgularda etkin ve güvenli demir şelatör tedavileriyle erken kardiyak ölüm riski azaltılarak yaşam şansları artmıştır (5,6) Ancak yaşam süresinin uzaması, kümülatif demir birikimi ile ilişkili toksisite ve ilerleyen yaşın doğal sonucu olarak diyabet daha sık karşılaşılan bir klinik problem haline gelmiştir. . Talasemi majorlül hastalarda diyabet prevalansı %6,4 ile %14,1 arasında değişmekte iken (7,8), bozulmuş glukoz toleransı hastaların %27’e ulaşan oranlarda bildirilmektedir (9). Talasemi major hastalarında sürekli kan transfüzyonuna bağlı hem karaciğer hem pankreasta demir birikimine bağlı diyabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransının gelişmesi endokrin komplikasyonlarından biridir. İşte bu çalışmamızda amacımız hastalarımızda transfüzyona bağlı diyabet gelişim sıklığını, glukoz metabolizmasının bozulmasında şelasyon tedavisinin önemi, kontrol altına alınan ferritin düzeylerinin diyabetes mellitus gelişimini engellemede tek başına yeterli olup olmadığını ve hastalarımızda glukagon c-peptid testi ile pankreas beta hücre rezervlerini diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TALASEMİLER

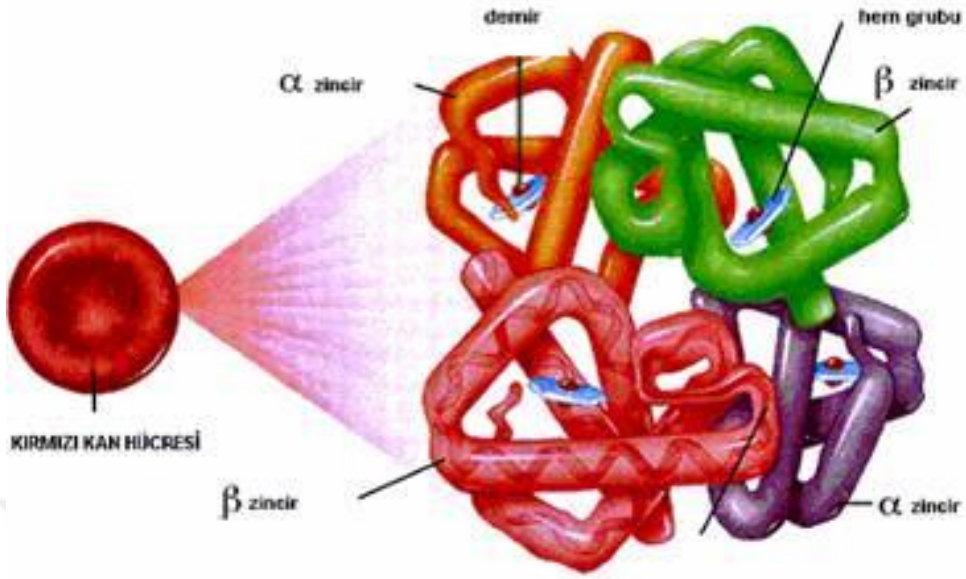
Talasemi 1925'de Thomas Cooley tarafından 5 çocukta Mongoloid görünümü, kafatası genişlemesi, tuhaf yüz kemikleri, klinik özellikler ile birlikte hastalığı tanımlamış. Daha sonra benzer vakaların görülmesi ile hereditör hemolitik anemi, Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi, Coley anemisi adları ile de anılmıştır. 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelere geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen —thalassemial adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastalığın yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığı diğer toplumlarda da bulunduğu tespit edilmiştir (8–11). Talasemiler, genetik bir hata sonucu globin zincir yapımının yokluğu veya azlığı sonucu olarak gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır (13, 16). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada talasemi taşıyıcılığı oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir (14). Dünyada her yıl 56.000 talasemili hasta doğmaktadır (15). Talasemiler yapılamayan globin zincire göre alfa (α) ve β talasemiler olarak adlandırılırlar (13). Beta talasemi, Türkiye ve diğer birçok Akdeniz ülkesinde sıklıkla gözlenen tek gen hastalıklarından olup, hemolitik anemi ve mikrositoz ile karakterize otozomal resesif geçiş göstermektedir (10). Globin zincir yapımının azalması Hb tetramerlerinin yapımını azaltır, etkilenmeyen globinlerin yapımı normal hızda olduğundan α ve β subünitlerinin birikimi dengesiz olarak oluşur. Etkilenen globin sentezinin azalma derecesine bağlı olarak klinik tablonun şiddeti değişkenlik gösterir (12)

2.1.1. HEMOGLOBİN YAPI VE FONKSİYONU

Eritrositlerde bulunan Hb molekülünün primer görevi; akciğerlerden dokulara oksijen taşımak ve dokulardaki karbondioksiti akciğerlere taşımaktır. Hemoglobininin bu görevi

organ ve dokuların fonksiyonlarını yapabilmeleri için hayati öneme sahiptir. Yaklaşık 6,4 nm çapında ve sferik yapıda olan Hb, 64,500 Dalton molekül ağırlığına sahip konjuge bir proteindir. Hemoglobin molekülü, hücre kuru ağırlığının % 60'ını, kan proteinlerinin 2/3'nü oluşturmaktadır. Erkeklerde 100 ml kanda ortalama 15 gr, kadınlarda ise 13 gr kadar Hb bulunmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu değer yaklaşık 20 gr kadardır. Hemoglobin molekülü, globin kısmındaki polipeptid zincirlerinin aminoasit sayıları ve dizilimleri bakımından farklılık göstermektedir (17,18). Tüm Hb'lerde hem grubu aynı yapıdadır. Bu grup, ortasında Fe⁺² bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleriyle bağlanmış 4 pirok halkasından oluşmaktadır (17). Normal bir erişkinde, hemoglobin A (HbA), hemoglobin F (HbF) ve hemoglobin A₂ (HbA₂) olmak üzere 3 farklı Hb tipi bulunur (19). Embriyonik Hb'ler; Hb Portland $\delta_2 \gamma_2$, Hb Gower I $\delta_2 \epsilon_2$, Hb Gower II $\alpha_2 \epsilon_2$, fetal Hb HbF $\alpha_2 \gamma_2$ şeklindedir (gama (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) ve zeta (δ)) (20).

HEMOGLOBİN MOLEKÜLÜ



Şekil 1: Hemoglobin molekülünün şematik görünümü (21)

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Talasemiler, Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri, Hindistan, Güney Doğu Asya ve Pasifik adalarını içine alan geniş bir kuşakta yayılım gösterir (22). Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre dünyada anormal hemoglobin taşıyıcı sıklığı %5,1 dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı talasemi hastası vardır. İkinci dünya ülkeleri nüfusunun %4,5'i talasemi taşıyıcısıdır (23). Güney Doğu Asya toplumlarında alfa-talasemi, beta-talasemiye göre daha fazla görülür (22). Alfa talasemi için Tayland'da % 4,8-10 gibi bir insidans bildirilmiştir(24). Alfa talasemiye bağlı hastalık sıklıkla Güney Doğu Asya ve Çin'de belirgin iken sporadik olanlar Hindistan, Kuveyt, Ortadoğu, Yunanistan, İtalya ve Kuzey Avrupa'da saptanmıştır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 6 kadarı (250 milyon) beta-talasemi geni taşıyıcısıdır. Bu genler özellikle İtalya ve

Yunanistan'da yaşıyanlarda daha sık görülür. Taşıyıcıların en yüksek prevalansı azalan sıklıkta olmak üzere; Sardunya % 11-34, Po Nehrinin Ferrara yakınındaki delta bölgesinde % 20 ve Sicilya % 10'dur. Beta talasemiye Kuzey ve Batı Afrika, İran, Türkiye ve Suriye'de daha az rastlanmaktadır. Hindistan ve Pakistan'da; Yahudiler ve Araplarda da hastalık tarif edilmiştir. Kuzey Amerika'da talasemi İtalyan ve Yunan kökenli olan ve siyah ırkta bildirilmiştir. Sağlıklı siyah erkeklerde yapılan bir taramada heterozigot beta talasemi % 1,4 oranında saptanmıştır. Göç, değişken etnik gruplarla evlilikler ve nüfusun göreceli büyüme dağılımı talasemi prevalansını etkilemektedir (25). Türkiye' de ise talasemi prevalansı %2,1 olup yörelere göre değişiklik göstermektedir (25,26). Akraba evliliklerinin talasemi sıklığı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada β -talasemi hastalarının anne-babalarında akrabalık bulunma oranının %35–65 olduğu saptanmıştır (27).

2.2 TALASEMİ SINIFLANDIRMA

Talasemiler yapımı azalmış veya hiç yapılamayan globin zincirlerine göre alfa, beta, delta vb. olarak isimlendirilir. Alfa ve beta talasemiler şu ana kadar en önemlileridir. Ayrıca hastalık kantitatif özellikte olduğundan ve klinik bulguların şiddeti globin zincirinin sentezinin miktarına bağlı olduğundan β^0 ve β^+ talasemi örneğinde olduğu gibi etkilenen globin zincirinin tam veya kısmi eksikliğine göre sınıflandırma yapılabilir. Kalıtsal fetal hemoglobinin varlığı β globin sentezinin azalması ve kompensatuar olarak γ globin üretimindeki artışının görüldüğü benzer hastalık oluşturabilir. Hastalığın homozigot formu olan talasemi majör kromozom 11 üzerinde yer alan iki ayrı beta talasemi allellerinin kalıtımı sonucu oluşur ve hastalık Cooley anemisi olarak isimlendirilir. β -talasemi için kullanılan diğer terimler Akdeniz anemisi, Von Jaksch anemisi, eritroblastik anemi, target hücre anemisi ve ailesel mikrositozdur (28).

α -Talasemi: Azalmış α -globin sentezi (α^+ -talasemi) ya da α -globin sentezinin olmaması (α^0 -talasemi)

β -Talasemi: Azalmış β -globin sentezi (β^+ -talasemi) ya da β -globin sentezinin olmaması (β^0 -talasemi)

$\delta\beta$ -Talasemi: Hem δ - hem de β -globin sentezinde azalma ya da hem δ - hem de β -globin sentezinin olmaması (29,30)

Hereditær persistan fetal hemoglobin: Bu durumda, fetal hemoglobinin fazla miktarda sentezi erişkin yaşamda devam eder. Bu durum klinik olarak hastalığa sebep olmaz (29). Çoğu toplumda talasemi yaygındır, hemoglobin S, C ve E gibi yapısal hemoglobin çeşitleri için genler de yaygındır. Bu tipin en önemli hastalıkları orak hücreli talasemi ve hemoglobin E talasemidir. Talasemilerin önemli şekillerinin çoğu otozomal resesif olarak kalıtılır; semptomu olmayan taşıyıcı ebeveynler dörtte bir oranında hasta çocuğa sahip olur (30).

2.2.1 α -TALASEMİ

α -talaseminin en yaygın türleri normal insanlarda 16. kromozomun iki kopyasından α -globin gen lokusunun bir, iki, üç ya da dördünün tamamının delesyonundan kaynaklanır. Analog türler gen delesyonu içermez ancak onun yerine bir ya da daha fazla gen kopyasının fonksiyonunu bozan mutasyonlardan kaynaklanır. Ek olarak delesyon ve nondelesyon türlerinin her ikisinin mevcut olduğu miks sendromlar da açıklanmıştır. Bunlar günümüzde araştırmaların ilgi alanını oluşturmaktadır. Klasik α -talaseminin tipleri etkilenen gen sayısı ile tanımlanır. α -talasemi 2'de (sessiz taşıyıcı) dört allelden birisinde delesyon vardır. Asemptomatiktir fakat taşıyıcı olarak geçiş gösterir ki diğer ebeveyninden ilave α -talasemi

allelinin nesile aktarılması ile şiddeti artabilir. α -talasemi 1 aynı kromozomdan α -globin geninin iki ilişkili kopyasının delesyonundan kaynaklanır. Hafif anemi ile birlikte yaymada hafif hipokromi ve mikrositik değişiklikler görülür ve yüksek Hb A2 olmadan ve ekseri daha az dramatik değişikliklerle β -talasemi taşıcılığına benzer. (29)

2.2.1.1.Hemoglobin H hastalığı

Bu bir ebeveynden α -talasemi 1 ve diğer ebeveynden α -talasemi 2'nin kalıtımını içerir bunun için dört α -globin allelinden üçü eksiktir. Yalnız küçük miktarda Hb A oluşur. Fazla β zincirleri stabil olmayan hemoglobin gibi davranan erişkin tipi anormal hemoglobin Hb H (β_4)'de birikir. Bu hastalarda infeksiyonlar, ilaçlar ve diğer oksidan streslerle artan orta-ağır derecede hemolitik anemi görülür. Serbest β -zincirleri serbest α -zincirlerine göre daha çözünür bunun için eritroblast öncülleri ekseri kemik iliğinde gelişmelerini sürdürür bu durum şiddetli β -talasemiden farklıdır. Onlar yaşamlarını sürdürebilir. (29)

2.2.1.2. Hb Barts olan hidrops fetalis (γ_4)

Bu globin genlerinin tamamen yokluğuna ve bu yüzden fetal ve erişkin hemoglobin sentezinin hiç olmamasına yol açan her iki ebeveynden α -talasemi 2 kromozomunun kalıtımını kapsar. γ zincirlerinden oluşan Hb Barts birikir. Hb Barts orta derecede çözünmez. En önemlisi, Hb Barts hemoglobine oldukça yüksek ilgi gösterir bu karbonmonoksit zehirlenmesindekine benzer. Dokuya oksijen dağıtımı yoktur. Bebeklerde konjestif kalp yetmezliği (hidrops) gelişir ve genellikle doğmadan ölür. Erken gebelik sırasında maternal morbidite ve artmış polihidroamnioz oranı vardır. (29)

2.2.1.3. Siyah toplumlarda α -talasemi

Çeşitli Afrika toplumlarının %10-30'unda bir α -globin allelinde delesyon oluşur ve α -talasemi 2 taşıyıcılığı oldukça yaygındır. α -talasemi 2 şiddetini hafifçe azaltmak için orak sendromlarıyla birbirini etkilemeye eğilimlidir. α -talasemi 2'nin homozigot durumu da

yaygındır fakat α -talasemi 1 kromozomu bu toplumda yoktur, bu yüzden Hb H hastalığı ve hidrops çok nadirdir. (29)

2.2.1.4. Hb Constant Spring ile birlikte α -talasemi

α -globin geninin sonlanma kodonu translasyonundaki mutasyondan kaynaklanır. Constant spring genler α -talasemi geni gibi davranır. Hb Constant Spring Asya toplumlarında çok yaygındır ve α -talasemi olanlarda yaygındır ve α -talasemi geni olduğu için α -talasemi ile birbirini etkiler. Hb Constant Spring her zaman aynı kromozom üzerindeki normal α alleli ile ilişkili olduğu için hidrops fetalis oluşmaz. (29)

2.2.1.5. α -talasemilerde teşhis

α -talasemi taşıyıcılığı hafif anemi olan ya da anemi olmayan hastalarda mikrositoz ile fark edilir ve fazla sayıda hedef hücreleri ve anizositozu olan hipokrom mikrositik anemi ile karakterizedir. α -talasemi 2 taşıyıcılığı semptom ve laboratuvar bulguları bakımından tamamen sessiz olabilir. Hemoglobin H hastalığı olan hastalar bazen yenidoğan sarılığı bazen de hemolizle gelir çünkü α -globin gen eksikliği fetal hayatta tanımlanır. Yenidoğanlar yüksek Hb Barts düzeylerine sahiptir ve hemoliz bulgularıyla mikrositik anemisi olan erişkin kopyalarına benzer. Hb H moleküler hibridizasyon teknolojisiyle kolaylıkla tespit edilebilir. DNA incelemeleri ya da globin sentez değerlendirmesi fetüste teşhisi doğrulayabilir. Hidrops fetalis teşhisi Rh ya da ABO immun uyumsuzluğu yokluğunda hidropik bebeğin varlığıyla ve elektroforezle Hb Barts'ın üstünlüğüne ek olarak karakteristik hipokromik mikrositik yayma bulgularıyla kolaylıkla konulabilir. (29)

2.2.2. β -TALASEMİLER

Çeşitli etnik gruplarda β -talaseminin 50'ye yakın türü açıklanmıştır ve her biri gen klonlama yöntemleri kullanılarak tanınan spesifik mutasyonlarıyla tanımlanmıştır. Bunlar her

yerde olabilir fakat özellikle Akdeniz, Asya ve Afrika toplumlarında yaygındır. Klinik şiddeti çok heterojendir. Tek β -globin geni β -zincir anormalliklerinin basit mendelian karakter olarak kalıtıldığı anlamına gelir. Hastalar ya heterozigot (β -talasemi trait) ya da homozigot (β -talasemi intermedia ya da β -talasemi majör) olur. β -talasemi majörün yaşam için transfüzyon gerektirmesine rağmen β -talasemi intermedia hastaları transfüzyonsuz yaşayabilirler. (29)

2.2.2.1. β -Talasemilerin fizyopatolojisi

β -Talasemide temel moleküler bozukluk, Hemoglobin A'nın (HbA; $\alpha_2\beta_2$) β -globin zincirinin hiç yapılmamasına ya da az yapılamamasıdır. β – talasemilerin moleküler düzeyde üç tipi tarif edilmiştir.

Bunlar:

- 1- β -globin mRNA'sının sentezlenemediği durumlar
- 2- Fonksiyon görmeyen mRNA'nın sentezlendiği durumlar
- 3- Fonksiyonel β - globin mRNA'sının translasyon mekanizmasındaki bozukluktan dolayı kullanılamadığı durumlardır (31).

Beta talasemide, β -globin mRNA yapımının azalmasından dolayı β -globin zincir değişik derecelerde olmak üzere azalma olur. Klinik çeşitliliğinin gözlenmesinin temelini de bu durum oluşturmaktadır (24,32). Globin desteğinin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltarak eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini azaltan hipokromik ve mikrositer yapıya neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği oluşur. Homozigot β -talasemililerde serbest α zincirleri intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak kemik iliğindeki eritroid serinin olgunlaşmakta olan prekürsörleri içinde birikirler. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (inefektif eritropoez). Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış kırmızı seri

hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan, dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken hemolize uğrar. Anormal kırmızı seri hücreleri dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Böylece gelişen splenomegali anemiye katkısı olan hipersplenizme neden olur. Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma sonucu böbreklerden artan eritropoetin salınımı kemik iliğinde kompensatuar olarak eritroid hiperplaziye sebep olur. Kemik iliği aktivitesinin artmasına bağlı olarak kafatası ve ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler olur (33).

2.2.2.2 . β -Talasemilerin Klinik Bulguları ve teşhis

2.2.2.2.1. β -Talasemi taşıyıcılığı

β -Globin genlerinden birinin sağlıklı, diğerinin bozuk olduğu durumlar β -talasemi minör veya β -talasemi taşıyıcılığı olarak tanımlanır. Bunlar klinik olarak asemptomatiktir. Mikrositoz, hipokromi, eliptositoz ve hedef hücrelerin bulunması tipiktir. β -talasemi taşıyıcılığı hafif anemisi olan hastada belirgin hipokromi ve mikrositoz ile tanınabilir. Osmotik frajilite azalmıştır. Eritrosit sayısı (RBC) yüksek, ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) düşüktür. Talasemi taşıyıcıları demir eksikliği anemisiyle karıştırılabilir. Serum demir, transferin saturasyonu, ferritin tayini ayırıcı tanıda kullanılır. β -talasemi taşıyıcılığında demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin normaldir. Hb elektroforezinde Hb A2, Hb F veya her ikisinde artışın gösterilmesi ile tanıya gidilir. Genellikle, β -talasemi taşıyıcılığı olan hastalarda MCV 75'den daha küçüktür ve hematokrit 30'dan büyüktür. Tersine, demir eksikliği olan hastalarda nadiren hematokrit 30'un altına düşene kadar MCV 75'in altındadır. Bu prensibin kantitatif hesabı Mentzer indeksidir (MCV/RBC). MCV/RBC oranı 13'ten büyükse demir eksikliği ile uyumludur.

13'ten küçükse β -talasemi taşıyıcılığı ile daha uyumludur. Vakaların %70-80'inde yalnız periferik kan yayması ve kan sayımından tanı konulabilir. β -talaseminin klasik şekillerinde hemoglobin elektroforezi ile genellikle yüksek Hb A2 düzeyi gösterilir ve tanıyı doğrulayan iyi bir araçtır. Yüksek Hb A2 birikiminin esas sebebi bilinmemektedir. Normal Hb A2 düzeyinin β -talasemi taşıyıcılığını dışlanamayacağı bilinmelidir. (29, 34,35).

2.2.2.2.2. β -Talasemi intermedia

Klinik bulgu talasemi majörden daha hafiftir. Transfüzyon olmadan hemoglobin düzeylerini 6 g/dl civarında koruyabilirler. Fakat büyüme geriliği, splenomegali, iskelet deformiteleri, kemik ağrıları, kronik ülserler görülebilir. Bazen de vakaların bir kısmı 10-12 g/dl Hb düzeyleri ile erişkin yaşa kadar semptomsuz kalabilir (34,35).

2.2.2.2.3. β -Talasemi major

Her iki β -globin geni bozuk olduğunda tanımlanan homozigot talasemi durumudur. Çocuklar doğumda normaldir. Ekseri ilk aylarda anemi gelişir ve büyüme geriliği, ateş, ishal ve diğer bulgularla ortaya çıkarlar. Vakaların çoğu yaşamın ilk yılında transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Transfüzyon yapılmayan çocuklarda klasik yüz görünümü olan frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir (**Şekil 2,3**). Uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler, kaba görünüm radyolojik incelemede görülür. Özellikle kafatası kemiklerinde fırçası görünüm tespit edilebilir. Ekstramedüller hematopoez yüzünden hepatosplenomegali, periferik lenfadenopati görülür. Hipertrofiye kemik iliği tarafından folat kullanımı artışı sonucu folik asid eksikliği gelişir. nfeksiyon ve kanamaya eğilim artmıştır. Yeterli şelasyon almayan çocuklarda puberte yaşlarında demir birikimine bağlı çok sayıda endokrin sorun

ortaya çıkar. Vakalar genellikle araya giren infeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilmektedir.

Talasemi majörlü hastaların laboratuvar bulgularında; eritrosit sayısı, MCV, MCH, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon (MCHC) değerlerinde azalma, periferik yaymada ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz, normoblast, bazofilik noktalanma ve hedef hücreleri dikkati çekmektedir. Hemoglobin elektroforezinde; Hb F hakimiyeti ve değişik düzeylerde Hb A2 ve Hb A düzeyleri saptanmaktadır (34,35,36)



Şekil 2: Talasemik hastada yan kafa grafisinde genişlemiş diploe mesafelerine bağlı saç görüntüsü



Şekil 3: Talasemi majörlü bir hastaya ait klasik yüz görünümü

2.2.2.3. β TALASEMİ MAJORDE TEDAVİ

Beta talasemi major hastalarında tedavi genel olarak: eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır.

2.2.2.3.1 Eritrosit transfüzyonu

Hipertransfüzyon uygulaması transfüzyon öncesi hemoglobini 10.5-11 g/dl arasında tutmak için kullanılmaktadır. Transfüzyon sonrası hemoglobin haftada 1 g düştüğü için 3-4 haftada bir 15 cc/kg eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu gerekmektedir. Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon tedavisine teşhis konulduktan sonra ve Hb düzeyi 7 g/dl altına düştüğünde başlanması gerekmektedir. Hipertransfüzyon sonucu büyüme ve gelişme artar, ekstremiteler hematopoez azalır, yüz ve iskelet anormallikleri azalır, barsaktan aşırı demir emilimi azalır, splenomegali ve hipersplenizm gelişmesi azalır, komplikasyonlar azalır ya da daha geç ortaya çıkmaktadır. (37)

Tanımlanmış pek çok transfüzyon rejimi olmakla birlikte orta transfüzyon rejimi ideal bir rejim olarak kabul edilmektedir. Bu rejime göre transfüzyon öncesi hemoglobin değeri 9.5 g/dl olmalıdır. Hemoglobinin 9.5 g/dl'nin üzerinde tutulması kemik iliğini inhibe etmekte ve ayrıca fazla demir yüklenmesini önlemektedir. Transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi transfüzyondan en az 30 dakika sonra bakılmalıdır ve hemoglobin düzeyi 15.5 g/dl'nin üzerine çıkmamalıdır. Fazla kan transfüzyonu viskozitesiyi arttırmakta, doku oksijenasyonunu azaltmakta ve tromboz riskini artırmaktadır.

Ortalama hemoglobin düzeyi 12 g/dl olmalıdır. (Ortalama hemoglobin düzeyi transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerlerinin toplanıp ikiye bölünmesi ile hesaplanmaktadır.) Transfüzyondan sonra hemoglobin yaklaşık haftada 1g/dl düşmektedir. Buna göre transfüzyon aralıkları 2-4 hafta olarak ayarlanabilmektedir.

Kanın hemotokritine göre verilecek eritrosit süspansiyonunun miktarının hesaplanabileceği tablolar geliştirilmiştir. Bu tablolara ulaşamazsa yaklaşık olarak 15-20 ml/kg'a eritrosit süspansiyonu 2-4 saatte verilmelidir. Veriliş hızı 5 ml/kg/saati geçmemelidir. Antikor oluşumu ve allerjik reaksiyonları önlemek için eritrosit süspansiyonu lökosit filtresi kullanılarak verilmelidir (38).

2.2.2.3.2. Demir şelasyon tedavisi

Talasemi majorlu hastalarda eritrosit transfuzyonları ve artmış intestinal demir emilimi nedeniyle demir birikimi olmaktadır (40). Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içerir. İnsan fizyolojisinde demir regülasyonu intestinal absorpsiyon düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir ekskresyon mekanizması bulunmamaktadır (39). Bu nedenlerle talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Hastalar özellikle karaciğer, kardiyak ve endokrin organlar başta olmak üzere demir yüklenmesi geliştirirler. Bu dokularda biriken demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak doku hasarlanması ve organ yetmezliklerine yol açar (39). Yeterli şelasyon alamayan hastalarda demir birikimine bağlı kardiyak problemler hastaların hayatlarının ikinci dekadında erken kaybedilmesine neden olur (1-4). Bu nedenlerle talasemik hasta tedavisinde eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyonu tedavinin iki önemli bacağıdır. Demir şelasyonuna, 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 ng/ml düzeyine ulaştığında başlanır (39,41). Demir şelasyonu kararında karaciğer demir yoğunluğunun saptanması koşul değildir.

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500 - 1000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir (39,40). İdeal demir şelatörünün, Fe⁺³ afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, sadece aşırı demiri uzaklaştırırken, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır (40).

Desferoksamin (DFO): Yetmişli yılların ortalarında talasemi tedavisinde demir şelasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Streptomices pilosus isimli bakteriden geliştirilen bir şelatördür (41). Desferoksaminin yarılanma ömrü 8-10 dakika olup plazma klirensi çok hızlı olduğundan subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir (40).

Desferoksamin iki yolla etkili olur: birinci yol demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak, ikinci yol serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır (39). Eritrositlerin yıkımı ile oluşan demir DFO'ya bağlanıp idrar ile atılırken, hepatositlerdeki demir ise DFO'ya bağlanıp gaita ile atılır (39,40). İlacın etkinliği dozuna, veriliş yoluna, demir moleküllerinin boyutuna, vücuttaki C vitamini düzeyine ve hastanın şelatör tedavisine uyumuna göre değişir (40).

Desferoksamin taşınabilir bir pompa aracılığıyla 8-12 saatlik subkutan infüzyon ile uygulanan, demire yüksek afinitesi olan bir hegzavalan hidroksilamindir (42). Genellikle önerilen haftada 5-7 gün kullanımıdır. Büyüme tamamlanana kadar 40 mg/kg/günün aşılmaması, büyüme tamamlandıktan sonra ise 50 mg/kg/günün geçilmemesi önerilir. İlacın 2 yaşından önce kullanımı önerilmemektedir (39). Ağır demir birikimi olan hastalarda haftanın 7 günü, 24 saatlik infüzyonla ve iv kullanım ile daha etkin şelasyon yapılabilir. Vitamin C demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınır (42). Ancak, DFO infüzyonundan bağımsız C vitamini kullanılmasından mobilize olan demir serbest radikal reaksiyonu yapabileceğinden kaçınılmalıdır (39). İnfüzyon bölgesinde lokal eritem oluşabilir ve subkutan nodullere neden olabilir (43). Desferoksamin tedavisine bağlı olarak hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek frekanslarda işitme kaybı ve/veya tinnitus görülebilir. Bu durum sıklıkla kalıcıdır. Ayrıca DFO kullanan hastalarda gece ve renk körlüğünün eşlik ettiği progresif görme kaybı da bildirilmiştir. DFO'nun bu yan etkileri sıklıkla doza bağımlıdır ve düşük demir yükü olan hastalarda daha sık görülür (44,45). Okuler veya işitsel toksisite varlığında, semptomlar kısmen veya tamamen düzelinceye kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır (45).

Öte yandan bazı mikroorganizmalar demir alımı için DFO'yu kullanabilmektedir (40). Örneğin *Yersinia enterocolitica* bu şekilde DFO'dan yararlanabilir. Normalde ciddi bir enfeksiyona neden olmayan *Yersinia*, DFO alan talasemili hastalarda fatal seyirli olabilir. Nedeni açıklanamayan ateş varlığında, neden tanımlanıncaya kadar DFO tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir (46). Hızlı büyüme döneminde, düşük demir yükünde yüksek dozlarda verilirse büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Kemik metafizlerinde radyolojik anormallikler yaptığı bildirilmiştir (47). Desferoksamin kullanımındaki en önemli problem yan etkilerinden çok kullanım zorluğu nedeniyle yaşanan hasta uyum problemleridir (39). Desferoksamin verilmesine bağlı komplikasyonlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Desferoksaminin komplikasyonları

1- İnfüzyon yerinde şişlik, kaşıntı, kızarıklık
2- Anafilaktoid reaksiyonlar
3- Göz üzerine toksik etkiler I.Katarakt II. Görme alanı ve görme keskinliğinde azalma III. Gece körlüğü
4- İşitme kaybı
5- Metafizyal displazi

Deferipron (DFP): Deferipron bidentate ve lipofilik bir şelatördür. Lipofilik oluşu doku penetransının daha iyi olmasını sağlamaktadır. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca

böbrekler yoluyla atılır (48). Etkisi esas olarak plazmadaki transferine bağlı olmayan demirin(9, 39).

Deferiponun yan etkileri olarak nötropeni, agranülositoz, eklemlerde özellikle diz, dirsek, ayak, el bileklerinde ağrı, şişme, sertlik, hareketlerde kısıtlanma, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, karın ağrısı, çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranulositozdur. DFP alan olguların %0.5-1'inde idosinkratik agranulositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (49). Haftalık düzenli kan sayımı ile absolü nötrofil sayım kontrolleri DFP'nin agranülositoz riski nedeniyle mutlaka yapılmalıdır (50).

Deferiponun DFO ile birlikte kullanımı sinerjistik olmasa bile additif etki yaratır. Mekik hipotezine intraselüler demir DFP tarafından şelate edildikten sonra plazmadaki güçlü bir şelatör olan DFO'ya transfer edilir. Ayrıca DFP hücre içine tekrar girerek daha fazla demir bağlar ve böylece daha fazla demir atılımı sağlanır (39,40,41).

Deferasirox: Deferasirox, Kasım 2005'te, 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi (transfüzyonel hemosiderozis) olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de EMEA (Avrupa İlaç Ajansı) onayını almıştır (40). Deferasiroks tridentat bir demir şelatörü olup, bir demir molekülünü bağlamak için 2 molekül deferasiroks gerekmektedir (41). Oral alımından sonra yarılanma ömrü 8-16 saat olup, demirin büyük oranda dışkı ile atılımını sağlar (40,41). Deferasiroks oral efervesan tabletlerle sabah saatlerinde alınmaktadır. Genellikle önerilen 30 mg/kg/gün dozunda günde bir kez şeklinde uygulama ile negatif şelasyon sağlanmasıdır (51). Doz cevap alınamadığında 40 mg/kg'a kadar çıkarılabilir (41).

Deferasiroks genellikle iyi tolere edilmekle birlikte klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan serum kreatinin değerlerinde artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (42). Serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Az sayıda olguda, altta yatan renal hasar ile ilişkili olduğu düşünülen böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi orta-hafif derecede mide-barsak yakınmaları olguların %26'sında gözlenmiştir (52). Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme

kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında ve daha sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarık lamba ile lensin katarakt gelişimi açısından değerlendirilmesi ve hastaların odimetrik muayenelerinin yapılması önerilir (49). Özellikle çocuk ve adolesan β talasemi majorlu olgulardan serum ferritin düzeyi <1500 ng/ml olanlarda renal Fankoni sendromu bildirilmiştir (53). Ayrıca spot idrarda protein/kreatinin oranının >0.6 'ya çıktığı aralıklı proteinuriler de deferasirox alan hastalarda bildirilmiştir (%18.6). Deferasirox alan hastaların ayda bir kez proteinuri açısından değerlendirilip, oran >0.6 olduğunda tekrar düşene kadar geçici olarak ilaca ara verilmesi önerilmektedir (42,52,54).

Deferasirox'un diğer bir yan etkisi hipertransaminazemidir. Tekrarlayan kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaması ve on katı gibi bir artış olması durumunda deferasirox dozunun 10 mg/kg azatılması önerilir (41,51). Ayrıca deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler görülebilmektedir. Hafif olgular tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın kendiliğinden geriler. Daha ağır olgularda ise ilaç kesilip döküntü geçtikten sonra daha düşük dozlarda başlanıp, yavaş yavaş doz arttırılması önerilir (40,41,51).

Deferasirox tedavisi sırasında agranulositoz, nötropeni, anemide ağırlaşma ya da trombositopeni bildirilmiştir (41,42). Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Genellikle bu yan etkiler hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olup, tedavi başladıktan sonraki ilk ay içerisinde görülürler (40).

Dünyada ve ülkemizde ruhsatlı olarak üç demir şelatörü kullanılmaktadır: desferoksamin, deferipon ve deferasirox.

2.2.2.3.3. Splenektomi

Yetersiz transfüzyon alan, sürekli orta derecede anemisi olan hastalarda ekstrasplendüler eritropoeze bağlı olarak dalak büyür ve zamanla hipersplenizm gelişir (39). Hipersplenizm gelişen hastaların transfüzyon gereksinimi artar ve splenektomi endikasyonu ortaya çıkabilir.

Splenektomi 5 yaşından büyük hastalarda, dalağın 6 cm'den büyük olması ve karında distansiyona neden olması ya da hastanın transfüzyon ihtiyacının artması (200-220 ml/kg/yıl'dan daha fazla kan transfüzyonu ile ortalama hemogloblin seviyesinin sağlanması) durumlarında düşünölmelidir (39,54,55).

Splenektomi nedeniyle görölebilecek komplikasyonlar akut dönemde portal ven trombozu ya da daha sonraki dönemde de görölebilecek *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Nisseria meningitidis* enfeksiyonlarıdır. Splenektominin 5 yaşından sonra yapılması, splenektomiden en az 15 gün önce pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi başlanması dalağın aynı zamanda bağışıklık sistemi için de önemli bir organ olması nedeniyle görölebilecek enfeksiyon risklerini azaltır (54). Endemik yerlerde yaşayan bireyler splenektomi sonrası malaria için de profilaksi kullanmalıdır (39). Splenektomi sonrası hastalarda lökositöz ve trombositöz görölebilir. Splenektomi sonrası görölebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenlerle splenektomi endikasyonu konulurken dikkatli davranılmalıdır (55).

2.2.2.3.4. Kemik iliği nakli

Homozigot β -talasemi hastalara allojeneik kemik iliđi nakli giderek etkin bir tedavi sećeneđi olmaktadır. řelasyon tedavisine uyumu iyi olan, hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan çocuklar 3 yıllık olaysız sađkalım oranı % 95'tir. Daha yařlı veya bir veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda rejeksiyonsuz sađkalım % 75'in altındadır. Bugün için kök hücre nakli, sadece sećilmiş iyi riskli, HLA uygun donöre sahip olan pediatrik adaylar için uygun bir sećenek olarak tavsiye edilmektedir.

2.2.2.3.5. Yeni tedavi yaklaşımları

Fetal hemoglobin yapımının arttırılması için Hb F arttıran ajanların kullanımı, defektif genler yerine somatik gen tedavi yaklaşımları deneysel aşamalarda olan tedavi yaklaşımlarıdır (56).

2.2.2.3.6. Destek Tedavisi

Folik asid hipertransfüzyon yapılan hastalarda gerekmez, transfüzyon yapılmayan talasemi intermedia olan hastalarda günlük 1 mg ağızdan verilir. Hepatit B aşısının bütün hastalara yapılması gerekir. Konjestif kalp yetmezliği varsa dijital ve diüretikler verilmelidir. Endikasyon varsa tiroksin, büyüme hormonu, östrojen, testosteron gibi hormonlar yerine konulmalıdır. Safra taşı varsa kolesistektomi yapılmalıdır. Koryon villüs örnekleme ya da amniosentez yapılarak genetik inceleme ve antenatal teşhis yapılması gerekir. Osteoporoz varsa tedavi edilmelidir. Osteoporoz tedavisinde kalsitonin ve bifosfonatlar yer almaktadır (44).

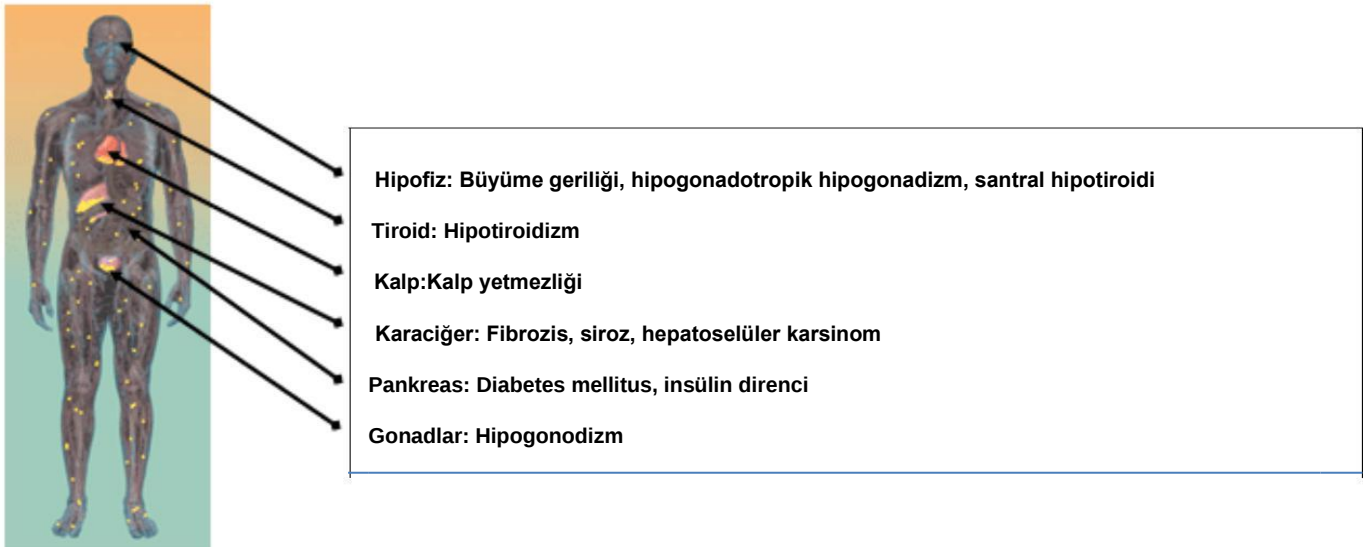
2.2.2.4. β -TALASEMİ MAJÖRÜN KOMPLİKASYONLARI

2.2.2.4.1. Demir birikimi:

Tekrarlayan kan transfüzyonları, inefektif eritropoez ve gastrointestinal sistem demir emiliminin artması sonucu vücutta demir birikimi gelişir (44,57) (**Şekil 4**). Demir depolanması ilk olarak kemik iliği ve retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde gerçekleşir. Retiküloendotelyal sistem hücrelerinin demir depolama kapasiteleri aşılnca, demir makrofajlardan plazmaya salınmaya başlanır (44). Aşırı demir yükü olan durumlarda, transferinin demir taşıma kapasitesi de dolar ve transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) oluşur. Transferine bağlı demirin hücre içine girişi engellenir ancak serbest demirin hücre içine girişi devam eder ve bu durum labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak oksiradikal oluşumunu katalize eder. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler ve proteinler gibi tüm hücresel komponentleri hasarlandırarak hücre nekrozu ve fibrozise neden olur (39,40,60).

Karaciğerde, diğer parankimal organlarda ve miyokard hücrelerinde demir birikimi bu dokularda hasara ve fonksiyon kayıplarına neden olur. Kalp yetmezliği yeterli şelayon tedavisi almayan hastalardaki başlıca ölüm nedenidir. Ayrıca hepatik demir yüklenmesine bağlı, hipertransaminazemi, fibrozis, uzun dönemde siroz ve hepatoselüler karsinom talasemi hastalarında demir birikim ile ilgili komplikasyonlardır (58). Bu hastalarda büyüme geriliği (25-33%), hipogonadizm (%35-55), hipoparatiroidizm (%4), hipotiroidizm (%9-11), diabetes mellitus (%6-10) gibi endokrinopatiler de sık olarak görülmektedir (59).

Vücut demir birikimi serum ferritin değerleri ile değerlendirilebilir. Ferritin ölçümü, kolay olması, invazif bir yöntem olmaması, seri ölçümlere olanak vermesi nedeniyle demir yükü birikiminin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (50). Ancak ferritin bir akut faz proteini de olduğundan enflamasyon ve enfeksiyonlar ferritin düzeyini etkilemektedir (40). Askorbik asit ve artmış eritropoez de dolaşımdaki ferritin düzeyini etkilemektedir. Serum ferritin değeri 2500 ng/ml'nin altında olduğu durumda kardiyak komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Ancak talasemi hastalarında hedef, ferritin düzeyinin 1000 ng/ml'nin altında olmasıdır (39,40,41,42).



Şekil 4: Talasemi major hastalarında organlarda demir birikimi ve ilgili komplikasyonlar

2.2.2.4.2. Hematolojik komplikasyonlar

2.2.2.4.2.1. Hipersplenizm ve plazma volüm genişlemesi

Dalak defektif kan hücrelerini ve yabancı partikülleri temizlemek için filtre görevini üstlenir. Beta talasemide anormal eritrositlerin dalağın retiküloendotelyal elementlerine maruziyeti sonucunda dalak giderek büyür. Bu görüşü, çocukların yaşamın erken döneminden itibaren düzenli kan alması destekler. Splenektomiden sonra yalnız periferik kanda inklüzyon taşıyan eritrositler dalağın önemini gösterir. Ekstramedüller hematopoez splenomegaliye katkıda bulunabilir. Splenomegali sonucunda karında rahatsızlık hissi, anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişebilir. Dalak beta talasemi majörün ağır şeklinde ekstramedüller hematopoezin de yeridir. Splenomegaliyle büyüme geriliği olan hastalarda splenektomi sonrası büyümenin hızlandığı gösterilmiştir. Yetersiz transfüzyon yapılan şiddetli beta talasemi majör hastalarında veya talasemi intermediada hepatomegali gelişmektedir. Splenektomiden sonra özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılanlarda da hepatomegali gözlenmiştir. Hipersplenizm genellikle erken ve düzenli kan transfüzyonu yapılanlarda engellenebilir ve hastaların çoğu splenektomi gerektirmeden adolesan döneme ulaşır. Plazma volüm genişlemesi özellikle yetersiz kan transfüzyonu yapılan beta talasemi majörlü hastalarda yaygın bir bulgudur. Bu durum aneminin kötüleşmesine ve miyokard yükünün arttırmasına yol açar. Tamamen splenomegaliye bağlı değildir ve splenektomiden sonra her zaman normale dönmez. Bunun vasküler şant olarak rol oynayan genişlemiş kemik iliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.2.2.4.2.2. Tromboembolik hastalık

Eritrosit membran özellikleri, pıhtılaşma faktörleri ve bunların antagonistlerinin ve trombositlerin çeşitli anormallikleri nedeniyle beta talasemili hastalarda tromboembolik hastalık riski artmıştır. En yaygın inme, pulmoner embolizm, mezenterik ven, derin ven ve

portal ven trombozu bildirilmiştir. Tromboembolik hastalık oluşumunda diğer edinsel ve genetik risk faktörleri de katkıda bulunmaktadır (61).

2.2.2.4.3. Kardiak komplikasyonlar

Talasemi majorl  hastaların ölüm sebeplerinin başında kardiyak hemosiderozis gelir. Yeterli  elasyon tedavisi almayan veya ileride tedaviye dirençli sol ventrikül yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu miyokardiyal demir birikimi bulunan hastalarda semptomlar gelişmeden önce demir birikiminin gösterilmesi morbidite ve mortaliteleri azaltabilecek en önemli etkindir (65).

Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiak komplikasyonlar, perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır. Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li ya larda ortaya çıkar.

 l mlerin %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır (65). İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Kardiyak disfonksiyonun temel belirleyicisi demir yüküdür. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle perinükleer alanlarla sınırlıdır ve birkaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücresini etkiler (66).

Kardiyak yetmezliğin belirtilerinden biri EKG'de PR mesafesinde uzamadır. T dalgası anormallikleri geç bir bulgudur. Daha ileri ya larda ve demir yükü fazla olanlarda daha çok görülmektedir (67).

Ritm bozuklukları sıklıkla ikinci dekatta atriyal ekstrasistollerle ba lamaktadır. İkinci dekadın ortalarında ventriküler ekstrasistoller ortaya çıkabilir ve sıklığı giderek artar. Dirençli aritmilerle birlikte EF'de azalma varsa bu bir yıl içinde semptomatik kardiyak yetersizliğin belirgin olarak artaca ının işareti olarak kabul edilir. Miyokardiyal demir birikiminin ölçülmesi için biyopsi yapılması invazif bir işlem olduğundan, kullanılabilecek alternatif

yöntemlere gereksinim vardır. Bu amaçla girişimsel olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler T2* MRG, miyokardiyal demir ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için β talasemi majorl  hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değ rlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (64).

Klinik bulgu verdikten sonra ise kalpte geri dönüşümsüz değ şiklikler olduğu için hastalar sıklıkla kısa sürede kaybedilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların yarısından fazlasında yetmezlik geliştikten sonra beklenen yaşam s uresi 3 aydan azdır ve üçte biri ölür (68). Tanının subklinik evrede konulması oldukça değ rli olacaktır. Bu nedenle 10 yaşını geçmiş tüm hastalarda düzenli aralıklarla telekardiyografi, ekokardiyografi, 24 saatlik ekokardiyografi monitorizasyonu, egzersiz radyonükleid sineanjiografi, yıllık kardiyak T2* MRG ile kardiyak durum değ rlendirilmelidir (62,63,69).

2.2.2.4.4. Hepatik komplikasyonlar

Progresif depolanan demir selüler toksisiteye neden olsa da hepatosit hasarı ve fibrozisten sorumlu spesifik patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Lipid peroksidasyonunun organel membranlara hasar vermesi, lizozomal frajilitenin artması, mitokondriyal oksidatif metabolizma azalması, mikrozomal enzimlerin bozluması karaciğer hasarına sebep olabilir (40,44,60).

Karaciğer, demir homeostazında önemli bir rol oynar. Biriken fazla demir başlangıçta K ppfer hücrelerinde birikir. Ancak artan transfüzyon ihtiya ı ile artan demir birikimi hepatik parankim hücrelerine taşar ve fibrozise ve siroza neden olur (70).

Talasemi hastalarında viral hepatitler de karaciğer hasarlanmasına neden olur. Talasemi majorl  hastalarda karaciğerde demir birikimi olması nedeniyle kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu daha ağır seyreder. Bu nedenle HCV enfeksiyonu olan talasemi hastalarında demir birikimi kontrolü daha da etkin yapılmaya çalışılmalıdır (39,40).

Hepatit B (HBV) de HCV gibi kan transfüzyonu ile bulaşabildiğinden talasemi major hastaları risk altındadır. Talasemi tanısı konulur konulmaz hasta HBV açısından taranmalı ve

bulaşma yok ise yaşı ne olursa olsun transfüzyona başlamadan önce aşılanmalıdır. Hastalar yıllık olarak hepatit bulaşı açısından değerlendirilmeli, serum transaminazlarında yükselmeler de dikkate alınmalıdır.

2.2.2.4.5. İnfeksiyonlar

Talasemik çocuklarda en ciddi infeksiyonlar pnömoni, perikardit, streptokok infeksiyon sekeli, menenjit, peritonit ve osteomyelittir. Pnömoni ve sepsisinin splenektomiye eşlik ettiği ve yeterli ortalama hemoglobin düzeyini sürdüren hastalarda bu infeksiyonların görülmediği gösterilmiştir. Koruyucu penisilin ve aşılama *pnömokok*, *meningokok* ve *Haemophilus influenzae* görülme sıklığını azaltmıştır. Talasemik hastalarda *Yersinia spp.* ile infeksiyona bağlı ciddi infeksiyonlar bildirilmiştir. Donörlerin HIV açısından dikkatli taraması yapılmadıkça kan transfüzyonu yapılan talasemi majörlü hastalarda HIV infeksiyonu görülme sıklığı artacaktır. Sıtmaya karşı talaseminin koruyucu etkisi istatikseldir; talaseminin hiçbir şekli infeksiyona karşı tam olarak korumaz. Kronik sıtma anemiye artırır, splenomegalinin derecesini de arttırabilir. Endemik bölgelerde kan vericilerinde kronik sıtmanın yüksek sıklığı kaçınılmazdır. Splenektomi yapılan talasemik hastalarda sıtma daha ağır olabilir. Endemik bölgede yaşayan talasemik hastalarda sıtma belirtileri olduğu zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması yararlıdır. (62)

2.2.2.4.6. Endokrin Komplikasyonlar

Kronik demir birikimine ikincil endokrin bozukluklar, özellikle hemoglobin miktarlarını 10.5-11 g/dl üzerinde tutmaya yönelik düzenli transfüzyonların uygulandığı, ancak beraberinde etkili dozda şelasyon yapılamayan olgularda sık olarak görülmeye başlamıştır (62). Genellikle hastalar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır (71,72). Bu hastalarda en sık ölüm sebepleri kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği iken modern tedaviyle yaşamın daha uzun sürmesi endokrin fonksiyon bozukluğunun önemini arttırmıştır (73). Beta talasemi majörlü hastalarda endokrinopatilerin geliştiği iyi bilinmektedir. Aydınok ve ark (74) talasemi majörlü hastaların %60'ında, Güler ve ark (10) %73.9'unda endokrin anormallikler bildirmişlerdir. Kronik anemi, hipoksi ve demir aşırı yükü bu durumun sorumlusu olarak

değerlendirilir (75). Ancak bazı çalışmalarda vücut demiri ile çeşitli endokrin anormallikler arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (76,77). Bu endokrin anormalliklerin çok sebebi olması, bu endokrin anormalliklerde tutulan çeşitli organlar arasında farklı demir dağılımı ve/veya bu organların demir toksisitesine farklı duyarlılığı gibi bir takım sebeplerle açıklanmaktadır (50).

Talasemili hastaların otopsi incelemelerinde hipofiz, tiroid, paratiroidler, sürrenal ve gonadlarda demir birikimi ve fibrozis ile karşılaşılmaktadır (78). Talasemide multipl endokrin bozukluklar gösteren ilk olgu raporu Bannerman ve ark tarafından 1967 yılında bildirilmiştir (79). Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı talasemi majörlü hastalarda endokrin bozukluklarla sık olarak karşılaşıldığını raporlamışlardır (71,72).

2.2.2.4.6.1. Pubertede gecikme ve hipogonadizm

Gecikmiş pubertenin tanımı, kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında puberte bulgularının başlamamasıdır. Kızlarda genelde meme gelişimi pubertenin ilk bulgusu olmakta ve bunu pubik ve aksiler kıllanma takip etmektedir. Erkeklerde ise testis volumünün 4 ml'ye ulaşması ve bunu pubik ve aksiler kıllanmanın yanında yüz ve vücudun diğer yerlerinde tüylenme artışı ve peniste büyüme takip etmektedir. Hipogonadizm ise 16 yaşına kadar erkeklerde testis volumünün 4 ml'nin altında olması, kızlarda meme gelişiminin olmamasıdır. Puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikimi yol açar. Ön hipofiz bezi serbest radikal osidatif strese ve demir birikimine diğer organlara göre daha hassastır. Eger hipofiz ve hipotalamus gonadlardan daha fazla etkilenirse hipogonadotropik hipogonadizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonadotropik hipogonadizm ortaya çıkar. Talasemi hastalarında hipogonadizmin diğer olası nedenleri; kronik karaciğer hasarı, kronik hipoksi, diabetes mellitus ve çinko eksikliğidir (80). Gecikmiş puberteli olguların ne zaman pubertelerinin indüklenmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. Kemik yaşı ve büyümesi geri olgularda seks steroidleri ile hemen puberteyi indüklemek kemik yaşının hızla ilerlemesi ve final boyun kısa kalmasına neden olabilir. Gerekli görülen olgularda tedavi başlanabilir (81). Erkeklerde fertilité tedavisinde spermatogenezi indüklemek amacıyla kombine human

koryonik gonodotropin ve human menopozal gonodotropin tedavisi intramusküler ve subkutan uygulanabilir. Reprodüktif aksın bozulması ve kronik anovulasyon nedeniyle primer veya sekonder amenore bayan talasemi hastalarında gelişir. Hemosiderozise rağmen çoğu hastanın over fonksiyonları korunur ve ovulasyon gonadotropinlerin stimülasyonu ya da östrojen seviyeleri arttırılarak sağlanabilir (82).

2.2.2.4.6.2. Hipotiroidi

Ağır anemisi ve/veya demir yükü olan hastalarda genellikle ikinci dekatta görülür. Uygun şelasyon tedavisi alan hastalarda hipotiroidi nadirdir. Görülme sıklığı %6-16'dır (83). Talasemi majorlül hastalarda tiroid bezinde demir birikimine bağlı hipotiroidi daha sık görülmektedir (94). Hastaların çoğunda primer tiroid disfonksiyonu görülür, sekonder hipotiroidizm nadiren hipofiz bezinin demir aracılı hasarı nedeniyle oluşur (84). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (85).

Subklinik hipotiroidi asemptomatiktir. Orta veya ağır hipotiroidide, büyüme geriliği, kilo artışı, konstipasyon, okul performansında gerileme, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon görülebilir. Kemik yaşı hipotiroidiyi değerlendirmekte yardımcı olabilir. Kızlarda daha sık görülür.

2.2.2.4.6.3. Hipoparatiroidi

Demir yükü ve/veya aneminin geç komplikasyonudur. Birçok hastada orta derecede görülür ve hastalarda genellikle parastezi yakınmasına neden olur. Daha ağır olgularda ise karın ağrısı, hafıza bozukluğu, tetani, letarji, konvülsiyon, nöbet veya kalp yetmezliği görülebilir (39). Patogeneizde artmış demir yükü paratiroid bezinde serbest radikallerin artmasına, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezinde toksik etki yapması sonucu PTH sekresyonunun bozulması ileri sürülmektedir (86). Uygun ve yeterli şelasyon tedavisi alan olgularda hipoparatiroidi sıklığı daha azdır.

Hastalarda düşük kalsiyum ve yüksek fosfat düzeyler mevcuttur. Parathormon düzeyleri düşük veya normal, 1.25 dihidroksikolekalsiferol (vitamin D) düzeyi ise düşük saptanır. Ağır hipokalsemi ile birlikte tetani olması durumunda intravenöz kalsiyum önerilir. Sonrasında oral vitamin D tedavisi başlanmalıdır. Tedavinin komplikasyonu olan hiperkalsemi açısından da dikkatli olunmalıdır. Orta derecede hipokalsemide kalsitriol tercih edilmelidir (39,87).

2.2.2.4.6.4. Büyüme geriliği

Talasemi majör hastalarının %30-50'sinde büyüme geriliği görülmektedir (80). Kronik anemi, hipersplenizm, demir yükü, DFO toksisitesi, puberte gecikmesi, hipogonadizm, karaciğerde demir birikimi, büyüme hormonu eksikliği veya rezistansı, beslenme bozuklukları, genetik predispozisyon büyümeyi negatif yönde etkiler (74).

Büyüme hormonları üzerine yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir (80). Düşük büyüme hormon düzeyleri saptanan olgularda bunun nedeni olarak hipotalamus veya hipofiz düzeyinde oluşan demir toksisitesi öne sürülmüştür (74). Bazı olgularda ise artmış büyüme hormon düzeyleri ile beraber azalmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri bulunması bu olgularda büyüme hormon duyarlılığında da azalma olabileceğini düşündürmüştür (88). Ancak bu konudaki genel kabul bu olgularda büyüme hormon sekresyon bozukluklarının daha önemli olduğu yönündedir (88).

2.2.2.4.6.5. Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır. Talasemi hastalarında osteopeni ve osteoporoz multifaktöriyel olarak gelişir. Artmış kemik iliği aktivitesinin yanında, hipogonadizm, nutrisyonel nedenler de osteopeni ve osteoporoza katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastaların kemik dansitesi dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) ile değerlendirilmelidir (89).

Talasemi majörlü hastalarda, anemi, transfüzyonel hemosiderozis, gecikmiş puberte, DFO kullanımı, multiple endokrinopatiler (hipogonadotropik hipogonadizm veya primer hipogonadizm), düşük IGF-1 düzeyleri, düşük vitamin D seviyeleri osteopeni ve osteoporoza

yol açar. Ayrıca bazı VDR ve COL-1 gibi bazı genlerdeki polimorfizmlerin de düşük kemik mineral yoğunluğunun gelişmesinde önemli rolleri vardır (39,40,91).

Osteoporoz olan hastalar sıklıkla kemik ağrısı ve kırıklarla kliniğe başvururlar. Yüzde 20 hastada asemptomatiktir. Talasemi majorlül hastalarının %17' sinde kırık görülebilir. β -talasemi majorlül hastalarda, osteopeni-osteoporoz yaklaşımında belirlenmiş mutlak bir tarama ve görüntüleme protokolü bulunmamakla birlikte DEXA yaygın kabul görmektedir (89). Puberteden itibaren başlatılan DEXA taramalarıyla osteopenilerin erken yakalanması mümkün olmuş ve zamanında tedavinin düzenlenmesi ile yaşam kalitesi ve morbidite üzerine olumlu katkılar gözlenmiştir (90).

2.2.2.4.6.6. Adrenal yetmezlik

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilmektedir (92). Hastalarda genellikle bazal kortikotropin hormon ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir (72,81,93). Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir (94). Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropin hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (81).

2.2.2.4.6.7. Diyabetes mellitus (DM)

Talasemide diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı %2.3-24 arasında bildirilmektedir (95-97). Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidensi %11-24 ve diyabetin insidensi %2-10 arasında değişirken, İngiltere'de bozulmuş glukoz toleransının insidensi %33 ve diyabetin insidensi %24'tür (95-99). Talasemi hastalarında diyabet gelişimi pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliğine bağlı olsa da karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi faktörler de etkili olabilir (100, 101).

Talasemide diyabet tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Bunun nedeni talasemide farklı HLA haplotiplerinin diyabet gelişimiyle ilişkili olmamasındandır(101).

2.2.2.5 BETA TALASEMİ MAJORDE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE DİYABET

Talasemide insülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülür. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması sonucu hiperinsülinemi ile gelişebilir. Aynı zamanda talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direnci varlığında kan glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (95, 99). Beta hücre hasarı, talasemi hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir. Beta hücre hasarı sonucu insülin salgılanmasını azalır. Serbest oksijen radikallerinin doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Demir serbest oksijen radikal üretiminde önemli rol oynar (102).

İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır (95,99). Serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda alfa ve beta hücre hasarı beklenirken talasemide yalnızca seçici beta hücre hasarı saptanmıştır (104). Bu nedenlerle talasemik diyabetli hastalarda otoimmunitenin rolü araştırılmıştır. Adacık hücre antikor pozitifliği genel toplumda %6.7 iken talasemik hastalarda bu oran %16.9, talasemik diyabetli hastalarda %41.7 bulunmuştur (105). Demir birikimine bağlı kronik adacık hücre hasarı, otoimmunitayı genetik predispozan faktör olmadan tetikleyebilir. Otoimmünite, aynı zamanda talasemide diyabete yol açan diğer faktörlere katkıda bulunabilir (106, 107).

2.2.2.5.1. Talasemide diyabet için risk faktörleri

Yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (99). Serum ferritin düzeyleri hepatik demir konsantrasyonu için bir göstergedir (108). Serum ferritin düzeylerinin 2500 µg/L altında olması durumunda diyabet insidansının azaldığı görülmüştür (109, 110). Ancak bu değerlerde diyabet gelişen hastalar da gösterilmiştir (111). İnsülin direnci gelişmesinde serum ferritin düzeyinin önemli rol oynamakla birlikte başka faktörler de suçlanmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonları diyabet oluşumunda önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Demir birikimine bağlı karaciğer hasarı HCV enfeksiyonu ile artmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu insülin direncinin gelişiminde önemli bir nedendir (112). HCV enfeksiyonu tümör nekroz faktör-alfa artışı ile periferik insülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır (113). Hepatit B ve alkolik karaciğerde fibrozis ile birlikte insülin direnci görülürken hepatit C enfeksiyonunda fibrozis olmaksızın insülin direnci ve diyabet görülebilir (114). Hepatit B talasemide diyabet için risk faktörü olarak gösterilmemiştir (111). Yaş ve transfüzyon süresi, total kan transfüzyon miktarını ve demir yükünü etkileyerek risk oluşturmaktadır. Yaş arttıkça transfüzyon miktarı ve HCV enfeksiyon riski artmaktadır. Ailede diyabet varlığının diyabet gelişimi için risk faktörü olup olmadığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. (114, 115).

2.2.2.5.2. Diyabetes Mellitusun Tanı Ölçütleri

Diyabetin tanısı semptomların varlığı ve kan glukoz ölçümü temel alınarak yapılır. Tablo 2’de diabetes mellitusun tanı ölçütleri yer almaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) ise normal glukoz homeostazı ile diyabet arasındaki geçiş dönemidir. Bu vakaların diyabet açısından yakın izlenmesi gerekir. Plazma glukozunun normal değerleri, bozulmuş açlık hipergisemisi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet için kullanılan ölçütler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 2- Diyabetes mellitusun tanı ölçütleri

Diabetes mellitusun tanı ölçütleri
1. Diyabet semptomlarına ilave olarak herhangi bir zamanda plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde bulunması veya 2. Açlık plazma gukozunun 126 mg/dl ve üzerinde bulunması veya Oral glukoz testinin 2. saatinde alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması 3. HbA1c $\geq$ 6,5

Sınıflamada önceki yıllarda yapılan ayrımlar diabetes mellitusun bu heterojen yapısını ve özelliklerini belirtmede yeterli olmadığı için, yıllar içinde sınıflama değiştirildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Diabetes Data Group" (NDDG, 1979), Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1980 ve 1985), 'American Diabetes Association'(ADA, 2003) hastalığın sınıflaması ve tanı ölçütlerine son şekli verildi. Bu sınıflama uluslararası kabul görmüştür ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3). (116)

Tablo 3- Normal, bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısında kullanılan plazma glukoz değerleri

Plazma glukoz (mg/dl)		
Normal	Açlık	< 100
	OGTT 2. saat	<140
Bozulmuş açlık glukozu	Açlık	100-125
Bozulmuş glukoz toleransı	Açlık	<126
	OGTT 2.saat	≥ 140 ve <200
Diyabetes mellitus	Açlık	≥ 126
	OGTT 2. saat	≥ 200

2.2.2.5.3. İnsülin direnci

Hastalarda β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için hemostaz modelleri değerlendirmesi amacıyla beta hücre fonksiyonu (HOMA-B) kullanılabilir (117).

HOMA-B: $\text{insülin } (\mu\text{U/ml}) \times 20 / (\text{glukoz (mg/dl)} - 3.5)$

şeklinde hesaplanır ve normal aralığı 130-400 arasındır. İnsülin rezistansını değerlendirmek için HOMA-IR kullanılabilir.

$$\text{HOMA-IR: insülin}(\mu\text{U/ml}) \times \text{glukoz}(\text{mg/dl}) / 22,5 \text{ veya}$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz}(\text{mg/dL}) \times \text{Açlık İnsülin}(\text{uIU/mL}) / 405$$

şeklinde hesaplanıp ve normal aralığı 0,8-1,6 olarak kabul edilir.

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+])

β talasemi majorl  ve DM geliştirmemiş, hastalarda HOMA-B ve HOMA-IR seviyelerinde anormallikler saptanmıştır (117).

2.2.2.5.4. Glukagonla C-Peptid Stim lasyon Testi

Tip I DM’da pankreas beta hücre rezervinin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. 1 mg glukagon İV bolus verilir.0. ve 6. dk da c-peptid için kan alınır. İ traven z glukagon verilmesini takiben is lin ve C peptid değerleri yükselir. 4.-6. Dakikada zirve değere ulaşılır. 2-4 kat artış beklenir. Altıncı dakikada  l  len C peptid değerinin 1,8 ng/ml üzerinde olması yeterli yanıt olduğunu, pankreas rezervlerinin yeterli olduğu, hastanın ins linsiz tedavi edilebileceğini gösterir. Tip 1 DM hastalarda yanıt yoktur. Düşük cevap Tip 2 DM’li çoğu hastada görülür.

2.2.2.5.5. Tedavi

Normal ya da bozulmuş OGTT olan, artmış ya da gecikmiş insülin salgılanması olan hastalar tek başına egzersiz ve diyetten yarar görebilir. Yeterli ancak gecikmiş insülin yanıtı olan bozulmuş ya da diyabetik OGTT’li hastalarda hipoglisemik ajan endikedir. İ s lin eksikliği ve diyabetik OGTT için insülin gereklidir (109).

Son bir ay içinde kan glukoz düzeylerini yansıtan ve hemoglobinatili kişilerde kullanılan serum fruktozamin düzeyleri ile metabolik kontrol izlenebilmektedir (118, 119). Fruktozamin düzeylerini <3 mmol/l altında olacak şekilde hastaya en az enjeksiyon sağlayacak geleneksel tedavi yöntemleri veya çoklu doz insülin modelleri seçilebilmektedir.

Diyabet ortaya çıkışını geciktirebilmek için hiperinsülinemi-bozulmuş glukoz toleransı döneminde insülin duyarlılığını arttırıcı oral antidiyabetikler seçilebilir. Bu amaçla sulfanilüre grubu ilaçlar kullanılmıştır. Normal glukoz değerlerine karşın hiperinsülinemik talasemik adolesanlarda ve gençlerde insülin duyarlılığının arttırıcı tedavi ile insülin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (120).

Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin dengeli dağılımı, beslenmede kompleks karbonhidratların kullanılması, basit şekerlerden kaçınma sağlıklı beslenmede önerilmektedir. Hiperinsülinemik talasemik kişilerin dengeli beslenmede daha özenli olmaları önerilmektedir. Düzenli kişiye uygun egzersizler insülin duyarlılığının arttırılmasında önemli unsurlardan biridir (109).

2.2.2.5.6. İzlem

Çocuk ve ergenler diyabetes mellitusa özgü komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Düzenli olarak transfüzyon yapılan Hb 11 g/dl, ortalama serum ferritin düzeyi 3572 µg/dl olan ve 40-50 mg/kg/gün cilt altı desferoksamin infüzyonu yapılan ve diyabet süreleri 9 yıl olan diyabetli grupta diyabetik retinopati %26 oranında saptanmıştır. Bu oran benzer yaş ve diyabet süresi olan tip 1 diyabetli olgularda %50 oranında bulunmuştur. Tip 1 diyabette diyabetik retinopati diyabet süresi ile yakın ilişkili iken, talasemi grubunda bu ilişki gösterilmemiştir. Aynı şekilde tip 1 diyabette diyabetin kötü metabolik kontrolü ile retinopati için risk oluşturmakta iken talasemik grupta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Talasemili hastalarda retinopati insidensi daha azdır ve ağır değildir. Bu farklılığın nedeni beta hücre fonksiyonlarının talasemik grupta azalmış, normal veya artmış olması ve diyabetik retinopatiden sorumlu olan hormon sisteminin talasemide baskılanmış olması olabilir.

Hipogonadizm varlığı ve büyüme hormon sekresyonunun azalması en önemli koruyucu unsurlardan biridir (121). Diyabetik nefropatinin erken göstergesi olan mikroalbumiüri ortalama 3.5 yıl diyabet süresi olan talasemili olgularda %55 oranında gösterilmiştir. Retinopatinin aksine diyabetik nefropati tip 1 diyabetli hastalara göre daha erken başlangıç göstermektedir (122).



3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grupları

Çalışma; 01.12.2014-30.05.2015 tarihleri arasında 6 ay süreyle yapıldı. Çalışmaya İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 63 hasta (31 kız, 32 erkek, ortalama yaş: 14.19 ± 7.39 yıl, yaş aralığı 2-28, median yaş: 14 yıl) alındı.

Hastalar hemoglobin düzeylerini 9.5 g/dL üzerinde tutmak için her 2-4 haftada bir vücut ağırlığı başına 15 mL eritrosit süspansiyonu alıyordu. Demir şelatörü olarak 57 hasta deferasirox, 2 hasta deferipron, 1 hasta deferipron+ deferoksamin kullanıyordu. 3 hastaya henüz şelatör tedavi başlanmamıştı. Hastaların tedaviye uyumları farklı düzeyde idi. 51 hastanın tamamı talasemi majör tanısı almıştı ve 2 hasta çalışmadan önce diyabet tanısı almıştı. Ailelere araştırmanın amacı açıklandıktan sonra kan tetkikleri için izin alındı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı ve standart formdaki bilgiler dolduruldu. Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), kan transfüzyonuna başlama yaşı, şelasyon tedavi süresi, kan transfüzyon sıklığı, Tanner sınıflamasına göre puberte evresi, son ferritin düzeyi ve son 2,5 yıl içindeki serum ferritin düzeyleri, hastaların demir birkimi göstergesi olarak son 28 aylık ferritin düzeylerinin hangi aralıkta, kaç ay seyrettiği, retrospektif olarak tarandı ve çalışma formuna not edildi (500-1000, 1000-1500, 1500-2000, >2000 ng/ml olarak).kullandığı demir şelatör tedavisi ,demir şelasyon tedavisine uyum(tam uyum, kısmi uyum, uyumsuz olarak) hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C antikorları, ailede diyabet hikayesi, üre, kreatinin, AST, ALT, ailede diyabet hikayesi, açlık insülin, açlık glukoz, HbA1c, fruktozamin çalışma formuna kaydedildi. Hastalara 12 saatlik açlık sonrası glukagonla C- peptid stimülasyon testi yapıldı. 0. dakika ve 6.dakika C-peptid ve insülin değerleri not edildi.

Hastaların boyları, duvara tespit edilmiş stadiometre; ağırlıkları ise dengeli tartı ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi boyun metre cinsinden karesinin ağırlığa oranı {Ağırlık (kg) /Boy (m²)} olarak hesaplandı.

3.2. Tanımlar ve glukagonla C- peptid stimölasyon testi

Hastaların 12 saat açlık sonrası glukoz ve insülin değerleri alındı. Açlık glukoz değeri >100 mg/dl olanlar bozulmuş açlık glukozu, açlık insülin değeri >15 IU/ml olanlar ise hiperinsülinizm olarak değerlendirildi. (116)

$$\text{HOMA-IR: insülin}(\mu\text{U/ml}) \times \text{glukoz}(\text{mg/dl}) / 22,5$$

veya

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$$

şeklinde hesaplanıp ve normal aralığı 0,8-1,6 olarak kabul edildi.

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+]) kabul edildi. (123)

Pankreas beta hücre rezervinin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için hastalara glukagonla C peptid stimölasyon testi yapıldı. 1 mg glukagon İV bolus uygulandı. 0. ve 6. dk da c-peptid ve insülin için kan alındı.. 2-4 kat artış beklenir. Altıncı dakikada ölçülen C peptid değerinin 1,8 ng/ml üzerinde olması yeterli yanıt olduğunu, pankreas rezervlerinin yeterli olduğunu , hastanın insülinle tedavi edilebileceği anlamında yorumlandı.

3.3. Laboratuvar yöntemler

Gece açlığından sonra sabah aç karnına 08.00-10.00 arasında 0. dakika glukoz ve insülin kan örnek alındıktan sonra bekletilmeden hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hastalara glukagon ile stimölasyon testi 12 saatlik açlık sonrası 0. dk alınan C-peptid ve insülin için kan örnekleri alındı. IV 1 mg glukagon uygulama sonrası 6. dk C-peptid ve

insülin değerleri alındı. Hastaların C-peptid düzeyleri ng/ml olarak ölçüldü, pmol/ml olan değerler ng/ml'ye dönüştürüldü. .

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi, grupların zaman içi değişimlerini belirlemede eşlendirilmiş t testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4- BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde talasemi majör tanısı almış ve takip edilmekte olan 63 hasta (31 kız, 32 erkek, ortalama yaş: 14.19 ± 7.39 yıl, yaş aralığı 2-28, median yaş: 14 yıl) alındı. Çalışmaya alınan hastaların 2'sinde Anti HCV (+)'liği mevcutken (%3,17), 2 hastada HbsAg(+) saptandı. (%3,17), 21 hastada ailede DM öyküsü pozitif iken (%33,33), 42 hastanın ailesinde diyabet öyküsü yoktu (%66,67). (Tablo 4) Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo-4 Ailede diyabet öyküsü ve Hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastaların oranları

Anti-HCV	Negatif	61	96,83%
	Pozitif	2	3,17%
HbS Ag	Negatif	61	96,83%
	Pozitif	2	3,17%
Ailede DM	Yok	42	66,67%
	Var	21	33,33%

Tablo-5: Çalışma grubunun genel özellikleri

n= 63	
Cinsiyet (erkek/kız)	32/31 (%50.79/%49.21)
Yaş (yıl)	14.19 ± 7.39
Ağırlık (kg)	39.21±18.26
Boy (cm)	136.88±31.35
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	18.69±3,44
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	10.17±11.05
Transfüzyon süresi(ay)	160.62±87,97
Şelasyon tedavisi süresi (yıl)	141.73±81.24
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.0±0.40
Ferritin (ng/mL)	1868.15 ± 1255.93
Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)	95.68 ± 10.68
Açlık plazma insulin seviyesi (IU/mL)	9.0±5.20

Tablo 6: Erkek hastaların özellikleri

n= 32	
Yaş (yıl)	14.28±6,90
Ağırlık (kg)	40,99±19.02
Boy (cm)	142.87± 27.51
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	18.61±3,26
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	7.31±4,40
Transfüzyon süresi(ay)	164,93±83,59
Şelasyon tedavisi süresi (ay)	146.2±74,08
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.0±0.43
Ferritin (ng/mL)	1678.03±1046.84
Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)	97.46±11.30
Açlık plazma insulin seviyesi (IU/mL)	9.12±6.05

Tablo 7: Kız hastaların özellikleri

n= 31	
Yaş (yıl)	14.09±7,98
Ağırlık (kg)	37.38±17.57
Boy (cm)	135.72± 25.47
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	18.77±3,68
İlk kan transfüzyon yaşı (ay)	13.12±14,64
Transfüzyon süresi(ay)	156,09±93,39
Şelasyon tedavisi süresi (ay)	137.26±88.87
Transfüzyon sıklığı (hafta)	3.0±0.36
Ferritin (ng/mL)	2064.48±1431.43
Açlık plazma glukoz seviyesi (mg/dL)	94.03±9.82
Açlık plazma insulin seviyesi (IU/mL)	8.87±4,25

4.2. Antropometrik ölçümler:

4.2.1. Boy

Hastaların boyları ölçülerek “Türk çocuklarının yaşa göre boy çizelgesi” nde değerlendirildi. Hastaların boylarına bakıldığında 12 hasta < 3 persentilde (%19,05), 19 hasta 3. persentilde (%30,16), 9 hasta 10. persentilde(%14,29), 12 hasta 25. persentilde (19,05), 9 hasta 50. persentilde (%14,29), 1 hasta 75. persentilde (%1,59), 90. Persentilde hiç hasta bulunmazken 1 hasta 97. persentilde (%1,59) saptanmıştır. Hastaların kilo ve boy persentil yüzdeleri Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo-8: Hastaların boy ve kilo persentillerinin tüm gruptaki sayı ve oranları

Persentil %		Tüm grup	
Boy Persentil	<3	12	19,05%
	3	19	30,16%
	10	9	14,29%
	25	12	19,05%
	50	9	14,29%
	75	1	1,59%
	97	1	1,59%
Kilo Persentil	<3	10	15,87%
	3	13	20,63%
	10	17	26,98%
	25	12	19,05%
	50	6	9,52%
	75	4	6,35%
	90	1	1,59%

4.2.2. Vücut ağırlığı

Hastaların vücut ağırlıkları ölçülerek “Türk çocuklarının yaşa göre vücut ağırlığı çizelgesi” nde değerlendirildi. Hastaların vücut ağırlığı persentillerine bakıldığında 10 hasta (%15,87) 3. persentilin altındayken, 13 hasta(%20,63) 3. persentilde saptandı. 10. persentilde 17 hasta (%26,98), 12 hasta 25. persentilde (%19.05), 50. persentilde 6 hasta (%9.52), 75. Persentilde 4 hasta (%6.35), 1 hasta %90 persentilde (%1,59) olduğu görüldü. Çalışma grubunda 90-97 persentil ve > 97. persentilde olan hasta saptanmadı. (Tablo-8)

4.3. Puberte evresi

Hastaların puberte evreleri Tanner puberte evrelemesine göre 1’den 5’e kadar gruplara ayrıldı. 26 hasta (%41,27) 1. evre (prepubertal dönemde), 4 hasta 2. evre (%6.35), 4 hasta 3. evre (%6.35), 1 hasta 4. evre (%1.59), 28 hasta ise 5. evre (%44.4) olarak saptandı. Tüm hastaların Tanner evrelemesine göre puberte evreleri Tablo 9’da gösterilmiştir

Tablo-9: Tüm hastaların Tanner evrelemesine göre puberte evreleri ve tüm hasta grubunda yüzdeleri

		Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Puberte Evresi (TANNER)	Evre 1	26	41,27%
	Evre 2	4	6,35%
	Evre 3	4	6,35%
	Evre 4	1	1,59%
	Evre 5	28	44,44%

4.4. Şelasyon tedavisi ve tedaviye uyum

Çalışma grubunda yer alan 63 hastadan 3 hastaya (%4.76) henüz şelasyon tedavisi başlanmamıştı. Kalan hastalar en az son 2 yıldır kullanmakta oldukları ilaç grubuna göre 3'e ayrıldı. 1. grup deferasiroks (DFX) kullanan grup olarak belirlendi. 57 hasta (%90.48) DFX kullanıyordu, 2. grup desferoksamin(DFO)+ deferipron (DFP) olarak belirlendi. DFO+DFP kullanan grupta 1 hasta bulunuyordu.(%1.59), 3. Grup ise deferipron kullanan gruptu. 2 hasta DFP kullanıyordu.(%3,17). Çalışma grubundaki şelasyon tedavisi alan 60 hasta şelasyon tedavisine uyum açısından uyumsuz (0), kısmi uyum (1), tam uyum (2) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tedaviye uyum göstermeyen hasta yokken Kısmi uyum gösteren, ilacı düzensiz kullanan hasta sayısı 9 olarak belirlendi (%15.00), 51 hasta ise tedaviye tam uyum gösteriyordu (%85.00). Hastaların kullandıkları şelasyon tedavileri ve şelasyon tedavisine uyum oranları Tablo- 9 da gösterilmiştir. Tedaviye kısmi uyum gösteren 9 hastanı tamamı DFX kullanan grupta idi.

Tablo-10: Hastaların kullandıkları şelasyon tedavileri ve tedaviye uyum oranları

Tedaviye Uyum	Kısmi uyum	9	15,00%
	Tam uyum	51	85,00%
Kullandığı İlaç	Kullanmıyor	3	4,76%
	DFX	57	90,48%
	DFO+DFP	1	1,59%
	DFP	2	3,17%

4.5. Bozulmuş açlık glukozu, hiperinsülinizm ve DM

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl olan hastalar ADA (2003) ve DSÖ' nün son kabul ettiği kriterlere göre bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki 63 hasta değerlendirildiğinde 20 hastanın bozulmuş açlık glukozu varken (%31.75), 43 hastanın açlık plazma glukozu normal saptandı. (%68.25), açlık insülin düzeyi ≥ 15 IU/ml hiperinsülinizm olarak değerlendirildi. 9 hastada (% 14,29) hiperinsülinizm saptanırken, 54 hastanın (%85.71) açlık insülin düzeyleri normal saptanmıştır.

HOMA-IR=Açlık Glukoz (mg/dL) X Açlık İnsülin (uIU/mL) /405 şeklinde hesaplanıp , normal aralığı 0,8-1,6 olarak kabul edildi.

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+]) kabul edildi.

22 hastanın (%34.92) HOMA-IR (+) iken, 41 hastanın (%65.08) HOMA IR(-) olarak saptandı.

HbA1c ≥ 6.5 yüksek olarak değerlendirildi.(116) 38 hastada (%60.32) yüksek saptanırken, 25 hastanın (%39.68) HbA1c değeri normal saptandı.

Fruktozamin için referans değerler:

<15 yaş: 0-229 μ mol/L

>15 yaş: 0-285 μ mol/L olarak kabul edildi.

Bu kriterlere 19 hastada (%30.16) fruktozamin yüksek saptanırken, 44 hastanın (%69.84) fruktozamin değerleri normal sınırlarda idi.

2 hasta (3.17%) diyabetes mellitus hastası iken, oral antidiyabetik kullanıyorlardı. Diyabetes mellitus tanısı almış 2 hastanın HOMA-IR (insülin direnci) (+) idi.

Tablo- 11: Tüm hasta grubunda bozulmuş açlık glukozu, hiperinsülinizm, DM oranları

Açlık Glukoz	Normal	43	68,25%
	Patolojik	20	31,75%
Açlık İnsülin	Normal	54	85,71%
	Patolojik	9	14,29%
HOMA-IR	Normal	41	65.08%
	Patolojik	22	34.92%
HBa1c	Normal	25	39,68%
	Patolojik	38	60,32%
Fruktozamin	Normal	44	69,84%
	Patolojik	19	30,16%
DM	DM (-)	61	96,83%
	DM (+)	2	3,17%

4.6. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının yaş, boy, kilo, VKI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının TX Başlama Yaşı (ay), TX Süresi (ay) , TX Sıklığı (Hafta) ve Şelasyon Süresi (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının Son Ferritin (ng/ml), Ferritin 500-1000 ng/ml (ay) , Ferritin 1000-1500 ng/ml (ay) , Ferritin 1500-2000 ng/ml (ay) ve Ferritin >2000 ng/ml (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının Üre, Kreatinin, AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Bozulmuş Açlık glukozu olan grubun ALT ortalamaları Normal açlık glukozu olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**$p=0,034$**).

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının Açlık İnsülin (IU/ml), HbA1c (%) ve Fruktozamin (mMol/L) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo-12)

Tablo 12- Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması-1

	Normal Açlık Glukoz	Bozulmuş Açlık Glukoz	p
Yaş (Yıl)	13,7±8,01	15,25±5,92	0,442
Boy (cm)	136,99±30,23	144,81±17,25	0,286
Kilo (Kg)	37,52±19,83	42,86±14,12	0,284
VKI	18,17±3,46	19,75±3,31	0,093
TX Başlama Yaşı (ay)	9,86±10,9	10,85±11,62	0,744
TX Süresi (ay)	155,26±94,97	172,15±71,52	0,482
TX Sıklığı (hafta)	3,05±0,43	2,9±0,31	0,180
Şelasyon Süresi (ay)	139,25±87,36	146,7±69,22	0,741
Son Ferritin (ng/ml)	1765,44±1229,99	2089±1314,46	0,345
Ferritin 500~1000 (ay)	13,55±12,53	12,8±7,69	0,860
Ferritin 1000~1500 (ay)	7,38±5,66	9,64±5,94	0,265
Ferritin 1500~2000 (ay)	6,7±5,09	6,46±3,62	0,885
Ferritin >2000 (ay)	13,94±10,84	18,18±5,88	0,245
Üre	27,98±7,34	27,45±7,78	0,796
Kreatinin	0,45±0,16	0,47±0,13	0,570
AST	29,26±12,37	32,6±16,32	0,371
ALT	22,33±17,03	32,95±20,29	0,034
Açlık İnsülin (IU/ml)	8,43±5,8	10,23±3,43	0,204
HbA1c (%)	6,47±0,57	6,63±0,55	0,307
Fruktozamin (mMol/L)	233,51±25,66	246,07±34,56	0,112

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının cinsiyet, boy persentil, kilo persentil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Bozulmuş Açlık Glukozu olan grupta TANNER Puberte Evresi 1 varlığı Normal açlık glukozu olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,011$).

Normal açlık glukozu ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının tedaviye uyum, kullandığı ilaç, Anti-HCV pozitifliği ve Ailede DM varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Bozulmuş Açlık Glukoz grubunda HbSAg pozitifliği varlığı Normal açlık glukozu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$). (Tablo 13)



Tablo 13- Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların karşılaştırılması-2

		Normal Açlık Glukoz		Bozulmuş Açlık Glukoz		p
Cinsiyet	Erkek	21	48,84%	11	55,00%	0,649
	Kız	22	51,16%	9	45,00%	
Boy Persentil	<3	6	13,95%	6	30,00%	0,227
	3	13	30,23%	6	30,00%	
	10	4	9,30%	5	25,00%	
	25	10	23,26%	2	10,00%	
	50	8	18,60%	1	5,00%	
	75	1	2,33%	0	0,00%	
	97	1	2,33%	0	0,00%	
	99	1	2,33%	0	0,00%	
Kilo Persentil	<3	6	13,95%	4	20,00%	0,297
	3	10	23,26%	3	15,00%	
	10	10	23,26%	7	35,00%	
	25	10	23,26%	2	10,00%	
	50	5	11,63%	1	5,00%	
	75	1	2,33%	3	15,00%	
	90	1	2,33%	0	0,00%	
	99	1	2,33%	0	0,00%	
Puberte Evresi (TANNER)	1,00	22	51,16%	4	20,00%	0,011
	2,00	0	0,00%	4	20,00%	
	3,00	2	4,65%	2	10,00%	
	4,00	1	2,33%	0	0,00%	
	5,00	18	41,86%	10	50,00%	
Tedaviye Uyum	Kısmi uyum	5	12,50%	4	20,00%	0,443
	Tam uyum	35	87,50%	16	80,00%	
Kullandığı İlaç	İlaç kullanmıyor	3	6,98%	0	0,00%	0,525
	DFX	38	88,37%	19	95,00%	
	DFO+DFP	1	2,33%	0	0,00%	
	DFP	1	2,33%	1	5,00%	
Anti-HCV	Negatif	41	95,35%	20	100,00%	0,327
	Pozitif	2	4,65%	0	0,00%	
HbsAg	Negatif	43	100,00%	18	90,00%	0,035
	Pozitif	0	0,00%	2	10,00%	
Ailede DM	Yok	30	69,77%	12	60,00%	0,444
	Var	13	30,23%	8	40,00%	

4.7. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların açlık insülin, fruktozamin ve Hba1c değerlerinin karşılaştırılması

Normal Açlık Glukoz ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının Açlık İnsülin, Hba1c ve Fruktozamin düzeyleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 14)

Tablo-14: Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların açlık insülin, fruktozamin ve Hba1c değerlerinin karşılaştırılması

		Normal Açlık Glukoz		Bozulmuş Açlık Glukoz		p
Açlık İnsülin	Normal	37	86,05%	17	85,00%	0,912
	Patolojik	6	13,95%	3	15,00%	
Hba1c	Normal	19	44,19%	6	30,00%	0,284
	Patolojik	24	55,81%	14	70,00%	
Fruktozamin	Normal	33	76,74%	11	55,00%	0,08
	Patolojik	10	23,26%	9	45,00%	

4.8. Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların glukagonla C-peptid stimölasyon test sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışmada yer alan 63 hastaya yapılan glukagonla C-peptid stimölasyon testinde 61 hastanın c-peptid ve insülin düzeyleri 6. dk'da yeterli düzeye yükselirken, yani teste normal yanıt alınırken, 2 hastada yeterli yükselme gözlenmedi. Patolojik sonuç alınan 1 hasta normal açlık glukozu grubundayken, diğer hasta bozulmuş açlık glukozu grubunda idi.

Normal Açlık Glukoz ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının 0. Dakika ve 6.Dakika C-Peptid ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Normal Açlık Glukoz grubunun 6.Dakika C-Peptid ng/ml ortalamaları 0. Dakika ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Bozulmuş Açlık Glukoz (+) grubunun 6.Dakika C-Peptid ng/ml ortalamaları 0. Dakika ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Normal Açlık Glukoz ve Bozulmuş Açlık Glukoz gruplarının 0. Dakika ve 6.Dakika İnsülin IU/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Normal Açlık Glukoz grubunun 6.Dakika İnsülin IU/ml ortalamaları 0. Dakika ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Bozulmuş Açlık Glukoz grubunun 6.Dakika İnsülin IU/ml ortalamaları 0. Dakika ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo-15)

Tablo-15: Normal açlık glukozu olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu olan hastaların glukagonla C-peptid stimölasyon test sonuçlarının karşılaştırılması

		Bozulmuş Glukoz (-)	Bozulmuş Glukoz (+)	p
C-Peptid ng/ml	0.Dakika	2,27±1,6	2,04±0,91	0,559
	6.Dakika	4,57±2,7	5,67±2,62	0,134
	p	0,0001	0,0001	
İnsülin IU/ml	0.Dakika	9,3±6,67	8,75±3,22	0,727
	6.Dakika	39,91±41,4	36,19±17,15	0,701
	p	0,0001	0,0001	

5-TARTIŞMA

Talasemi majörde düzenli eritrosit süspansiyon transfüzyonları ile gelişen sekonder hemokromatozis ve demirin katalize ettiği serbest radikal hasarı ile ilişkili kardiyak hastalık en sık mortalite nedenidir.(59) Kardiyak komplikasyonlar sonucu erken yaşta gerçekleşen ölümlerin önlenmesi ile talasemi majörde yaşam süresinin uzaması ile birlikte kümülatif demir birikiminin oluşturduğu toksisite ve ilerleyen yaşın doğal sonucu olarak endokrin komplikasyonların daha sık karşılaşılan klinik problem olacağı düşünülmektedir. Talasemi hastalarında diyabet gelişimi pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliğine bağlı olsa da karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonların da etkili olabileceği düşünülmektedir (100, 101).

Talasemide diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı %2.3-24 arasında bildirilmektedir (95-97). Akdeniz ülkelerinde bozulmuş glukoz toleransının insidansı %11-24 ve diyabetin insidansı %2-10 arasında değişirken, İngiltere’de bozulmuş glukoz toleransının insidansı %33 ve diyabetin insidansı %24’tür (95-99). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalardaki sonuçlara uygun olarak 63 talasemi major tanısı almış olan hastaların 2 tanesinde diyabetes mellitus saptandı (% 3.17).

Çalışmamızda amacımız hastalarımızda transfüzyona bağlı diyabet gelişim sıklığını, glukoz metabolizmasının bozulmasında hangi faktörlerin rol oynadığını, şelasyon tedavisinin önemi, kontrol altına alınan ferritin düzeylerinin diyabetes mellitus gelişimini engellemede tek başına yeterli olup olmadığını ve hastalarımızda glukagon c-peptid testi ile pankreas beta hücre rezervlerini diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirmektir.

Talasemide diyabet tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Bunun nedeni talasemide farklı HLA haplotiplerinin diyabet gelişimiyle ilişkili olmamasındandır(101).

Talasemide insülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülür. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması sonucu hiperinsülinemi ile gelişebilir. Aynı zamanda talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direnci varlığında kan glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır (95, 99). Çalışmamızda bu bilgileri doğrulayacak şekilde sonuçlar elde edilmiştir. 63 hastanın 43'ünde (%68.25) normal açlık glukozu saptanırken 20'sinde (%31.75) bozulmuş açlık glukozu saptandı. 9 hastada (%14.29) hiperinsülinizm varken 54 (%85.71) hastada hiperinsülinizm yoktu. HOMA-IR formülü ile hastaların insülin direnci hesaplandığında 22 (%34.92) hastada insülin direnci pozitif iken, 41 hastada (%65.08) insülin direnci negatif saptandı. Bu sonuçlar ışığında talasemi majorde sürekli kan transfüzyonunun komplikasyonu olarak diyabetes mellitus gelişiminde beta hücre hasarı gelişmeden önce periferik insülin direncinde artış ve hiperglisemi ve sonrasında hiperinsülinizmin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu ve normal açlık glukozu olan gruplar cinsiyet, şelasyon tedavisi için kullanılan ilaç, tedaviye uyum açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Talasemi majorde yaş, transfüzyon miktarı, serum ferritin düzeyleri, demir şelasyon tedavilerine uyum, ailede diyabet öyküsünün varlığı, hepatit virüs enfeksiyonları, puberte bulgularının varlığı risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür (99). Çalışmamızda insülin direnci yüksek olan hastaların ve normal olan hastaların yaşları arasında anlamlı farklılık bulunamasa da insülin direnci pozitif olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır.(HOMA-IR (+)yaş ortalaması:15.59 yıl iken, HOMA-IR (-) yaş ortalaması:13,43 yıl). Diyabetes mellitus

tanısı almış 2 hastamızın biri 20, diğeri 27 yaşında idi, Tanner puberteleri evre 5 olan hastaların birinde Anti HCV pozitifken, diğeri hastanın HbsAg (+) saptandı. Bir hastanın ailesinde diyabet öyküsü varken, diğeri yoktu. Bu sonuçlar ;yaşın, transfüzyon süresinin, puberte evresinin, hepatit enfeksiyonlarının iki hastamızda diyabet gelişiminde risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca her iki hastamızda da HOMA-IR ile hesaplanan insülin direncinin pozitif olduğu görüldü. Her iki hastanın da Glukagon ile C-peptid stimülasyonuna yanıt alınması pankreas beta hücre rezervlerinin yeterli olduğunu, pankreas beta hücre hasarından önce hiperinsülinizm ve insülin direnci sonrası diyabetes mellitus geliştiğini doğrulamaktadır. Bozulmuş açlık glukozu olan 20 hastamızın 19 ‘unda Glukagon ile C-peptid stimülasyon testi normal saptanırken, 1 hastamızda yanıt yeterli değildi. Normal açlık glukozu olan 43 hastanın 1 inde de glukagonla C-peptid yanıtı yetersiz saptandı. Çalışmamızda açlık glukozu bozulmuş olan ve olmayanlar arasında pankreas beta hücre yanıtı arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak her iki grupta da glukagona C-peptid yanıtı 6. Dk’ da anlamlı olarak yükselmiş bulundu (**p=0,0001**). Yani çalışmaya aldığımız 63 talasemi major hastasının 61’inde (%96.82) glukagon C-peptid yanıtı normal saptandı.

Talasemi majorde puberte evresi diyabet gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da buna uygun olarak bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda TANNER Evresi 1 varlığı normal açlık glukozu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,011$). Ancak prepubertal dönemde olsa da açlık kan şekeri yüksek olan hastalar saptanmıştır. Tanner Evre 1 olan 26 hastamızın 4’ünün açlık glukozu yüksek saptanmıştır, 2 hastada HOMA-IR(+), ve 1 hastada fruktozamin yüksek saptanmıştır. Hastaların özellikleri incelendiğinde hepsinin ALT düzeyleri yüksek olduğu görüldü, ve bu 4 hastanın 3’ünün ferritin düzeyleri son 3 yılda 2500 ng/ml ‘nin üzerinde seyretmişti.

Serum ferritin düzeyleri hepatik demir konsantrasyonu için bir göstergedir (108). Serum ferritin düzeylerinin 2500 ng/L altında olması durumunda diyabet insidansinin azaldığı görülmüştür (109, 110). Ancak bu değerlerde diyabet gelişen hastalar da gösterilmiştir (111). Çalışmamızda diyabet gelişen 2 hastamızın serum ferritin düzeyleri son 3 yılda < 2500 ng/ml

olduğu görüldü. DM gelişen hastalarımızdan 1 inde son 3 yılda ferritin düzeyi hiç 1500 ng/ml nin üzerinde seyretmemişti, diğer hastada ise son 3 yılda ferritin değerleri 2000 ng/ml üzerinde değeri olmamasına rağmen diyabetes mellitus gelişmişti. HCV pozitifliği saptanan hastanın VKI: 27.58 olması hastanın kilosunun da diyabet gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca bozulmuş açlık glukozu ve normal açlık glukozu olan hastalar kıyaslandığında açlık plazma glukozu yüksek olanlarda ortalama ferritin düzeyleri ($2089 \pm 1314,46$ ng/ml) normal açlık glukozu olanların ferritin düzeylerine ($1765,44 \pm 1229,99$) oranla yüksek olsa da anlamlı yükseklik saptanmamıştır. ($p=0,345$) İnsülin direnci gelişmesinde serum ferritin düzeyinin önemli rol oynamakla birlikte başka faktörler de suçlanmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonları diyabet oluşumunda önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Demir birikimine bağlı karaciğer hasarı HCV enfeksiyonu ile artmaktadır.

Pappas S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğunun insülin direncinin gelişiminde önemli bir neden olduğu bulunmuştur (112). Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu olanların serum ALT düzeyleri normal açlık glukozu olan hastaların serum ALT düzeylerinden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. ($p=0,034$)

HCV enfeksiyonu tümör nekroz faktör-alfa artışı ile periferik insülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır (113). Hepatit B ve alkolik karaciğerde fibrozis ile birlikte insülin direnci görülürken hepatit C enfeksiyonunda fibrozis olmaksızın insülin direnci ve diyabet görülebilir (114). Hepatit B 'nin talasemide diyabet için risk faktörü olarak kabul edilebileceğini gösteren yeterince çalışma yoktur. Bunun nedeni bir çok ülkede Hepatit B aşılama programları sayesinde talasemi major hastalarında Hepatit B enfeksiyonu gelişmesinin önüne geçildiğinden olabilir. Ancak çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu olan hastaların HbsAg(+)'liği normal açlık glukozu olan hastalara oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur($p=0,035$). 63 hastadan oluşan çalışma grubumuzda 2 hastada HbsAg (+) saptandı ve bu iki hastanın birinde bozulmuş açlık glukozları yüksek saptanırken, 1'inde DM gelişmişti. Aynı zamanda HOMA-IR 'ye göre hesaplanan insülin dirençleri yüksek olduğu görülürken, 2 hastanın da ailede diyabet öyküsü pozitif. HbsAg(+) ve bozulmuş açlık

glukozu olan hasta değerlendirildiğinde; hastanın 17 yaşında olduğu, son 3 yıllık ölçülen ferritin düzeylerinin 17 ay süresince >2500 ng/ml ' de seyrettiği görüldü, ölçülen son ferritin düzeyi ise 2736 ng/ml olarak saptandı. Bu veriler HbsAg(+)'liğinin talasemi majorde diyabetes mellitus gelişimi için diğer risk faktörleri olan yaş, transfüzyon süresi, ailede diyabet öyküsünün olması, puberte evresi, ferritin yüksekliği gibi etkenlerle birlikte insülin direncini ve diyabet gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Talasemi major hastalarında yaş ve transfüzyon süresi, total kan transfüzyon miktarını ve demir yükünü etkileyerek risk oluşturmaktadır. Yaş arttıkça transfüzyon miktarı ve HCV enfeksiyon riski de artmaktadır. Ancak günümüzde transfüzyon öncesi ışınlama ve kan örneklerinin HCV açısından taranması ile talasemi major hastalarında HCV enfeksiyonu gelişimi önlenabilir. Ayrıca ülkemizde Hepatit B aşılama programının düzenli olarak uygulanmasıyla birlikte talasemi major hastalarında küçük yaş grubunda HbsAg (+) liğinin diyabet için risk faktörü olmaktan çıkabileceği düşünülebilir.

Ailede diyabet varlığının diyabet gelişimi için risk faktörü olup olmadığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. (114, 115) Çalışmamızda da bozulmuş açlık glukozu olan hastalar normal açlık glukozu olan hastalarla kıyaslandığında ailede diyabet öyküsü açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Talasemi major bir hemoglobinopati olduğundan diyabet tanısında ve diyabet tanısı almış hastalarda metabolik kontrolünü takip amacıyla HbA1c'nin doğru sonucu göstermeyeceği bilinmektedir. HbA1C testi normal hemoglobini temel alan bir test olduğundan, hemoglobinopatiler testin güvenilirliğini 3 şekilde etkileyebilirler. HbA'nın glikolize olarak HbA1C'ye dönüşmesinde değişikliklere neden olabilirler. Kromotografide anormal görünümü neden olarak A1C tayinini güvenilirmez yapabilirler. Kırmızı kan hücrelerini hemolize yatkın yaparak, glikolizasyon için gereken zamanın kısılmasına ve yanlışlıkla düşük HbA1c sonuçlarına neden olabilirler(124). Çalışmamızda 63 hastanın 38'inde HbA1C % si yüksek saptanmıştır. Normal açlık glukozuna sahip 24 hastada ve HOMA IR (-) 25 hastada HbA1c % si yüksek saptanmıştır. Bu da talasemi major hastalarında HbA1c 'nin yanlış pozitifliğinin

olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda çalışmamızda HbA1c düzeyi normal saptanan 25 hastanın 6'sında fruktozamin düzeyi yüksek saptanırken, HbA1c düzeyi yüksek saptanan 38 hastanın yalnızca 13'ünde fruktozamin yüksek saptandı. Yani talasemi major hastalarında değişik nedenlere bağlı HbA1c yanlış negatif saptanabildiği gibi yanlış pozitif de ölçülebilir. Bu nedenle talasemi major hastalarında fruktozamin ile takip daha uygun görülmektedir.

Talasemi major hastalarında ilerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır (95,99). Serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda alfa ve beta hücre hasarı beklenirken talasemide yalnızca seçici beta hücre hasarı saptanmıştır (104). Bu nedenlerle talasemik diyabetli hastalarda otoimmunitenin rolü araştırılmıştır. Ancak bununla ilgili yeterli çalışma yoktur. Monge L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adacık hücre antikor pozitifliği genel toplumda %6.7 iken talasemik hastalarda bu oran %16.9, talasemik diyabetli hastalarda %41.7 bulunmuştur (105). Demir birikimine bağlı kronik adacık hücre hasarı, otoimmunitayı genetik predispozan faktör olmadan tetikleyebilir. Otoimmünite, aynı zamanda talasemide diyabete yol açan diğer faktörlere katkıda bulunabilir (106, 107).

6-SONUÇ

- 1- Talasemi majorde düzenli kan transfüzyonları ve şelasyon tedavileriyle yaşam süresinin uzaması ile birlikte kümülatif demir birikiminin oluşturduğu toksisite ve ilerleyen yaşın doğal sonucu olarak endokrin komplikasyonlar daha sık karşılaşılan problem haline gelmiştir.
- 2- Talasemi majorde yaş ve transfüzyon miktarı arttıkça diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı gelişmektedir.
- 3- Diyabet gelişiminde bir çok risk faktörü suçlanmakla birlikte çalışmamızda puberte evresi, transfüzyon miktarı, yaş, HCV enfeksiyon varlığı, HbsAg pozitifliğinin anlamlı ölçüde diyabet gelişimine katkıda bulunduğu görüldü.
- 4- Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda prepubertal dönemde ve < 10 yaş dahi olsalar karaciğer hasarını gösteren ALT düzeyi anlamlı ölçüde yüksek bulundu.
- 5- Ailede diyabet öyküsü tek başına bir risk faktörü olarak saptanmadı. Ancak bir çok risk faktörüyle birlikte diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü.
- 6- Ferritin vücut demir yükünü gösterse de, düşük ferritin düzeyleri, şelasyon tedavisine tam uyum gibi önlemlerle diyabet ve bozulmuş glukoz gelişimini önlenemediği görülmüştür. Ancak yüksek ferritin düzeylerinin anlamlı ölçüde olmasa da glukoz metabolizmasını bozduğu görülmüştür.
- 7- Talasemi majorde diyabet gelişimi Tip 1 DM ve Tip 2 DM'den farklıdır.
- 8- Bütün endokrin organlarda demir birikimi olduğundan pankreasta da beta hücre hasarı diyabet gelişiminin önemli nedenidir, ancak bu daha sonra gelişmektedir.

- 9- Hiperinsülinemi ve insülin direnci beta hücre hasarından daha önce diyabet gelişimine neden olmaktadır. Bunun da karaciğer demir birikimi ile alakalı olabileceği düşünülmektedir.
- 10- Talasemi major bir hemoglobinopati olduğundan tanı ve takipte HbA1c düzeyinin kullanılması yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceğinden güvenilir değildir. Takipte fruktozamin düzeyi ölçümü daha doğru sonuçlar verebilir.
- 11- Hastalar kilo ve vücut kitle indeksi yönünden takip edilmelidir. Ferritin düzeyi, açlık glukoz ve insülin değeri, AST ve ALT hastalarda düzenli olarak ölçülmeli ve yüksek değerlerde şelasyon tedavisi gözden geçirilmelidir. Talasemik hastalara olası diyabet tablosunu geciktirmek için basit şekerlerden uzak durması önerilmelidir.
- 12- Hbs Ag(-) olan hastalar aşılanarak Hepatit B enfeksiyonundan korunmalı, ayrıca kan ürünleri viral enfeksiyonlar açısından taranarak ve ısınlama ile karaciğer hasarına neden olabilecek HCV, HBV ve diğer virusların bulaşı engellenmelidir.

7-KAYNAKLAR

- 1- Weatherall DJ. The Thalassemia, The Molecular Basis of Blood Disease / Editors, Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H. In. 3th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- 2- Weatherall DJ, Clegg JB. The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 344: 83-100.
- 3- Farmaki K, Tzoumari I, Papa C, et al.(2006).Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.*, 134(4):438–444.
- 4- Fung EB. Nutritional deficiencies in patients with thalassemia.(2010). *Ann N Y AcadSci.*; 1202:188-196.
- 5- Modell B,Khan M,Darlison M. (2000). Survival in beta-thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 355: 2051–2052.
- 6- Chouliaras G,Berdoukas V,Ladis V, et al.(2011). Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging* ; 34: 56–59.
- 7- Borgna-Pignatti C,Rugolotto S,De Stefano P, et al.(2004). Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* ; 89: 1187–1193.
- 8- Vogiatzi MG,Macklin EA,Trachtenberg FL, et al.(2009). Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* ; 146: 546–556.
- 9- Italian working group on endocrine complications in non-endocrine diseases Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major.(1995). *Clin Endocrinol* 42: 581–586
- 10- Güler E, Patıroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoglu S, Kendirci M, Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999;34:4

- 11- Günçag D, Hemolitik Anemiler. Klinik Hematoloji. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 003; s: 87-152
- 12- Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, ve ark. Talasemiler Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:33-40
- 13-. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB, Carrier Screening For BetaThalassaemia: A Review Of International Practice. European Journal Of Human Genetics 2010;18:1077–1083
- 14- Yaprak I, Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Sted dergisi 2004;13(2):58 55
- 15- Canatan D, Dünyada Talasemi Ve Hemoglobinopatileri Önleme Organizasyonu. 5. Uluslararası Talasemi Yazokulu
- 16- Luglie PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D, Oral Condition, Chemistry Of Saliva, And Salivary Levels Of Streptococcus Mutans İn Thalassemic Patients. Clin Oral Invest 2002;6:223–226
- 17- Dönbak L, İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları. KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi 2005;8:13-22 22.
- 18- Clarke G. M, Higgins T. N, Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias. Clinical Chemistry 2000;46:8 1284–1290
- 19- Karaman S, Apak H, Talasemi Minör Tanısındaki Zorluklar. Türk Ped Arş. 2009;44: 24-26
- 20- Douglas RH, Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassemia. American Society of Hematology Education Program Book 2004;1:1-13
- 21- Grampurohit ND, Kadam SS, Thorat RM, Thalassemia: A Review. International Journal of Pharma Research and Development 2010;2:101-108
- 22- Weatherall DJ. Disorders of the synthesis or function of haemoglobin. In Oxford Texbook of Medicine, third edition. Oxford University press. 1996; 3500-3520

- 23- Tüzmen Ş, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic method for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood Rev.* 2001; 15(1): 19–29.
- 24- Braunwald E, Fauci A, Kasper D. *Talasemi sendromları*. In Sağlıker Y, Sarıca Y, İnal T (çevirenler) Harrison iç hastalıkları prensipleri. 15. Edisyon, İstanbul; Nobel matbaacılık 2004; s. 672
- 25- Kılınç M, Koçak F. Yüreğir G. İçel ilinde Orak hücre anemisi ve beta talassemi taşıyıcılık sıklığı, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999; 24: 62-65
- 26- Lukens JN: The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JV and Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*., 9th Ed. Lea&Febiger, Philadelphia, 1993:1102-1145
- 27- Mazzone L, Battaglia L, Andreozzi F, Romeo M.A, Mazzone Domenico. Emotional impact in beta-thalassemia major children following cognitive-behavioural family therapy and quality of life of caregiving mothers, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2009; 5: 5.
- 28- Altay Ç. Talasemide tanı ve tedavide yenilikler. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya-Türkiye. 7-11
- 29- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, et al., eds. *Molecular basis of blood diseases*, 2nded. Philadelphia: WB Saunders, 1994:157.
- 30- D J Weatherall. Fortnightly Review: The Thalassaemias. *BMJ* 1997; 314:1675.
- 31- Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin / Molecular, Genetic and Clinical Aspects. WB Saunders Com. Philadelphia, 1986.
- 32- Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassaemia Syndromes. 3 th ed, Blacwell Scientific Pub, Oxford, 1981.
- 33- Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi/ editors, Günçağ D. Klinik Hematoloji, Nobel matbaacılık, İstanbul, 2003.
- 34- Weatherall DJ. The Thalassems, In: William's Hematology ed: (E Beutler, B Coller, MA Linchtman, TJ Kipss, U Seligsohn) 6th ed, Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, Newyork, St Louis 2001, pp. 547-80.
- 35- Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J (Eds). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation 2000
- 36- Gümrük F ve Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3:307-25

- 37- Lansowsky P. Hemolytic anemia. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3th. California, USA, Academic Press 2000, p.p 137-99.
- 38- Uçar C, Çalışkan Ü. Talasemiler. Klinik Pediatri
- 39- Cunningham M, et al: The Thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009:1015-1106
- 40- Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
- 41- Sheth S. Iron chelation: an update. Curr Opin Hematol. 2014 Feb 5.
[Epub ahead of print]
- 42- Aydınok Y. Talasemide Demir Yüğü Ve Şelasyon. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi; 2007:159-173.
- 43- Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. Klin Padiatr. 2007;219:158-65.
- 44- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. Acta Haematol.1996;95:26-36.
- 45- Olivier NF, Brittebham GM. Iron chelating therapy and treatment of thalassemia. Blood.1997;89: 739-761.
- 46- Robins-BrownR, Prpic J. Effects of iron and desferoksamine on infections with Yersinia Enterocolitica.infect immunity.1995;47:774-779.
- 47- Chan Y, Li C, Chu WC, Pang L, Cheng JC, Chik KW. Deferoxamine-induced bone dysplasia in the distal femur and patella of pediatric patients and young adults: MR imaging appearance. AJR Am J Roentgenol. 2000;175:1561-6.

- 48- Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P: A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in betathalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997 Feb;37(2):135-40.
- 49- Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, FucharoenS, CianciulliP, GradyRW, ProssomaritiL, PorterJB, IaconoA, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Gluud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011t 15;47:166-75.
- 50- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. *Br. J Hematol*. 2000;108:305-312.
- 51- Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:451-5.
- 52- Michel B. Renal Fanconi Syndrome secondary to deferasirox. *J Pediatr Hem Oncol* 2010;108:255-267.
- 53- Wood JC, Kang BP, Thompson A, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116:537-543.
- 54- Williams DN, Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med*. 1996;100:195-8
- 55- Saad GS, Musallam KM, Taher AT. The surgeon and the patient with β -thalassaemia intermedia. *Br J Surg*. 2011;98:751-60.
- 56- Fatma Gümrük. Talasemi İntermediada Tedavi. V. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi. 2005, p.p 190-2.
- 57- Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 199 :8;341:99-109.
- 58- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et.al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *N Engl.J Med*. 2000;343:327-31.

- 59- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Origa R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
- 60- Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, Vossough P. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent β thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25:187-194.
- 61- Lang F, Abed M, Lang E, Föller M. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
- 62- Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β thalassaemias. In *The Thalassaemia Syndromes* 4th edition. Weatherall DJ and Clegg JB (eds) Blackwell Science Ltd, 2001 Oxford. pp-287-356.
- 63- Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med.* 1996;36:16-20.
- 64- Origa R, Danjou F, Cossa S, Matta G, Bina P, Dessì C, Defraia E, Foschini ML, Leoni G, Morittu M, Galanello R. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2013;163:400-3.
- 65- Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, Gulino L, Filosa A, Ruffo GB, Casini T, Chiodi E, Lombardi M, Pepe A. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol.* 2014;164:579-85.
- 66- Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, Tan S, Pan H, Long X, He T, Anderson L, Lai Y. How early can myocardial iron overload occur in Beta thalassemia major? *PLoS One.* 2014 ;9:e85379.
- 67- Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009; 11: 20-26.
- 68- Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, Pili M, Bina P, Cianciulli P, De Sanctis V, Maggio A; Society for the Study of Thalassemia and

- Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-25
- 69- Pepe A, Meloni A, Rossi G, Caruso V, Cuccia L, Spasiano A, Gerardi C, Zuccarelli A, D'Ascola DG, Grimaldi S, Santodirocco M, Campisi S, Lai ME, Piraino B, Chiodi E, Ascioti C, Gulino L, Positano V, Lombardi M, Gamberini MR. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013;163:520-7.
- 70- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349-54.
- 71- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:77-83.
- 72- McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1976; 51(3):195-201.
- 73- Beris P. Introduction: management of thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32(4):243.
- 74- Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48(1):50-4.
- 75- Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhuis AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiplehormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(2):357-61.
- 76- Sonakol D. Endocrine pathology in thalassemia. In: Ando C, Brancati C (eds), *Endocrine Disorders in Thalassemia*. Springer-Verlag. Berlin, 1995; 75-82.
- 77- Wonke B, Hanslip JJ. Glucose intolerance and diabetes in thalassemia major. In: Ando S, Brancati C (eds), *Endocrine Disorders in Thalassemia*. Springer-Verlag, New York, 1995; 65-7.
- 78- Sonakol D, Pacharee P, Thakerngpol K. Pathologic findings in 76 autopsy cases of thalassemia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 23(5B):157-76.
- 79- Bannerman RM, Keusch G, Kreimer-Birnbaum M, Vance VK, Vaughan S. Thalassemia intermedia, with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria. *Am J Med* 1967; 42(3):476-86
- 80- De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:72-9.

- 81- Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child.* 1987; 141:327-30.
- 82- De Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A. Pediatric endocrinology reviews: Diabetes, nutrition, metabolism, bone disease and endocrine complications in thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6 Suppl 1:71-2.
- 83- Zervas A, Katapodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred pateints with beta-thalassemia major. *Thyroid.* 2002;12:151-4
- 84- Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:1090-5.
- 85- Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, Luciana R, Carmelo S, Teresa A. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:785-93.
- 86- Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:291-3
- 87- Goyal M, Abrol P, Lal H. Parathyroid and calcium status in patients with thalassemia. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25:385-7
- 88- Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:46-50
- 89- Mylona M, Leotsinides M, Alexansrides T, Zoumbos N. Comparison of DXA and trabecular structure in beta thalassemia. *Eur J Heamato.* 2005;74:430-7.
- 90- Dressner Pollak R, Racachmilewit E, Blumendfeld A, et al. Bone mineral metabolism with thalassemia major. *Br J Haematol.* 2000;111:902-7.
- 91- Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1393-406.
- 92- Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 699-778.
- 93- Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casale R, Natali G. Circadian pattern of circulating plasma ACTH, cortisol, and aldosterone in patients with beta-thalassemia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123(2):174-8.
- 94- Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P, Genel M. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232(0):226-37.

- 95- Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, Cucinotta D, De Luca F. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:863-6.
- 96- GamberiniMR, FortiniM, GilliG, TestaMR, DeSanctisV. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:867-9.
- 97- De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63(1):58-62.
- 98- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Disease: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42:581-6.
- 99- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318(13):809-14.
- 100- Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, Zurbrugg RP. Increased risk of diabetes mellitus in beta- thalassemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34(3):197-207.
- 101- Pollack MS, Levine LS, Oberfield SE, Markenson AL. HLA-A, B, C, and DR antigen frequencies in relation to development of diabetes and variations in white cell antibody formation in highly transfused thalassemia patients. *Transfusion* 1982; 22(4):279-82
- 102- Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35(5):550-5.
- 103- Massolo F, Forese S, Gallinelli A, Bergomi A, Cellini M, Iori G, Leoni S, Amarri S. Beta-cell secretion in patients with thalassemia major. *Minerva Pediatr* 1995; 47(3):57-64.
- 104- Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30(1):5-12.
- 105- Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *Diabetes Metab* 2001; 27(2 Pt 1):149-54.
- 106- el Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Abbassy AA, Massoud MN, Marzouk S, Ibrahim F, Helal L. Interleukin-1-beta, tumour necrosis factor-alpha, islet-cell antibody, and insulin secretion in children with thalassemia major on long-term blood transfusion. *J Trop Pediatr* 1996; 42(6):362-4.

- 107- Malizia R, Scorsone A, D'Angelo P, Lo Pinto C, Pitrolo L, Giordano C. Zinc deficiency and cell-mediated and humoral autoimmunity of insulin-dependent diabetes in thalassemic subjects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:981-4.
- 108- Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4):971-7.
- 109- Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C. Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl3:871-8.
- 110- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Alien CJ, Farrell DE, Haris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331(9):567-73.
- 111- Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, Fu CC. Abnormal glucose tolerance in transfusion dependent beta-thalassemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5):850-4.
- 112- Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism* 1996; 45(5):652-7.
- 113- Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126(3):840-8.
- 114- Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1695-704.
- 115- Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(6):581-6.
- 116- Cinaz P, Vuralı D, Kandemir N, Çocuk ve Adolesanlarda Diyabetes Mellitus, *Temel Endokrinoloji*, 2013; 23: 393
- 117- Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, Ha SY. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93:116-9.
- 118- O'Brien JE, Brookes M. Determination of reference values for a novel ketoamine-specific fructosamine assay for assessment of diabetic glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1(4):447-55.

- 119- Krause R, Halwachs-Baumann G, Trinker M, et al. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000; 23(3); p. 339.
- 120- Jones TW, Boulware SO, Caprio S, Merkel P, Amiel SA, Pearson HA, Sherwin RS, Tamborlane WV. Correction of hyperinsulinemia by glyburide treatment in nondiabetic patients with thalassemia major. *Pediatr Res* 1993; 33(5):497-500.
- 121- Incorvaia C, Parmeggiani F, Mingrone G, Sebastiani A, De Sanctis V. Prevalence of retinopathy in diabetic thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:879-83.
- 122- Loebstein R, Lehotay OC, Luo X, Barttay W, Tyler B, Sher GO. Diabetic nephropathy in hypertransfused patients with beta-thalassemia. The role of oxidative stress. *Diabetes Care* 1998; 21 (8):1306-9.
- 123- Ooi GC, Khong PL, Chan GC, Chan KN, Chan KL, Lam W, Ng I, Ha SY. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2004;124:385-
- 124- İrken G, Talasemi takip ve tedavisinde gelişebilecek komplikasyonlar, izlem önerileri *Türk Hematoloji Derneği*,2014:4=1,203
- 125- Chakrabarty P, Rudra S, Hossain MA. Prevalence of HBV and HCV among the multi-transfused beta thalassemic major patients in a day care centre of blood transfusion department of Mymensingh Medical College Hospital. *Mymensingh Med J.* 2014 Apr;23(2):235-41. Erratum in: *Mymensingh Med J.* 2014 Jul;23(3):636.

8-EKLER

8-1. Çalışma formu

TALASEMİ MAJOR VE DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

Adı:	Yaş:	D. Tarihi:	
Soyadı:	Cinsiyet:	Telefon:	
Boy:	Kilo:	VKI:	
Transfüzyon başlama yaşı:		Kan transfüzyon sıklığı:	
Puberte evresi:		Şelasyon süresi:	
Şelasyon tedavisine uyum:		Kullandığı ilaç:	
Ferritin:			
500-1000:			
1000-1500:			
1500-2000:			
>2000:			
Anti HCV:	Hbs Ag:		
Üre:	Kreatinin:	AST:	ALT:

Ailede diyabet hikayesi:

Açlık insülin:

Açlık glukoz:

HbA1c:

Fruktozamin:

Glukagon Cpeptid

0.dk Cpeptid:

6. dk Cpeptid:

0.dk insülin :

6.dk insülin :







