



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ
BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARININ
ENDOKRİN GEÇ YAN ETKİLER AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAŞ

Antalya, 2009



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ
BETA TALASEMİ MAJOR OLGULARININ
ENDOKRİN GEÇ YAN ETKİLER AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAŞ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Akif YEŞİLİPEK**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2009

TEŐEKKÜR

Asistanlık süresince eğitimime büyük katkısı bulunan değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın

Prof. Dr. M. Akif Yeşilipek'e ,

Çalışmam sırasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. İffet Bircan'a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Pınar Kurt, Zeynep Öztürk, Aysun Çay,

Hayriye Başer, Birsen Şay ve istatistiksel analize katkılarından dolayı

Anıl Samur'a,

Tezimin her aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince, sevgisini ve desteğini

her an yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Abdullah Kocabaş'a

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Sınıflandırma ve Klinik Özellikler	4
2.4.1. α Talasemiler	4
2.4.2. β Talasemiler	5
2.5. Talasemi Majorde Tedavi	7
2.6. Demir Birikimi ve Komplikasyonları	9
2.7. Talasemi Majorde Endokrin Komplikasyonlar	9
2.7.1. Büyümede Yavaşlama ve Boy kısalığı	10
2.7.2. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm	11
2.7.3. Hipotiroidizm	12
2.7.4. Hipoparatiroidizm	12
2.7.5. Diabetes Mellitus	13
2.7.6. Adrenal Yetmezlik	14
2.7.7. Osteopeni ve Osteoporoz	14
2.7.8. Fertilite ve Üreme	15
2.8. Talasemi Majorlu Olgularda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	16
2.8.1. Transplantasyon Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık Rejimleri	17
2.8.2. Transplantasyon Sonrası Dönem	19

3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Bireyler	23
3.2. Laboratuvar İşlemleri	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
BMD	Kemik mineral yoğunluğu (Bone Marrow Density)
BU	Busulfan
CsA	Siklosporin A
CY	Siklofosfamid
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorbtiometry
DFO	Desferroksamin
DLI	Donör lenfosit infüzyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Electro Chemiluminescence Immun Assay
FB	Femur boynu
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GNRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virus
HKHT	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
ICL-670	Deferasirox
IGF-1	İnsülin like Growth Faktör-1
IGF-BP3	İnsülin like Growth Faktör Binding Protein-3
iPTH	İntakt Parathormon
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
LH	Lüteinizan Hormon
LHRH	Lüteinizan Hormon Releasing Hormon

MK	Mikst Kimerizm
m-RNA	Mesenger Ribonükleik Asit
MTX	Metotreksat
PKH	Periferik Kök Hücre
PKHT	Periferik Kök Hücre Transplantasyonu
SDS	Standart Deviasyon Skoru
TK	Tam Kimerizm
TM	Talasemi Major
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TRH	Tiroid hormon Releasing Hormon
TT	Tiotepa
TVI	Total Vücut Işınlaması

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	KİT grubunun transplantasyon öncesi ve sonrası ferritin değerlerinin karşılaştırılması	28
4.2.	KİT grubu olgularının transplantasyon öncesi ve sonrası boy ve ağırlık SDS değerlerinin karşılaştırılması	30
4.3.	KİT grubu olguların KİT yaşı ile boy SDS değerleri arasındaki korelasyonu	31
4.4.	KİT ve kontrol gruplarının DEXA Z skorlarının karşılaştırılması	33
4.5.	KİT yaşı ile DEXA femur boynu Z skorları arasındaki korelasyon	34
4.6.	KİT yaşı ile DEXA L2-4 Z skorları arasındaki korelasyon	35
4.7.	DEXA skorlarının cinsiyete göre dağılımı	37
4.8.	KİT yaşı ile insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon	39
4.9.	KİT grubu ve kontrol grubu olgularının gonadal yetmezlik açısından karşılaştırılması	40
4.10.	Gonadal yetmezlik riski olan olguların cinsiyete göre dağılımı	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	KİT grubu ve kontrol grubu olgularının pubertal durumları ve cinsiyete göre dağılımı	26
4.2.	KİT grubu ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuar özellikleri, KİT grubunun transplantasyon verileri	27
4.3.	KİT ve kontrol grupları ferritin değerlerinin karşılaştırılması	28
4.4.	KİT grubunda Pesaro kriterlerine göre belirlenen grupların ortalama ferritin düzeyleri	29
4.5.	KİT ve kontrol gruplarının boy ve ağırlık SDS değerlerinin karşılaştırılması	29
4.6.	KİT yaşı <7 ve ≥ 7 olan iki grubun boy ve ağırlık SDS değerleri açısından karşılaştırılması	31
4.7.	KİT ve kontrol gruplarında şelasyon durumlarına göre boy ve ağırlık SDS skorlarının karşılaştırılması	33
4.8.	KİT yaşı <7 ve ≥ 7 olan iki grubun DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması	35
4.9.	KİT grubunun şelasyon durumuna göre DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması	36
4.10.	Kontrol grubunun şelasyon durumuna göre DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması	36
4.11.	KİT grubu ve kontrol grubu olguların komplikasyonlar açısından karşılaştırılması	38
4.12.	KİT olgularının donör tipi ve hemoglobin elektroforezleri bakımından dağılımı	42
4.13.	KİT olgularında verici özelliklerine göre kronik GVHH ve greft yetmezliği gelişme oranları	42
4.14.	KİT grubunun 1. yıl kimerizm değerlerine göre ortalama Hb değerleri	43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemiler, hemoglobinin alt gruplarını oluşturan globin zincirlerinin yapımındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, dünya üzerinde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (1). Çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından değişiklik gösterirken, son yıllardaki göçler nedeniyle tüm dünyada önemli bir klinik sorun haline gelmiştir. Talasemi taşıyıcılığı sıklığı talasemi kuşağı içindeki ülkelerde %1–15 arasında bildirilirken, ülkemizde %0,5–10 arasında değişmektedir (2, 3).

Hemoglobin sentez bozukluklarının en ciddi klinik tipi olan, “homozigot beta talasemi” olarak da bilinen Talasemi Major (TM), inefektif eritropoez, hemoliz ve ağır anemi ile karakterizedir (4, 5). Yoğun tedavilerle talasemi majörlü hastaların beklenen yaşam sürelerinin uzatılmasıyla birlikte yeni komplikasyonlar görülmeye başlanmıştır. Bu hastalarda sık kan transfüzyonu, hemoliz ve kronik anemi nedeniyle artmış gastrointestinal demir absorpsiyonuna bağlı demir birikimi, parankimal organ zedelenmesi için risk oluşturmaktadır (6, 7). Demir birikimi başlıca; karaciğer, kalp, pankreas, over ve testisler, paratiroid ve tiroid bezi, kemik ve akciğer gibi organları etkilemektedir (8–14). Beta talasemili olgularda erken ve düzenli kan transfüzyonları, komplikasyonları azaltarak, yaşam süresini uzatmaktadır. Fakat uzun dönemde demir yüküne bağlı organ hasarı ve transfüzyon ile ilişkili infeksiyon ajanları gibi riskler nedeniyle son zamanlarda transfüzyon rejimlerinde değişiklikler olmuştur (15). Endokrin disfonksiyon genellikle tekrarlayan kan transfüzyonlarının oluşturduğu demir yükünün bir sonucudur (16). Desferroksamin (DFO) efektif bir şelatör olmakla birlikte, büyüme geriliği ve iskelet bozukluklarına yol açabilmektedir (16,17). Bazı araştırmacılar şelasyona 10 yaşından önce başlamanın ve uzun dönem etkili şelasyonun, hastaların büyük çoğunluğunda normal puberteyi sağlamaya izin verdiğini belirtmektedirler (18, 19). Bununla birlikte, DFO tedavisine erken yaşta başlanması kemik toksisitesine ve sonuçta büyümede geriliğe yol açmaktadır (18, 20). Bugün için hastalığın tek kesin tedavi yöntemi olan kemik iliği transplantasyonu (KİT) öncesi hazırlayıcı rejimde kullanılan ajanlar ve greft

versus host hastalığı (GVHH) gibi KİT komplikasyonları da nakil yapılan olgularda endokrin disfonksiyona neden olabilmektedir (16, 21). TM'li olgularda endokrin bezlerde hemosiderozise ikincil gelişen endokrinopatilere sık rastlanmakla birlikte, bulguların belirgin hale gelmesi geç dönemde olmaktadır (17, 22, 23). Bu nedenle erken tanı ve gerekli tedbirlerin alınması morbidite üzerine olumlu bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışmanın amacı hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmış TM'li hastalarda oluşabilecek endokrinolojik komplikasyonlar açısından olguların değerlendirilmesi, saptanan bozuklukların erken dönemde tedavisinin planlanması ve bundan sonraki benzer olguların takibine ışık tutmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Talasemiler, hemoglobinin alt gruplarını oluşturan globin zincirlerinin yapımındaki bozukluklar sonucu meydana gelen, dünya üzerinde en sık görülen tek gen hastalıklarıdır (1, 2). Hafif tipleri insanlarda en sık görülen genetik sorun olarak karşımıza çıkarken, ağır tipleri ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (24). İlk kez 1925'te Dr. Thomas B. Cooley tarafından tanımlanan bu hastalığa 1932'de Whipple ve Bradford tarafından "talasemi" ismi verilmiştir. Kalıtım şekli otozomal resesiftir.

2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlarına göre tüm dünyada 270 milyon talasemi taşıyıcısı, bunların da 80 milyonunun beta talasemi taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (25). Yılda üçyüzbinden fazla hasta, birkaç milyon taşıyıcı çocuk dünyaya gelmektedir (26). Talasemi çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından heterojenite göstermektedir. Heterozigotların malaryanın ciddi formlarına karşı selektif direncinin olması nedeniyle beta talasemi sıklığı özellikle malaryanın sık görüldüğü Asya, Akdeniz ve Orta Doğu bölgelerinde artmıştır (27). Ancak son yıllardaki göçler nedeniyle tüm dünyada önemli bir klinik durum haline gelmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda beta talasemi taşıyıcı sıklığının % 2–3 arasında olduğu, bölgelere göre ise sıklığının % 0,6–13 arasında değiştiği saptanmıştır (28–31).

Gelişmekte olan ülkelerde beslenme şartlarının iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolünün daha iyi olmasına bağlı azalan çocukluk çağı ölümleri nedeniyle etkilenmiş çocuk sayısı artmakta, gelişmiş ülkelerde ise doğum hızının azalması ve koruyucu programlar nedeniyle hasta sayısı azalmaktadır. Ayrıca son iki dekada hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, başarılı prenatal tanı ve destek bakımındaki gelişmeler ile morbidite azaltılarak yaşam süresinin uzatılması mümkün olmuştur (32).

2.3. Patofizyoloji

Normal hemoglobin üretimi için, iki globin zinciri ve hem kısmından oluşan dengeli hemoglobin tetramerlerinin oluşumu gereklidir. Embriyo, fetus ve erişkinde alfa (α) veya beta (β) benzeri globin zincirleri sentezlenmektedir. α benzeri zincirlerin (zeta [ζ] ve α) sentezi 16. kromozomun kısa kolunda, β benzeri zincirlerin (epsilon [ϵ], gama [γ], delta [δ] ve beta) sentezi ise 11. kromozomun kısa kolunda bulunan gen tarafından kontrol edilir. Embriyonik dönemde $\zeta_2\epsilon_2$, fetal hayatta ise $\alpha_2\gamma_2$ (fetal hemoglobin) hakimdir. Doğumdan sonra fetal hemoglobin giderek azalırken erişkin tip olan $\alpha_2\beta_2$ (hemoglobin A₁) ve $\alpha_2\delta_2$ (hemoglobin A₂) sentezlenir (33). Normal erişkinde hemoglobinin %96'sını HbA₁, % 2,5–3,5'ünü HbA₂ ve % 1'inden azını HbF oluşturmaktadır (1, 4).

Talasemi, gen delesyonu veya mutasyonu sonucunda, globin zincir sentezinin yokluğu veya azalması ile karakterizedir. Sonuçta normal hemoglobin sentezi azalır. Eşleşmemiş, normal yapımı devam eden globin zincirlerinin çökmesi, eritrositlerin membran özelliklerini değiştirir ve intramedüller alanda erken yıkılmalarına neden olur. Sonuçta inefektif eritropoez meydana gelir ve derin anemi gelişir (34).

2.4. Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

Talasemiler hatalı üretilen globin zincirine göre sınıflandırılır. En sık görülen ve en önemli olanlar α ve β talasemilerdir. Daha az görülenler ise $\delta\beta$ talasemi ve $\gamma\delta\beta$ talasemilerdir. Beta talasemilerde artan α globin zincirlerinin, alfa talasemilerde artan β globin zincirlerine göre daha az soluble olmaları nedeniyle, β talasemilerdeki eritrosit membran hasarlanması daha fazla olmakta, bu da hastalıkların şiddeti açısından klinik farklılıklara neden olmaktadır (1, 4).

2.4.1. α Talasemiler

Normalde her ebeveynden gelen iki tane olmak üzere toplam 4 α globin geni bulunmaktadır. α talaseminin fenotipik bulguları mevcut α genlerinin sayısı ile ilişkili olup, 4 gruba ayrılır:

- a) Sessiz taşıyıcı (α talasemi-2): Tek gen delesyonu olan bu kişilerde tüm hematolojik değerler normaldir.

- b) α talasemi taşıyıcılığı (α talasemi-1): 2 α globin geninin delesyonu sonucu oluşan, hafif mikrositik anemi ile karakterize formdur. Transfüzyon gereksinimleri yoktur.
- c) Hemoglobin H Hastalığı: En önemli klinik formudur. 3 α globin geninde delesyon sonucu oluşur. Orta şiddette hemolitik anemi ile seyreder. Hastalarda splenomegali ve kolelitiyazis görülebilir. Enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda artmış hemoliz nedeniyle kan transfüzyonu gerekebilir.
- d) Homozigot α talasemiler (Hemoglobin Barts, Hidrops Fetalis): 4 α globin geninde de delesyon olması sonucu gelişir. Genelde intrauterin ya da erken neonatal dönemde ölümlü sonuçlanan ağır bir klinik durumdur (35, 36, 37).

2.4.2. β Talasemiler

B talasemiler β globin zincir sentezinin hiç olmaması ya da yetersiz olmasına göre β^0 ya da β^+ talasemiler olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalığa neden olan 200'den fazla değişik mutasyon tanımlanmıştır (1). Bunların çoğu tek baz değişiklikleridir (38). Bu mutasyonlardan sorumlu 4 mekanizma mevcuttur:

- a) Promotor bölgedeki DNA transkripsiyon mutasyonları
- b) Bağlanma ve bölünme aşamalarında m-RNA modifikasyonuna neden olan mutasyonlar
- c) Translasyon mutasyonları
- d) Stabil olmayan globin sentezine neden olan mutasyonlar (33).

Alfa talasemiler delesyon sonucu oluşurken, beta talasemilerin büyük çoğunluğunda nokta mutasyonları rol oynamaktadır. Bugüne kadar yaklaşık 200 talasemi mutasyonu bildirilmiştir (2, 39). Türk toplumunda yapılan moleküler çalışmaların sonuçlarına göre beta geninde IVSI-110 mutasyonu %37,6 ile en sık rastlanan mutasyondur. Daha sonra ise IVSI-6 (%12,5), IVSII-I (%8,5), FSC8 (%7,2) gelmektedir (40). Beta geninde oluşan bu mutasyonlar ya hiç beta globin yapılamaması, β^0 , ya da yetersiz yapılması, β^+ , ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda alfa zincir yapımında göreceli bir artış olmakta, beta zinciri ile eşleşemeyen alfa

zincirleri de hücre içinde çökmektedirler. Oldukça insoluble olan bu çökeltiler hastalığın tipik özelliği olan hemolizin nedenini oluşturmaktadır. Ayrıca fonksiyonel hemoglobin tetramerlerinin yapımı azaldığı için hemoglobin düzeyi düşerek talasemiler için karakteristik olan hipokromi ve mikrositoz oluşur. Hastalarda inefektif eritropoez ve eritrosit yaşam sürelerinde kısalma vardır. Kronik hemoliz nedeniyle kemik iliğinde belirgin eritroid hiperplazi ve ekstramedüller hematopoez odakları (sıklıkla karaciğer ve dalakta) görülür (1, 2). Bu nedenle hastalarda tipik kemik değişiklikleri ve organomegali dikkati çeker.

β talasemiler 4 klinik şekilde karşımıza çıkabilir; sessiz taşıyıcı, talasemi taşıyıcılığı, talasemi intermedia ve talasemi major (32, 41). β talasemi taşıyıcıları, iki beta geninden birinde beta talasemi geni taşımaktadırlar. Bu olgular genellikle asemptomatiktir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma görülebilir. Bazılarında anemi saptanabilir. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu gibi eritrosit indekslerinde azalma, eritrosit sayısında artış meydana gelir. HbA₂'nin yüksek (>%3,5) olmasıyla tanı konulur.

Talasemi intermedia moleküler ve klinik olarak geniş bir yelpaze içerir. Tip 1 ya da ağır formda hemoglobin düzeyleri 7–10 g/dl arasında değişmektedir. Bu hastalarda splenomegali, kemik değişiklikleri ve gelişme geriliği görülür. Extramedüller hematopoez belirgin olduğu için kan transfüzyonlarına ihtiyaç göstermektedirler. Tip 2 ya da hafif formda ise hemoglobin düzeyleri 8–10 g/dl arasındadır. Büyüme ve gelişme normaldir. Hafif düzeyde splenomegali ve kemik değişiklikleri görülür. Transfüzyon ihtiyacı göstermezler (32, 42).

Cooley anemisi ya da homozigot β talasemi olarak da bilinen TM, yaşamın düzenli kan transfüzyonlarına bağlı olduğu, hemoglobin sentez bozukluklarının en ciddi olanıdır. Azalan fetal hemoglobinin yerine yetersiz β globin sentezinin geçmesi sonucu normal erişkin hemoglobininin yapılamaması ile karakterizedir. Genellikle hayatın ilk yılı içinde anemi gelişir. Bu hastalarda yetersiz β globin zincir sentezinin yanı sıra, normal olan α globin zincir yapımı da göreceli olarak artarak çözünmez kümeler halinde eritrositler içerisinde çökerler. Bu da hücre membranlarını zedeler, esnekliği azaltarak hemolize neden olurlar. Ayrıca eritroblastların da bu inklüzyonlar nedeniyle kemik iliğinde parçalanması sonucu

inefektif eritropoez meydana gelir. Fetal hayatta kan yapım yerleri olan karaciğer ve dalakta kan yapımı devam ederek karaciğer ve dalağın büyümesine neden olur (38). Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma ve hedef hücre görülür. Periferde normoblast sayısı artmıştır. Hemoglobin elektroforezinde HbF % 20–100, HbA₂ % 2–7 ve HbA₁ %0–80 arasındadır. Kemik iliği yaymasında eritroid/myeloid seri oranı 20/1'e eşit ya da daha fazladır (24). Uygun transfüzyon yapılmayan hastalarda derin anemi, büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kan üretiminin olduğu kemiklerde kemik iliği genişlemesine bağlı ilerleyici kemik değişiklikleri meydana gelir. Maksiller kemikte belirginleşme, burun kökünde basıklık ve frontal yassılaşıma talasemik yüz görünümüne neden olurken, uzun kemiklerde incelme ve eklemlerde şekil bozuklukları görülür (1, 2).

2.5. Talasemi Majorde Tedavi

TM'de tam kür sağlanan tek tedavi; kemik iliği transplantasyonudur (39). Transplantasyon yapılamayan hastalarda önerilen tedavi şekli ise transfüzyon tedavisidir. Transfüzyonun amacı, anemiye önleyerek yeterli hemoglobin düzeyi ile inefektif eritropoezi baskılamaktır. İnefektif eritropoez baskılanarak buna bağlı oluşan anemi, ekstramedüller hematopoez, kemik değişiklikleri, artmış gastrointestinal demir emilimi, hepatosplenomegali, büyüme-gelişme geriliği gibi birincil komplikasyonlar önlenmektedir. Transfüzyona başlama kararı, klinik değerlendirme ve hemoglobin düzeyine göre yapılmalıdır. Tanı konduğu zaman hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altında ise hemen transfüzyona başlanmalıdır. Hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin üzerinde ancak anemi bulguları, kalp yetmezliği, büyüme geriliği, splenomegali, kemik iliği genişlemesi saptanması durumunda yine transfüzyona başlanmalıdır. Transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyini 9–10 g/dl, transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyini ise 13–13,5 g/dl tutacak şekilde 3–4 haftada bir transfüzyon önerilmektedir (34). Transfüzyon için taze eritrosit süspansiyonu tercih edilmeli, lökosit filtresi kullanılmalıdır.

Sık kan transfüzyonu ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması nedeniyle, TM'li hastalarda demir birikimi ve buna bağlı parankimal organ hasarı

meydana gelmektedir (43, 44). Şelasyon tedavisi ile demir birikimi azaltılarak yaşam kalitesi ve süresi arttırılabilmektedir. Bu amaçla 1960'lı yıllardan beri DFO kullanılmaktadır. DFO ile düzenli şelasyon tedavisi negatif demir dengesi oluşturmakta, doku demir deposunu azaltmakta, demire bağlı organ zedelenmesini geciktirmektedir. DFO intravenöz infüzyon ya da subkutan yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. 3 yaş altında büyüme geriliğine neden olması nedeniyle önerilmemektedir. DFO 3 yaşından sonra, serum ferritin 1000 ng/ml'ye ulaşıncaya da yaklaşık 15–20 transfüzyondan sonra başlanır. Önerilen uygulama şekli haftada 5–6 gün subkutan infüzyon pompası ile 10–12 saat süreyle 25–40 mg/kg'dır. Erişkinlerde doz 50 mg/kg'a kadar çıkarılabilmektedir. Üç yaşından küçük çocuklarda veya yüksek dozlarda kemik dokusu gelişimini olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmektedir (45, 46). Ayrıca tedaviye bağlı olarak lokal reaksiyonlar, enfeksiyonlar, ototoksisite ve retinal toksisite bulguları görülebilmektedir (47). DFO'nun etkinliğine karşın, parenteral kullanımı nedeniyle hastalarda uyum problemi yaşanmaktadır. Bu amaçla son yıllarda oral şelatörler geliştirilmiştir. Deferipron (Ferriprox) 75–100 mg/kg/gün, 3 dozda önerilmektedir. Kullanım ile ilgili nötropeni, agranülositoz, artropati, bulantı-kusma gibi istenmeyen yan etkiler bildirilmiştir. Oral kullanım için geliştirilen bir diğer ajan, ICL670- Deferasirox (Exjade), günde tek doz kullanılabilmektedir. Şelasyon kapasitesi yüksek, doku ve hücre geçişi iyi bir şelatör olan Deferasirox'un 20–30 mg/kg/gün alınması ile karaciğer ve serum ferritininde DFO ile eş düşüş sağlayabileceği öne sürülmektedir. En sık rastlanan yan etkileri ise, gastrointestinal sistem bulguları, döküntü ve kreatinin yükselmesidir (48).

Hastalığın seyrinde, uygun transfüzyon tedavisine rağmen, ekstramedüller hematopoez nedeniyle splenomegali ve hipersplenizm gelişmektedir. Transfüzyon ihtiyacı, yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacının 1,5 katını veya toplam 250 ml/kg'ı aştığında splenektomi önerilmektedir (15). Splenektomi sonrası eritrosit ömrü uzamakta ve transfüzyon ihtiyacı azalabilmektedir. Ancak uzun dönemde vasküler hastalık ve tromboz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (49). Ayrıca özellikle küçük çocuklarda sepsis riski göz önünde tutulmalıdır. Splenektomiden 4–6 hafta önce pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza aşılı ve sonrasında yaşam boyu penisilin profilaksisi önerilmektedir (15).

2.6. Demir Birikimi ve Komplikasyonları

Düzenli kan transfüzyonu ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması sonucu meydana gelen demir birikimi, TM'nin en önemli komplikasyonudur (50). Parankimal organlarda biriken demir, organlarda zedelenmeye yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olur (43, 44, 51). Organ disfonksiyonu, hemosiderozis derecesi ile ilişkilidir ve prognozu belirleyen temel faktördür (4, 52). Demir birikimi nedeniyle oluşan sekel başlıca; hepatik fibrozis ve siroz, kardiyomyopati, aritmi ve kalp yetmezliği, ciltte hiperpigmentasyon, diabetes mellitus, hipogonadizm, hipoparatiroidizm, hipotiroidizm gibi endokrinopatiler, büyüme geriliği, kemik değişiklikleri, pulmoner disfonksiyon ve nörolojik zedelenmeyi içermektedir (8–14). Düzenli kan transfüzyonu ve yoğun şelasyon tedavisi, demir birikimi ile ilişkili organ yetmezliğini geciktirme ve mortaliteyi azaltmada anlamlı derecede etkili olmasına karşın, komplikasyonlar zaman içinde gelişmektedir. İyi tedavi edilmiş hastalarda bile ölümün en sık nedeni kalp yetmezliğidir (51).

2.7. Talasemi Majorde Endokrin Komplikasyonlar

TM'de etkilenen başlıca endokrin organlar; hipofiz bezi, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal bez, pankreas beta hücreleri, testisler ve overlerdir. Hormon üretim ve sekresyonlarında görevli bu organlarda, artmış demir yüküne bağlı toksisite nedeniyle disfonksiyon gelişir. Bu nedenle erken dönemde şelasyon tedavisi başlanan hastalarda bile endokrin sistem komplikasyonları yaygın görülmektedir. Talasemi hastalarında ortaya çıkan başlıca endokrin bozukluklar; büyümenin yavaşlaması, gecikmiş puberte, diabetes mellitus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm ve yetişkinlerde seksüel disfonksiyonlardır (22, 53).

2.7.1 Büyümede Yavaşlama ve Boy Kısalığı

TM'li hastaların yaklaşık %30-50'sinde çeşitli faktörlere bağlı olarak boy kısalığı görülür. Kronik anemi, hipersplenizm, artmış demir yükü, DFO toksisitesi, hipotiroidizm, gecikmiş puberte, hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalığı yanı sıra, büyüme hormonu eksikliği veya direnci, genetik yatkınlık, beslenme sorunları ve emosyonel stres gibi faktörler de bu hastalıkta büyümeyi olumsuz yönde etkiler (53).

Hastaların yeterli tedavi alamadığı ülkelerde kronik anemi ve beslenme yetersizliği büyümeyi etkileyen başlıca etkenler iken, hastaların düzenli transfüzyon alıp şelasyon tedavisine uyumun kötü olduğu ülkelerde artmış demir yükü büyümede bozulmanın esas nedeni olmaktadır. Bununla birlikte, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavilerini alan hastalarda bile yüksek DFO dozları, kemik dokusunda toksisiteye ve çinko eksikliğine neden olarak büyümede gecikmeye yol açabilmektedir (15, 18, 54).

Yetersiz transfüzyon alan beta TM'li olgularda, doku hipoksisi ve inefektif eritropoez sonucu kemik iliği hiperplazisine bağlı olarak, boy uzamasında duraklama görülebilmektedir (55). Talasemili olgularda sık görülen pubertal gecikme nedeniyle, pubertede beklenen boy uzamasının sağlanamaması sonucu, boy kısalığı ile sıklıkla karşılaşmaktadır (55). Bu nedenle puberte gecikmesi saptanan ve gonadal yetmezliği bulunan olgulara erken dönemde cinsiyet hormon tedavilerinin başlanması boy uzamasına katkıda bulunabilir.

TM'lü olgularda şelatör olarak kullanılan DFO'nun da büyümeye olumsuz katkıda bulunduğu bildirilmektedir. DFO, hem kemik dokusuna direkt toksik etkide bulunarak, hem de demirin yanı sıra mineraller ile de bağlanarak kemik mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca vücuttan çinko atılımını artırarak da boy kısalığına neden olduğu öne sürülmektedir. Talasemili olgularda çinko kaybının yanı sıra, artmış katabolizma ve diyetle yetersiz alımı sonucu gelişen kronik çinko eksikliği sıklıkla büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Çinko karaciğerde insülin like growth faktör-1 (IGF-1) yapımı için de gereklidir.

Talasemili olgularda kronik demir yüküne bağlı hipofizer büyüme hormonu-IGF-1 aksında bozulma boy kısalığının temel nedenini oluşturmaktadır. IGF-1'in

karaciğerden sentezinde demir yüküne bağlı yetersizlik sonucu, büyüme hormonu uyarı testlerine cevap da yetersiz olmaktadır (23, 53, 55). Uyarı testleri ile büyüme hormon eksikliği gösterilmiş talasemili olgularda, son yıllarda uygulanan büyüme hormon tedavilerinin başarı sağladığı gösterilmiştir. Geffner and Karlson (56) yaptıkları çalışmada büyüme hormonu tedavisi ile IGF-1 düzeyinde ve final boyda artış olduğunu ve boy SDS değerlerinin pozitifleştiğini bildirmişlerdir.

TM nedeni ile izlenen olgularda tüm bu faktörler göz önüne alınarak, düzenli izlem ve zamanında gerekli uyarı testlerinin yapılarak tedavinin başlanması, büyümenin olumsuz etkilerini ortadan kaldıracaktır.

2.7.2 Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

Gecikmiş puberte ve hipogonadizm, farklı ülkelerde yapılan tüm çalışmalarda, en yaygın demir-ilişkili endokrin komplikasyon olarak göze çarpmaktadır. Gecikmiş puberte; kızlarda 13 yaşında seksüel gelişimin, erkeklerde 14 yaşında testiküler boyutlarda artışın olmaması, pubertal duraksama ise; pubertal belirtilerin başlamasına rağmen, 12 ay süre ile pubertede ilerleme olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (57). 16 yaşında hiçbir pubertal belirtinin olmaması halinde ise hipogonadizmden bahsedilir. Bu durum hastalarda sıklıkla psikolojik strese yol açmaktadır (48, 53).

TM'li olgularda kronik demir yüküne bağlı hem primer, hem de sekonder hipogonadizm birlikte rol almaktadır. Kronik demir yükünün yarattığı gonad hasarı ve hipofiz-hipotalamus-gonad aksının etkilenmesi, puberte gecikmesi ve hipogonadizme yol açmaktadır. Uygun şelatörler ile gonad ve hipofiz hasarının geri çevirilebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46). Talasemili olgularda puberte gecikmesinin diğer nedenleri de; kronik anemiye bağlı doku hasarı ve kemik yaşı geriliğidir. Bu nedenle olguların pubertal gelişimlerinin yakın takibi, uygun transfüzyon, yeterli şelasyon ve gerekli durumlarda gonadotropin releasing hormon (GNRH) uyarı testlerinin yapılarak, erken dönemde hormon tedavilerinin başlanması gereklidir. Yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavileri ile talasemili olguların pubertal gelişimlerini tamamlayabildikleri gösterilmiştir (18,

20, 53). Böylece hem pubertal gelişim sağlanacak, hem de gonadal yetmezliğe bağlı boy kısalığı ve osteoporoz gibi komplikasyonlar da engellenmiş olacaktır.

2.7.3 Hipotiroidizm

Beta TM'li olgularda tiroid bezde fonksiyon bozukluğu, uzun dönemde hemakromatozise bağlı sık görülen bir komplikasyondur. Olgularda hipotiroidizm %5–35 arasında bildirilmektedir. Kompanse hipotiroidi, talasemili olgularda en sık bildirilen tiroid fonksiyon bozukluğudur (58). Primer ya da sekonder hipotiroidi, talasemili olgularda kronik demir yükünün bir sonucudur. Tiroid fonksiyon bozukluğu bu nedenle genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Subklinik hipotiroidiyi saptamada tiroid hormon releasing hormon (TRH) uyarı testleri yardımcıdır. Talasemili olguların tiroid fonksiyonlarının belirli aralıklarla izlenmesi ve erken dönemde TRH uyarı testlerinin planlanması ile hipotiroidinin erken fark edilip hormon replasman tedavisinin başlanması önemlidir. Böylece hipotiroidiye bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu ve boy kısalığı gibi komplikasyon riski de azaltılmış olur.

2.7.4 Hipoparatiroidizm

TM'li olgularda hipoparatiroidizm, tranfüzyonlara bağlı, paratiroid bezlerde kronik demir birikiminin bir sonucudur (59). Artmış demir yüküne bağlı paratiroid bezde serbest radikallerin artması, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına yol açarak, paratiroid bezde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Hipoparatiroidi tanısı; serum kalsiyumu düşük, fosfor yüksek ve parathormon düzeyinin düşük olması durumunda konulur. Talasemili olgularda hipoparatiroidi, diğer endokrin komplikasyonlara göre, daha az sıklıkta ve geç dönemde karşılaşılan bir problemdir (60). Genellikle 2. dekatta ortaya çıkar. Hipoparatiroidi sonucu kemik metabolizma bozukluğu, hipokalsemiye bağlı ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, tetani ve konvülzyonların yanı sıra, myositlerde hipertrofiye bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu da görülebilmektedir. Ayrıca talasemili olgularda sık görülen glukoz metabolizma bozukluğunda da, hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi sorumlu tutulmaktadır (60).

Bu nedenle talasemi tanısı ile takip edilen olguların izlenmesi ve hipoparatiroidi saptanması durumunda, kalsiyum ve vitamin D tedavilerinin erken dönemde başlanması gereklidir (20, 53, 57).

2.7.5 Diabetes mellitus

Glukoz intoleransı ve takiben gelişen diabetes mellitus, TM'li hastalarda kronik demir yükü, kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar ve genetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, yaygın görülen komplikasyonlardır. Diabetes mellitus; hiperglisemi varlığı (açlık kan şekeri >126 mg/dl veya randomize kan şekeri >200 mg/dl) olarak tanımlanırken, glikoz intoleransı; glikoz alımı sonrası pankreatik beta hücrelerinden uygun miktarda insülin sekresyonunun olmaması durumudur. TM'li hastaların yaklaşık yarısında glikoz intoleransı mevcut iken, %10-20'sinde diabetes mellitus gelişir. Kronik demir yüküne bağlı pankreatik beta hücre hasarı, talasemide görülen glukoz intoleransı ve diabetin esas nedenini oluşturmaktadır (61). İnsülin sekresyonu için kronik uyarımın insülin direncine yol açtığı bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, diabet tanısı almış talasemili olguların %31'inin diyabetik ketoasidoz tablosu ile geldiği bildirilmektedir (61). Ailede diabet öyküsünün bulunması, diabet gelişimi için artmış risk taşımaktadır. Pankreas beta hücrelerinin artmış demir yükü ile hasarlanması sonucu vücudun glikoz kullanımını azalır ve kan glikoz düzeyi artar.

Diabetin hafif formu olarak nitelenen glikoz intoleransı olan hastalar klinik belirti göstermezler ve sadece laboratuvar testleri ile tanınırlar. Araştırmalar göstermiştir ki, talasemi hastaları diabet gelişiminden önce glikoz intoleransı basamağından geçmektedirler. Bu dönemde insülin üretiminde, hormonun bozulmuş etkisine yanıt olarak, artış görülmektedir. Bu durumda insülin direncinden söz edilir. İnsülin direnci klinikte HOMA-IR formülü ile basitçe hesaplanabilmektedir. İnsülin direnci saptanan olgulara (HOMA-IR>2,5) oral glukoz testleri (OGTT) planlanmalıdır ve bu basamakta hastalar dikkatli monitorize edilmeli, uygun diyet ve gerekli koşullarda kilo kaybı sağlanmalı ve daha yoğun demir şelasyonu uygulanmalıdır (53, 57, 62).

2.7.6 Adrenal Yetmezlik

Talasemili olgularda karşılaşılabilen bir diğer komplikasyon; adrenal yetmezliktir. Adrenal bezde hemakromatozis, genellikle zona glomerülosa tabakasında başlar ve mineralokortikoid üretiminde etkilenmeye yol açabilir. Kronik demir yükü ile, adrenal bezin zona fasikülata tabakasının daha az etkilendiği bildirilmektedir. Adrenal yetmezlik, olguların transfüzyon süresi ve demir birikimine bağlı zaman içinde ortaya çıkar. Adrenal bezde hasara bağlı primer, ya da daha geç dönemde demir yükünün hipofiz ve hipotalamusu etkilemesi ile sekonder olarak ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda talasemili olguların adrenal fonksiyonlarının sıklıkla normal olabildiği, ancak cerrahi strese kortizol yanıtlarının düşük olabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle bazal kortizol düzeyi 3 µ/dl'nin altında olan olgulara adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testlerinin yapılması gereklidir. Subklinik adrenal yetmezlik olgularının özellikle cerrahi stres durumunda replasman tedavilerinin yapılması önemlidir (17, 53).

2.7.7 Osteopeni ve Osteoporoz

Talasemili hastalarda kemiklerde osteoporoz ve kırıklar yaygın görülen bir problemdir. Anemi, kemik iliğinde aktivite artışı, diyetle düşük kalsiyum alımı, kemiklerde demir düzeyi artışı, yetersiz beslenme, hipoparatiroidizm, gecikmiş puberte veya hipogonadizm gibi endokrin problemler, genetik faktörler ve şelatör toksisitesi osteoporoz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu hastalarda fiziksel aktivitede azalma, ekstremitelerde deformateler ve ciddi kemik kırıkları önemli sorunlardandır (53, 54, 57, 63).

Kemik metabolizmasında, IGF-1 ve büyüme hormonu, kondrositlerde proliferasyon ve longitudinal kemik büyümesini sağlar. Kemik mineralizasyonunda parathormon ve 1,25 dihidroksi vitamin D birlikte rol alırken, tiroid hormonları, glukokortikoidler, östrojen ve androjenler de dengenin korunmasına katkıda bulunurlar. Kemik mineral dansitesinin oluşmasında östrojen ve androjenlerin yeri büyüktür. Osteoblastik aktiviteyi artırarak hem epifiz maturasyonunu, hem de kemik mineralizasyonunu sağlar. Hipogonadizm

durumunda boy kısalığı, osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıkları ile sık karşılaşılır (29).

Hastalarda osteoporoz tanısı, genellikle Dual Energy X-ray Absorbtiometry (DEXA) ile omurga ve kalçada kemik yoğunluğunun ölçülmesi ve gerekli durumlarda diğer laboratuvar yöntemleri ile konulmaktadır. DSÖ bu yöntemle, kemik yoğunluğu skorunun -1 ile -2,5 arasında olduğu durumları “osteopeni”, <-2,5 olduğu durumları “osteoporoz” olarak tanımlamaktadır. Çocuklarda T skorları yerine Z skorları kullanılmaktadır. Çocuklarda Z skorunun -2'nin altına düşmesi kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösterir. Bu nedenle çocuklarda -1 ile -2 arasındaki Z skorları osteopeni, -2'nin altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edilmektedir (54, 63-65).

Osteopeni ve osteoporoz tedavisi için öncelikle yapılması gerekenler; düzenli kan transfüzyonları, iyi şelasyon, endokrinopatilerin tedavisi, düzenli egzersiz, kalsiyum içeriği zengin gıdalar ile beslenme ve sigaradan uzak durma şeklinde koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Osteopeni durumunda kalsiyum ve D vitamini takviyesi, osteoporoz gelişmesi durumunda ise bunlara ilave olarak bifosfonatların kullanılması sağlanmalıdır (53).

2.7.8 Fertilite ve Üreme

Talasemili olgularda fertilite problemleri, kronik demir yüküne bağlı gelişen sorunlardandır. Pubertal yetmezlik, seks steroid yetersizliği, amenore, ovulasyon problemleri, azospermi, impotans ve infertilite de düzenli şelasyon almayan olgularda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. İyi şelasyon ile gonadal hasarın erken dönemde geri dönebildiği bildirilmektedir (46). Normal menstrüel siklusü olan talasemili kadınlar spontan olarak gebe kalabilirler. Bununla birlikte primer veya sekonder amenoresi olanlarda ovulasyon indüksiyonu için hormonal tedavi gereklidir. Gebelik durumunda ise güvenle gebeliği tamamlayabildikleri bildirilse de, şelatörlerin teratojenik etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle hamilelik kararı çiftlerin doktoru ile görüşmeleri sonrasında birlikte verilmelidir. Gebe kalmayı planlayan kadınların klinik ve psikolojik durumlarının da detaylı değerlendirilmesi gereklidir. Azospermisi olan erkek talasemili hastalarda da,

yeterli şelasyon tedavileri ve gonadal hormon replasman tedavisi genellikle başarılı olmaktadır (53).

2.8 TM Olgularında Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Genellikle hayatın ilk yılı içinde tanı konulan TM'li olgularda klasik tedavi yöntemi, düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisidir. Fakat tedaviye uyum sorunları nedeniyle hastalarda aşırı demir yükünün yarattığı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Tedaviye uyum sorunu olan hastaların %60'ında birden fazla komplikasyon bulunmakta ve %50'si ilk komplikasyondan sonraki 10 yıl içinde kaybedilmektedir (45). İyi şelasyon tedavisi alan olgularda demir yükünün daha az olması, yaşam süresini uzatmakta fakat komplikasyonları tamamen önleyememektedir (39, 47). Günümüzde hastalığın tek kesin tedavi yöntemi allojeneik kök hücre naklidir. Talasemili hastalarda ilk transplantasyon 1981 yılında ABD'nin Seattle kentinde Thomas et al. (66) tarafından hiç transfüzyon almamış 14 aylık bir İtalyan erkek hastaya, tam uyumlu kız kardeşinden yapılmıştır. Bu başarılı transplantasyondan sonra hasta halen tüm hematolojik parametreleri normal olarak yaşamına devam etmektedir. İlk nakilden iki hafta sonra İtalya'da Lucarelli ve arkadaşları 14 yaşında ve 150 kez transfüzyon almış hastaya kemik iliği transplantasyonu uygulamışlar fakat greft rejeksiyonu ve talasemiye dönüş ile sonuçlanmıştır. Bu tecrübelerin ışığında bugüne kadar Pesaro'da 1000'den fazla beta talasemi hastasına KİT yapılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (67). Son yıllarda transplantasyon deneyiminin artması, daha etkin transplantasyon rejimlerinin kullanılması, siklosporin kullanımı, sitomegalovirus tedavisindeki gelişmeler, ileri asepsi ve sistemik antibiyotik tedavisinin daha etkin kullanılması gibi etkenler başarı oranını yükseltmiştir. 1981–2005 yılları arasında 123 merkezde toplam 2549 TM'li olguya transplantasyon yapıldığı ve genel yaşam oranının %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (39, 68).

2.8.1 Transplantasyon Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık Rejimleri

Lucarelli et al. (69), geniş serilerinin retrospektif değerlendirilmesinde, transplantasyon öncesi talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır:

- a) Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm'den daha fazla),
- b) Hepatik fibrozis (Transplantasyon öncesi yapılan biyopsilerde),
- c) Demir şelasyonu (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8–12 saatlik subkutan infüzyon uygulayan hastalar düzenli şelasyon almış kabul edilir).

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup hastalar (Class 1) : Olumsuz risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup hastalar (Class 2) : 1–2 olumsuz risk faktörü olanlar,
3. Grup hastalar (Class 3) : Her 3 olumsuz risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli et al. (69) tarafından “Pesaro kriterleri” olarak bildirilen ve kabul gören, transplantasyon öncesi hastaları değerlendirme kriterleri, birçok merkez tarafından günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaları transplantasyona hazırlama aşamasında (conditioning) bu sınıflamanın göz önünde tutulması önerilmektedir.

TM’li hastalarda hazırlama rejiminin iki temel amacı vardır; hastalıklı kemik iliğinin yok edilmesi ve transplante edilen kök hücrelerin yaşaması ve çoğalması için uygun ortamın hazırlanmasıdır. TM’li olgularda aşırı kemik iliği hiperplazisi ve hepatosplenomegali ile birlikte kemik iliği dışında da hematopoez görülmesi, hastalığın yokedilmesini güçleştirir ve talasemiye dönüşe neden olabilir. Bu amaçlara yönelik hazırlama tedavisi olarak birçok merkez Busulfan (BU) ve Siklofosfamid (CY) kombinasyonunu tercih etmektedir. Total vücut ışınlaması (TVI) da aynı amaç ile kullanılabilir. Ancak, çocuklarda büyüme-gelişme üzerine olumsuz etkileri ve ikincil malignensi riski nedeniyle tercih edilmemektedir (47). Kemik iliği için BU letal dozunun lenfoid sisteme minimum toksisite gösterdiği ve çok az bir immün supresyona neden olduğu gösterilmiştir (70). BU, kemik iliğini yok etmekte, ancak tek başına kullanıldığında allogeneik engrafman için yeterli immüsupresyonu

sağlayamamaktadır. CY ise yüksek dozda tek başına kullanıldığında kemik iliği üzerine letal etkisi yoktur fakat çok iyi bir immün supresyon ile allogeneik engrafmana olanak sağlamaktadır (39, 71). Bu nedenle BU ve CY kombinasyonu ile talasemik kemik iliği yok edilebilmekte ve allogeneik engrafman oluşabilmektedir. Pesaro grubu, hazırlama tedavisi olarak, 1. ve 2. Grup hastalarda BU 4 günde toplam 14 mg/kg, CY 4 günde toplam 200 mg/kg kullanmışlardır. 3. Grup hastalarda da başlangıçta aynı dozlar kullanılmış fakat mortalitenin yüksek olması nedeniyle CY dozu 160 mg/kg ve 120 mg/kg dozlarına inilmiştir. Pesaro grubunda transplantasyon sonrası 1. Grup hastalarda genel yaşam oranı %92, hastaliksız yaşam %90, rejeksiyon oranı ise %3 olarak bildirilmiştir. 2. Grup hastalarda genel yaşam %87, hastaliksız yaşam %84, rejeksiyon oranı %4 bulunmuştur. 3. Grup hastalarda genel yaşam %74 ve hastaliksız yaşam oranı %57'ye düşerken, rejeksiyon %28'e yükselmektedir. Erişkin hasta grubunda ise genel yaşam %67, hastaliksız yaşam %63, rejeksiyon %4 iken, rejeksiyon dışı mortalite oranı %35 olarak bildirilmiştir (39). Mortalite oranının yüksek olduğu bu hastalar için Pesaro grubunun yeni geliştirdiği protokol (Protokol 26) ile alınan ilk sonuçlar çok daha başarılı görünmektedir (39, 72). Bu protokolda aşırı genişlemiş olan kemik iliğinin sık eritrosit transfüzyonu ve uzun süreli hidroksiüre ve azotioprine tedavisi ile baskılanması amaçlanmıştır. Ayrıca bu süre içinde santral bir kateter yardımı ile 24 saatlik i.v şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu protokol ile rejeksiyon dışı mortalitede belirgin düşüş sağlanmıştır (47). Pesaro dışında diğer merkezlerin sonuçlarına da bakılacak olursa; uzun süreli yaşam oranının genel olarak yaklaşık %90 olduğu, bunların %75-80'inde tam kür sağlandığı görülmektedir (73, 74). Hazırlama tedavisindeki BU dozu konusunda farklı görüşler de vardır. Daha yüksek doz ile rejeksiyon riskinin daha düşük olduğu düşünülerek 16 mg/kg veya 480 mg/m² uygulanan protokoller yayınlanmıştır (75-77). Son zamanlarda BU+CY kombinasyonuna thiotepa (TT) eklenmesiyle daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (39, 78). Bazı merkezler özellikle çok transfüzyon almış olgularda rejeksiyon riskini azaltmak amacıyla antilenfositik globulin veya antitimosit globulin hazırlama protokollerine eklenmektedir. Greft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için genellikle siklosporin A (CsA) ve kısa süreli methotreksat (MTX)

kullanılmaktadır. CsA 3 mg/kg i.v başlanmakta ve serum düzeyi 150–200 ng/dl olacak şekilde devam edilmektedir. MTX ise +1. günde 15 mg/kg, +3, +6. günlerde ise 10 mg/kg verilmektedir (79).

Son yıllarda transplantasyonda kök hücre kaynağı olarak periferik kan kök hücrelerinin (PKH) kullanımına ilgi artmaktadır (76, 80-82). PKH toplanması işleminin ayaktan yapılabilmesi ve donörün hastanede kalma sorununun olmaması önemli bir avantajdır. Ayrıca nötrofil ve trombosit yükselmesinin KİT'e oranla daha erken olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Hastanın hastanede kalış süresinin de daha az olması nedeniyle PKH transplantasyonunun (PKHT), KİT'e oranla daha ekonomik olduğu kabul edilmektedir. Kordon kanı da hemoglobinopatilerde kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir. Verilecek kök hücre miktarının kısıtlı olması nedeniyle özellikle küçük çocuklarda uygulanması önerilen bu yöntemle Türkiye'de de kardeş kordon kanı ile kısıtlı sayıda hastaya transplantasyon yapılmıştır. Diğer yöntemlerdeki başarılı sonuçlar ve acil endikasyon olmaması nedeniyle talasemili hastaların transplantasyonunda kardeş kordon kanı kullanımı yaygınlaşmamıştır. Ancak allojeneik kordon kanı bankaları akraba dışı transplantasyonlar için ümit verici bir kaynak olarak kabul edilmektedir (83, 84)

Beta TM'li olguların yaklaşık %70'nin tam uyumlu kardeş vericisi yoktur. Son zamanlarda tam uyumlu kardeş donörü olmayan hastalara transplantasyon şansı verilmesi amacıyla haploidentik veya akraba dışı donörlerden transplantasyon uygulamaları gündeme gelmiş ve başarılı sonuçlar yayınlanmıştır (84). Pesaro grubunun tam uyumlu olmayan akraba donörlerden yapılan 29 transplantasyon sonuçlarının analizinde; greft yetmezliği yüksek, talasemisiz yaşam oranı düşük bulunmuştur (85). Ancak aynı grubun son yayınlanan bir çalışmasında haploidentik anneden yapılan transplantasyonlarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

2.8.2 Transplantasyon Sonrası Dönem

Transplantasyon sonrası dönemde infeksiyon ve rejeksiyon dışında en önemli komplikasyon GVHH'dir. Yapılan bir seride akut GVHH sıklığı %13–27

olarak bildirilmiştir (86). Akut GVHH için yaşı 4'ün altında olması, erkek cinsiyet, siklosporin+ metil prednisolon veya MTX+ metil prednisolon profilaksileri, yüksek alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve herpes virus seropozitivitesinin önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür. Şiddetli kronik GVHH'nin ise %2–8 olduğu ve risk faktörleri olarak da önceki akut ataklar, kız cinsiyet, erkek hastalar için alloimmün vericilerin kullanılmış olması ve akut formda belirtilen profilaksi rejimlerinin kullanılması sayılmaktadır (86). Transplantasyon öncesi hazırlama rejimi olarak kullanılan yüksek doz BU ve CY toksik etkileri de bazı hastalarda sorun yaratabilmektedir. Ancak genel olarak BU ve CY kombinasyonunun toksisitesinin düşük olduğu bilinmektedir (39, 87). Transplantasyon sonrası dönemde hastalar demir yükü, kronik hepatit, karaciğer fibrozisi ve endokrin fonksiyon bozuklukları yönünden dikkatle izlenmelidir. Transfüzyon almamasına rağmen transplantasyon sonrası dönemde serum ferritini uzun süre yüksek kalarak komplikasyonlara neden olabilmekte, özellikle karaciğer hastalığında ilerlemeye neden olmaktadır. Angelucci et al. (88), transplant sonrası dönemde demir yükünü azaltmak için şelasyon tedavisine ek olarak düzenli flebotominin yararlı olduğunu göstermişlerdir. İki hafta ara ile 6 ml/kg kan çekilmesi önerilen bu yöntem genellikle transplantasyondan 1–2 yıl sonra başlanmaktadır. Düzenli şelasyon ve flebotomi ile karaciğer demir yoğunluğunun azaltılmasına paralel olarak, karaciğer inflamasyon skorlarında düzelme olduğu, siroz bulgularının gerilediği gösterilmiştir (88, 89). Talasemik hastaların transplantasyon sonrası dönemde yaşamını tehdit eden en önemli sorunlar; kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ve transplant ilişkili komplikasyonlardır. Bu nedenle karaciğer hasarının siroza ilerlemesinin önlenmesi ilk hedeflerden biri olmalıdır. Benzer şekilde demir yükünün azaltılması ile sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu olan kardiyak tutulumlu olgularda da düzelme gözlemlendiği bildirilmektedir (90). Beta TM'li hastalarda hazırlama rejiminde kullanılan BU, demir yükü ile birlikte, nöroendokrin disfonksiyona yol açarak büyüme-gelişme ve gonadal fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunabilir. Ayrıca aşırı demirin hipofiz-gonadal yolda toksik etki oluşturabileceği bilinmektedir (91).

Verici kök hücrelerinin kalıcı tam kimerizmi (TK) için tüm konakçı hücrelerinin tamamen yok edilmesi gerektiği düşünülebilir. Ancak beta talasemili hastalarda transplantasyon sonrası mikst kimerizm (MK) oldukça sık rastlanan bir durumdur. MK geçici veya kalıcı olabilir. Geçici MK greft rejeksiyonu veya TK ile sonuçlanır. Verici ve alıcı hücrelerinin 2 yıldan daha uzun sürede bir arada olması olarak tanımlanan kalıcı MK ise, hastaya eritrosit transfüzyon gereksinimi olmaksızın iyi yaşam kalitesi sağlayacak yeterli hemoglobün (Hb) düzeyi oluşturabilmektedir. Genellikle %20 oranında verici hücrelerinin talasemili olgularda yeterli olduğu bildirilmektedir (74, 92). Kalıcı MK'in en sık transplantasyon öncesi hazırlama rejiminde immünosupresif amaçla verilen CY'in düşük doz kullanıldığı olgularda görüldüğü bildirilmektedir (39, 93). Yüksek oranda konakçı hücrelerinin varlığında donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile rejeksiyon riskinin azalabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (94, 95). Kalıcı MK ile elde edilen başarılı klinik sonuçlar düşük doz hazırlama tedavisi ile transplantasyon ilişkili toksisitenin azaltılabileceğini akla getirmiştir (96, 97). Literatürde bildirilen en geç talasemiye dönüş +548. gündedir (74). Nadiren de talasemiye dönüş olmaksızın rejeksiyon görülebilmektedir. İkinci transplantasyon uygulanmaz ise bu olgular kemik iliği aplazisi sonucu kaybedilir (39, 47). Aplazi erken dönemde gelişmiş ise yoğun hazırlama rejimi kullanılarak erken dönemde ikinci transplantasyon uygulaması toksisite yönünden yüksek risk taşır. Geç greft rejeksiyonu sonucu aplazi gelişen olgularda ise yoğun hazırlama rejimi ile ikinci transplantasyon uygulanabilir. Greft rejeksiyonu sonucu talasemiye dönüş olan olgularda ise ikinci transplantasyon için aciliyet söz konusu değildir. Bu olgularda ilk ve ikinci transplantasyonlar arasında en az bir yıllık süre olması önerilmektedir (47).

HKHT sonrası uzun süreli izlemde malignensi görülme riski talasemili olgularda yaklaşık olarak %1 bulunmuştur (98). Günümüzde KİT'in TM'li hastaların tedavisindeki yararı tartışmasız kabul edilmektedir (85). Ancak az da olsa mortalite olasılığı ve uzun süreli izlemde, sekonder malignensi görülebileceğinin ileri sürülmesi nedeniyle bazı yazarlar iyi bir transfüzyon ve şelasyon programı ile hastaların izlenmesinin mümkün olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmişlerdir. Bu sorunun cevabını tanı konulduğunda aile ile hekimin

görüşerek hasta bazında vermesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Ancak bugün için eğer hastanın tam uyumlu akraba donörü var ise, erken dönemde fazla transfüzyon almadan ve henüz komplikasyonlar çıkmadan, HKHT uygulamasının seçilecek tedavi yöntemi olduğu kabul edilmektedir. Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik KİT Alt Komitesi de “Çocukluk Çağı Hastalıklarında Ulusal Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları” raporunda, doku tipi uygun kardeşi olan tüm beta talasemili hastalara, demir yüküne bağlı doku hasarı ve hepatit komplikasyonları gelişmeden önce, erken dönemde allojeneik HKHT’yi rutin olarak kuvvetle önermiştir (39, 73).



3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1.Bireyler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde, homozigot beta TM tanısı ile, Ocak 1998-Ocak 2007 yılları arasında kemik iliği nakli yapılmış ve transplantasyon sonrası en az iki yıl izlenmiş, yaş dağılımı 3,3 yıl-24 yıl arasında değişen 41 olgu (15 erkek, 26 kız) değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak; TM tanısı ile izlenen, benzer yaş grubundan, benzer transfüzyon ve şelasyon öyküsü olan 32 olgu (13 erkek, 19 kız) seçildi.

Olguların pubertal durumlarının değerlendirilmesi için Tanner evrelendirmesi kullanıldı (99). KİT grubunun tanı yaşı, güncel yaşı, izlem süresi, her iki grup için; pubertal evreleri, antropometrik değerleri (ağırlık, boy, kilo, KİT öncesi ve sonrası boy SDS ve ağırlık SDS değerleri, hedef boy ve öngörülen boy değerleri), splenektomi durumları, varsa ek patolojik muayene bulguları kaydedildi. Transplantasyon vericileri “normal” ya da “taşıyıcı”, “anne-baba” veya “kardeş” olarak ayrı ayrı sınıflandırıldı. Transplant öncesi karaciğer biyopsi skorları, şelasyon ve hepatomegali gibi risk faktörleri Pesaro kriterlerine göre gruplandırıldı (69). KİT grubunun transplantasyon sonrası 1. yıl kimerizm değerleri kaydedildi. KİT ve kontrol gruplarındaki hastaların şelasyon durumları, ferritin değerlerine bakılarak sınıflandırıldı; ferritin değeri <2500 ng/ml olanlar “orta-iyi şelasyon”, ≥ 2500 ng/ml olanlar “kötü şelasyon” almış kabul edildi.

Boy SDS=[olgunun boyu (cm)-ideal boy (cm)/SD], ağırlık SDS=[olgunun kilosu (kg)-ideal kilo (kg)/SD], hedef boy kızlar için =[(anne boyu + baba boyu-13)/2], erkekler için hedef boy=[(anne boyu+ baba boyu +13)/2] (Knorr formülü), öngörülen boy ise Bayley Pinneu formülüne göre hesaplandı.

3.2.Laboratuvar İşlemleri

Diurnal ritm göz önüne alınarak olguların kan örnekleri sabah aç karna 08.00–09.00 arasında alındı.

KİT grubu ve kontrol grubunun kemik metabolizma parametreleri [serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), intakt parathormon (iPTH)], tiroid stimulan hormon (TSH), lüteinizan hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH), kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kızlarda estradiol ve erkeklerde testesteron değerleri, açlık kan şekeri ve insülin değerleri, IGF-1, insülin like growth faktör binding protein (İGF-BP3), ferritin ve hemoglobin düzeyleri, olgular tekrar poliklinik kontrolüne çağrılarak çalışıldı. Transplantasyon öncesi ferritin değerleri transplantasyona giriş formlarından elde edildi. Kontrol grubunda transfüzyonun laboratuvar değerlerini etkilememesi için, kan örnekleri transfüzyon öncesi alındı. IGF-1 ve IGF-BP3 verileri her olgu için kendi yaş grubuna göre belirlenen alt ve üst sınırlar dikkate alınarak değerlendirildi. Olguların kan örnekleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Rutin Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum ALP düzeyi; standardize kolorimetrik yöntem, inorganik fosfor düzeyi; ammonium phosphomolybdate kolorimetrik yöntemi, TSH, LH, FSH, ACTH, kortizol, testesteron, estradiol, iPTH, IGF-1, IGF-BP3, insülin, glukoz değerleri; electrochemiluminescence immunassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Modular Analytics E170 İmmunassay sisteminde çalışıldı.

KİT grubu ve kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğu (BMD, g/cm²), Z skor değerleri; DEXA (Norland XR-36) ile vertebral (L₂₋₄) ve femur boynu (FB) ölçümleri yapılarak belirlendi. Z skoru -1 ile -2,0 arasında ise “osteopeni”, -2,0 ve altındaki değerler “osteoporoz” olarak nitelendirildi. Olguların kemik yaşları, araştırmacı tarafından, Pyle atlasına göre belirlendi ve Radyoloji raporlarındaki Tanner Whitehouse Atlası'na göre alınan TW2 değerleri ile uyumlu olduğu görüldü. Olgularda insülin direncinin göstergesi olarak HOMA-IR değeri = [(açlık kan şekeri*insülin*0.055)/22,5] formülü ile hesaplandı. HOMA-IR > 2,5 ise “insülin direnci (+)” kabul edildi. Boy SDS değeri -2 SD ve altında olması durumunda “boy kısalığı” olarak sınıflandırıldı. Öngörülen boy, hedef boya göre 5 cm ve daha fazla geride ise “Hedef boy-öngörülen boy uyumsuzluğu” olarak tanımlandı (100).

“Puberte tarda”; kızların 13, erkeklerin 14 yaşında olmasına rağmen sekonder seks karakterlerinin belirmemesi olarak sınıflandırıldı (100). Tanner Evrelemesi'ne göre P5 olmasına rağmen, kızlar için estradiol düzeyi 5-10 pg/ml'

nin altında, erkekler için total testesteron düzeyi 10-20 ng/dl' nin altında olan olgular, gonadal yetmezlik açısından değerlendirilmek üzere, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü'ne konsülte edildi.

Bazal kortizol düzeyi 3 µg/dl'nin altındaki değerler adrenal yetmezliği düşündürdü ve bu olgulara ACTH uyarı testi yapılması planlandı (100). Serum TSH düzeyi 4,2 µu/ml ve üzeri bulunan olguların serbest T3 ve T4 değerleri, tiroid ultrasonu ve tiroid uyarıcı hormon (TRH) uyarı testi sonuçlarına göre hipotiroidi açısından değerlendirildi. "Hipoparatiroidi" ise, serum iPTH düzeyi 15 pg/ml'nin altında, serum kalsiyumu 8,6 mg/dl'nin altında ve fosfor düzeyi 4,5 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17,0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama \pm SD ya da median-range olarak verildi. Parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda "student t testi", parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise "Mann Whitney-U testi" kullanıldı. KİT grubu verileri kendi içerisinde "İki eş arası fark testi" ya da "Wilcoxon testi" ile değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında "Ki-kare testi", değişkenlerin korelasyonları için "Pearson, Spearman" korelasyon analizleri kullanıldı. İki'den fazla olan grupların değerlendirilmesinde ise "One-Way Anova, Kruskal Wallis" analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

KİT grubu'nu oluşturan 41 olgunun (15 erkek, 26 kız) yaş ortalaması; $12,4 \pm 5,4$ yıl, 32 olgu içeren kontrol grubunun (13 erkek, 19 kız) yaş ortalaması ise $14,4 \pm 4,8$ yıl idi ($p=0,56$). KİT grubundaki olguların %53'ü, kontrol grubunun ise %46,8'i prepubertal olup birbirleri ile benzer dağılım gösteriyordu ($p=1,0$). Çizelge 4.1'de tüm olguların cinsiyet ve pubertal durumlarına göre dağılımı görülmektedir.

Çizelge 4.1: KİT grubu ve kontrol grubu olgularının pubertal durumları ve cinsiyete göre dağılımı.

	KİT grubu			Kontrol grubu		
	Erkek (n), (%)	Kız (n), (%)	Toplam (n), (%)	Erkek (n), (%)	Kız (n), (%)	Toplam (n), (%)
Prepubertal	9 (21,9)	13 (31,7)	22 (53,6)	5 (15,6)	10 (31,2)	15 (46,8)
Pubertal	6 (14,7)	13 (31,7)	19 (46,4)	8 (25,1)	9 (28,1)	17 (53,2)
Toplam (n)(%)	15 (36,6)	26 (63,4)	41 (100)	13 (40,7)	19 (59,3)	32 (100)

KİT grubunun hedef boy ve öngörülen boy ortalamaları sırası ile $160,6 \pm 7,0$ cm ve $158,0 \pm 8,3$ cm, kontrol grubunun ise $163,9 \pm 7,7$ cm ve $160,2 \pm 10,2$ cm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=1,0$). KİT grubunda ortalama KİT yaşı $7,5 \pm 4,9$ yıl, ortalama izlem süresi ise 65,07 (24–122) ay idi. Çizelge 4.2'de tüm olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, KİT grubunun transplantasyon verileri özetlenmiştir.

Çizelge 4.2: KİT grubu ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, KİT grubunun transplantasyon verileri.

	KİT	KONTROL
Hasta (n)	41	32
Kız (%)	26 (%63,4)	19 (%59,3)
Erkek (%)	15 (%36,6)	13 (%40,7)
Yaş	12,4 ± 5,4	14,4 ± 4,8
KİT yaşı (yıl)	7,5 ± 4,9	—
KİT sonrası izlem (ay)	65,07 (24–122)	—
Hedef boy (cm)	160,6 ± 7,0	163,9 ± 7,7
Öngörülen boy (cm)	158,0 ± 8,3	160,2 ± 10,2
Ferritin (ng/ml)		2190 (581–9772)
Pretransplant	2744 (149–12084)	—
Posttransplant	896 (42–5142)	—
Pesaro kriterlerine göre sınıflama		
1.Grup	8 (%19,5)	—
2.Grup	22 (%53,7)	—
3.Grup	11 (%26,8)	—
1. yıl kimerizm		
Grup1 (≥%95)	25 (%62,5)	—
Grup2 (%94–50)	10 (%25)	—
Grup3 (<%50)	5 (%12,5)	—
Kronik GVHD (n)	7 (%17,07)	—
Splenektomi	9 (%40,9)	13 (%59,1)

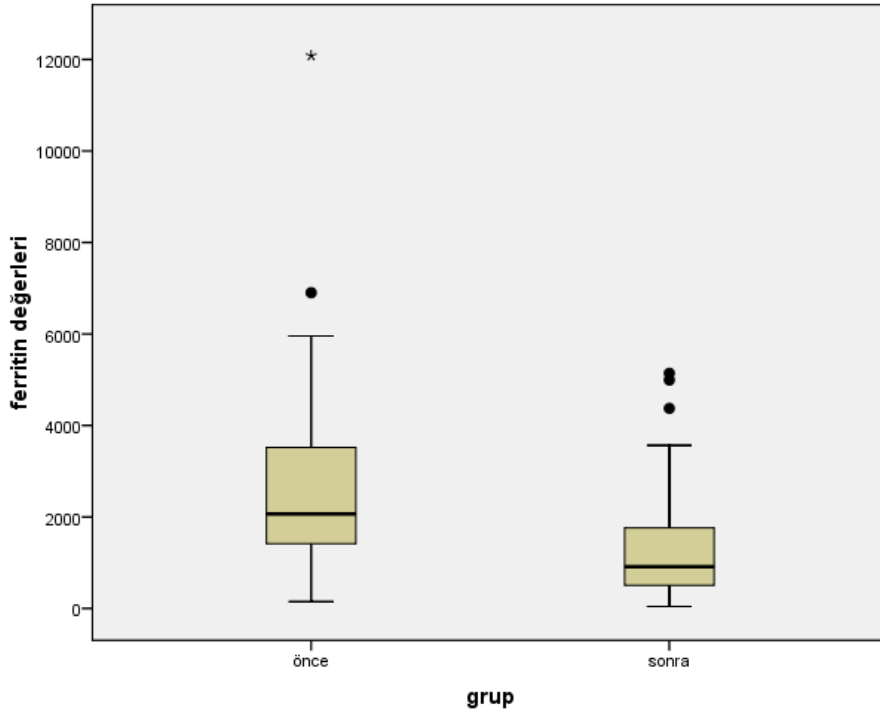
KİT grubunun transplantasyon öncesi ortalama ferritin değerleri 2744 (149–12084) ng/ml, kontrol grubunun ise 2190 (581–9772) ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,537). KİT grubu olguların transplantasyon sonrası ortalama ferritin değeri ise 896 (42–5142) ng/ml bulundu. Transplantasyon sonrası ferritin değerleri kontrol grubuna göre daha düşük değerlerdeydi (p=0,001) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3: KİT ve kontrol grupları ferritin değerlerinin karşılaştırılması.

	KİT	Kontrol	p
Transplantasyon öncesi ferritin (ng/ml)	2744 (149–12084)	2190 (581–9772)	0,537
Transplantasyon sonrası ferritin (ng/ml) [£]	896 (42–5142)		0,001

£ KİT grubunun transplantasyon sonrası ferritin değerleri transplantasyon öncesine göre daha düşüktü (p=0,001).

KİT grubunda transplantasyon sonrası ferritin değerleri transplantasyona giriş ferritin değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p=0,001) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: KİT grubunun transplantasyon öncesi ve sonrası ferritin değerlerinin karşılaştırılması.

KİT grubunda Pesaro kriterlerine göre belirlenen grupların ferritin değerleri 3. Grupta en yüksek, 1.Grupta en düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,023) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4: KİT grubunda Pesaro kriterlerine göre belirlenen grupların ortalama ferritin düzeyleri.

Biyopsi skorları	Ferritin (ng/ml)
1.Grup	1252,88 (\pm 1076,12)
2.Grup	2543,09 (\pm 1595,62)
3.Grup	4233,36 (\pm 2996,46)

Komplikasyonların değerlendirilmesinde, boy kısalığı açısından transplant grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,68$). KİT grubunun transplantasyon öncesi boy SDS skoru ortalama $-1,42 \pm 0,26$, transplantasyon sonrası boy SDS skoru ise $-1,21 \pm 0,23$ olup aralarında istatistiksel yönden farklılık yoktu ($p=0,96$). KİT grubu ile kontrol grubunun ağırlık SDS değerleri de birbirleri ile benzerdi (Çizelge 4.5).

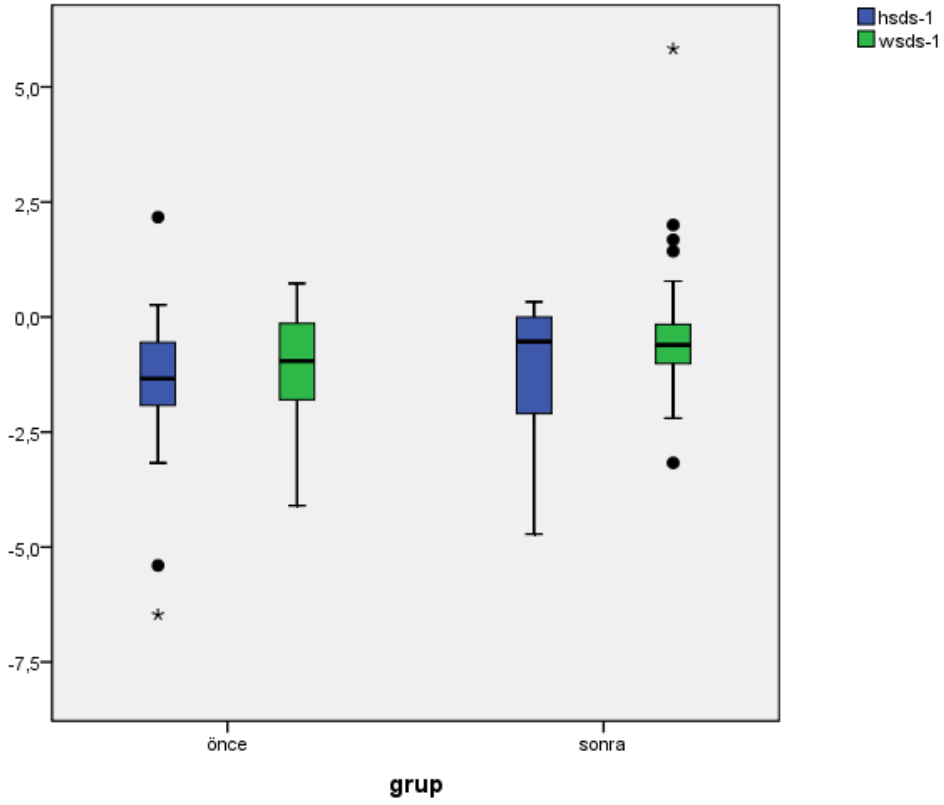
Çizelge 4.5: KİT ve kontrol gruplarının boy ve ağırlık SDS değerlerinin karşılaştırılması.

	KİT grubu	Kontrol grubu	p
Boy SDS [‡]			
KİT öncesi	$-1,42 \pm 0,26$		
KİT sonrası	$-1,21 \pm 0,23$	$-1,33 \pm 0,23$	0,68
Ağırlık SDS ^α			
KİT öncesi	$-0,86 \pm 0,26$		
KİT sonrası	$-0,26 \pm 0,21$	$-0,48 \pm 0,18$	0,50

[‡]Hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası boy SDS'leri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,96$). ^α Ağırlık SDS değerleri KİT sonrası daha düşük bulundu ($p=0,010$).

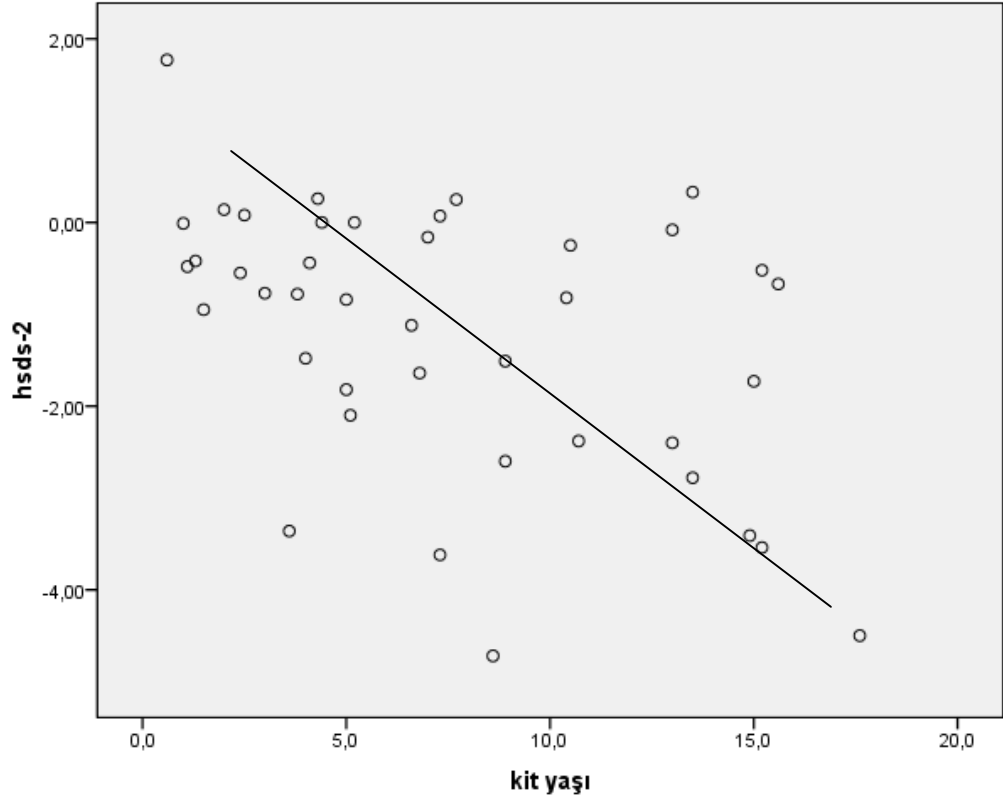
KİT grubunda transplantasyon sonrası ağırlık SDS skorları ise transplantasyon öncesine göre anlamlı düzeyde daha iyi saptandı ($p=0,010$).

Şekil 4.2'de KİT grubunun transplantasyon öncesi ve sonrası boy ve ağırlık SDS değerleri özetlenmiştir.



Şekil 4.2: KİT grubu olgularının transplantasyon öncesi ve sonrası boy ve ağırlık SDS değerlerinin karşılaştırılması (hsds-1= boy SDS, wsds-1= ağırlık SDS).

KİT yaşı 7'den küçük olan 21 olgu (%51,2), 7 ve üzeri olan 20 olgu (%48,8) mevcuttu. KİT yaşı ile boy SDS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon bulundu ($p=0,008$). KİT yaşı arttıkça boy SDS değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: KİT grubu olguların KİT yaşı ile boy SDS değerleri arasındaki korelasyonu ($r = -0,40$).

KİT yaşı 7'nin altında olanların boy SDS skorları, 7 ve üzeri olan gruba göre daha iyi bulundu ($p=0,02$). Ağırlık SDS değerleri ise 7 yaş altı ve üzeri grupta birbirinden farklı bulunmadı ($p=0,566$). Kısa boy oranı KİT yaşı 7 ve üzerinde olan grupta %45 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6: KİT yaşı <7 ve ≥ 7 olan iki grubun boy ve ağırlık SDS değerleri açısından karşılaştırılması.

	KİT yaşı < 7 yıl	KİT yaşı ≥ 7 yıl	p
H-SDS^α	$-0,69 \pm 0,23$	$-1,75 \pm 0,37$	$P=0,02$
W-SDS^β	$-0,34 \pm 0,22$	$-0,18 \pm 0,38$	$P=0,566$

α = boy SDS, β = ağırlık SDS

Olguların büyüme kalitesi açısından önemli bir gösterge olan hedef boy-öngörülen boy uyumsuzluğu, KİT grubu olguların %31,7'sinde, kontrol grubunun %40,6'sında mevcuttu, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,43$). Hedef boy-öngörülen boy uyumsuzluğu olanların % 38,5'inde kısa boy saptandı fakat istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı ($p=0,17$).

KİT grubunun ortalama IGF-1 düzeyi $270,3 \pm 29,56$, kontrol grubunun ise $279,9 \pm 19,98$ idi. Olguların IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi. KİT grubunun %21,9'unda, kontrol grubunun ise %9,4'ünde düşük saptandı, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi ($p=0,15$). Boy kısalığı saptananların (boy SDS < -2 SD) ise %33,3'ünde IGF-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,031$). KİT grubunun ortalama IGF-BP3 değerleri $3338,28 \pm 187,55$, kontrol grubunun ise $3988,78 \pm 128,32$ olup, IGF-BP3 değerleri olguların kendi yaş grubu ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde normal aralıkta bulundu.

KİT grubunda prepubertal olguların boy SDS değerleri ortalaması $-0,86 \pm 0,29$, pubertal olanların ise $-1,66 \pm 0,34$ olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,088$). Cinsiyet açısından da SDS değerleri farklılık göstermiyordu ($p=0,529$). Kontrol grubunda da, prepubertal boy SDS değerleri $-1,65 \pm 0,30$, pubertal boy SDS değerleri $-1,04 \pm 0,34$ olup birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,189$). Cinsiyet açısından da boy SDS değerleri farklı bulunamadı ($p=0,441$).

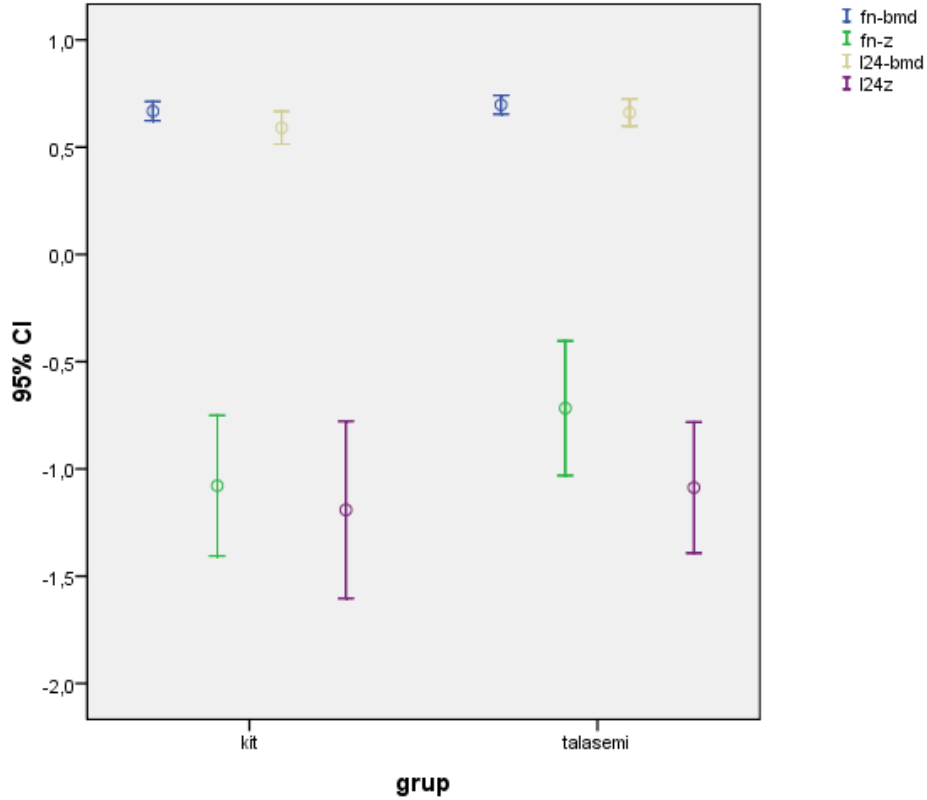
KİT grubunda şelasyonu iyi olmayanlarla (ferritin ≥ 2500 ng/ml), kontrol grubunun kötü şelasyon alan olguları karşılaştırıldığında, heriki grup arasında boy SDS değerleri açısından fark bulunamadı ($p=0,645$). Ağırlık SDS değerleri de benzer şekilde farklı saptanmadı ($p=0,660$). KİT grubunda boy SDS değerleri açısından kötü şelasyon alan grup ile orta-iyi şelasyonu alanlar (ferritin < 2500 ng/ml) arasında da istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,50$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7: KİT ve kontrol gruplarında şelasyon durumlarına göre boy ve ağırlık SDS skorlarının karşılaştırılması.

Şelasyon	Boy SDS		Ağırlık SDS	
	Orta-İyi	Kötü	Orta-İyi	Kötü
KİT	-1,27± 0,31	-1,13± 0,35	-0,37± 0,20	-0,12± 0,42
Kontrol	-1,46± 0,21	-1,12± 0,49	-0,50± 0,24	-0,45± 0,27
p	0,617	0,645	0,193	0,660

KİT grubunun DEXA taramasında, Z skor değerleri ortalaması FB için; $-1,08 \pm 0,16$, L_{2-4} için; $-1,19 \pm 0,20$ bulundu. Kontrol grubunda, FB Z değeri; $-0,72 \pm 0,15$, L_{2-4} Z değeri ise $-1,09 \pm 0,15$ idi. KİT grubu ile kontrol grubu arasında Z skorları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (FB $p=0,160$, L_{2-4} $p=0,820$).

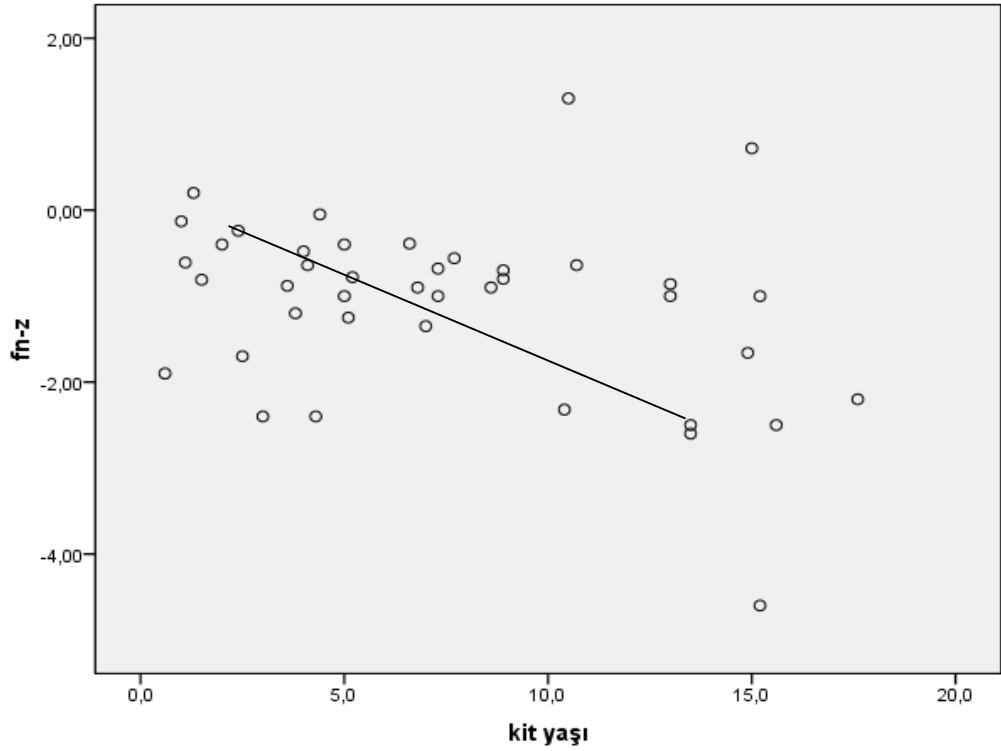
Şekil 4.4’de KİT ve kontrol gruplarının DEXA Z skorları karşılaştırılmıştır.



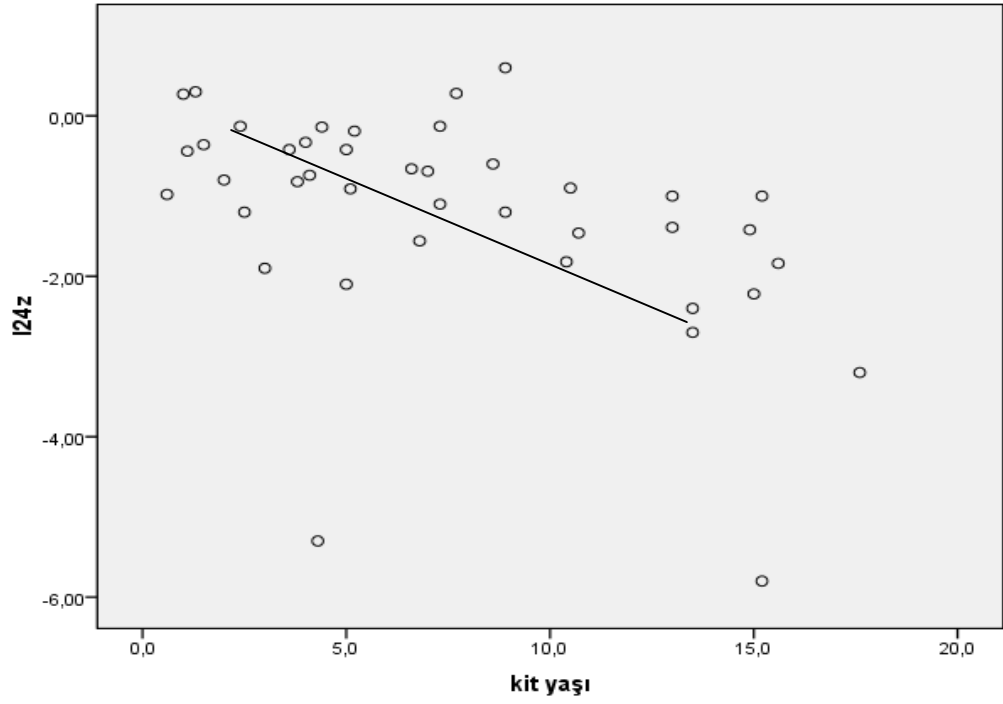
Şekil 4.4: KİT ve kontrol gruplarının DEXA Z skorlarının karşılaştırılması.

KİT grubunda Z skorlarına göre 13 olguda (%59,1) osteopeni, 9 olguda (%40,9) osteoporoz saptanırken, kontrol grubunda ise 12 olguda (%70,6) osteopeni, 5 olguda (%29,4) osteoporoz saptandı. İki grup arasında osteopeni ya da osteoporoz açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,458$). KİT yaşı ile femur boynu ve L_{2-4} Z skorları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($p=0,032$, $p=0,0001$). KİT yaşı arttıkça femur boynu ve L_{2-4} vertebra Z skorları daha düşük değerlerdeydi.

Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da KİT yaşı ile DEXA Z skorlarının korelasyonları verilmiştir.



Şekil 4.5: KİT yaşı ile DEXA femur boynu Z skorları arasındaki korelasyon ($r= -0,34$).



Şekil 4.6: KİT yaşı ile DEXA L₂₋₄ Z skorları arasındaki korelasyon (r= -0,54).

KİT yaşı 7'nin altında olanların FB ve L₂₋₄ Z skorları, 7 yaş ve üzeri gruba göre daha iyi bulundu (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8: KİT yaşı <7 ve ≥7 olan iki grubun DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması.

	KİT yaşı < 7 yıl	KİT yaşı ≥ 7 yıl	p
FB Z	-0,87 ± 0,16	-1,29 ± 0,28	P=0,032
L₂₋₄ Z	-0,90 ± 0,26	-1,50 ± 0,31	P=0,035

FB; femur boynu, L₂₋₄; lumbal vertebra 2-4

KİT grubunda şelasyonu iyi olmayanlar ile orta-iyi şelasyon alan grup karşılaştırıldığında FB ve L₂₋₄ Z skorları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p=0,39) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9: KİT grubunun şelasyon durumuna göre DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması.

	Ferritin ≥ 2500 ng/ml (kötü şelasyon)	Ferritin < 2500 ng/ml (orta-iyi şelasyon)	p
FB Z	-1,02 \pm 0,26	-1,12 \pm 0,21	P=0,80
L₂₋₄ Z	-1,34 \pm 0,32	-1,07 \pm 0,27	P=0,39

FB; femur boynu, L₂₋₄; lumbal vertebra 2-4

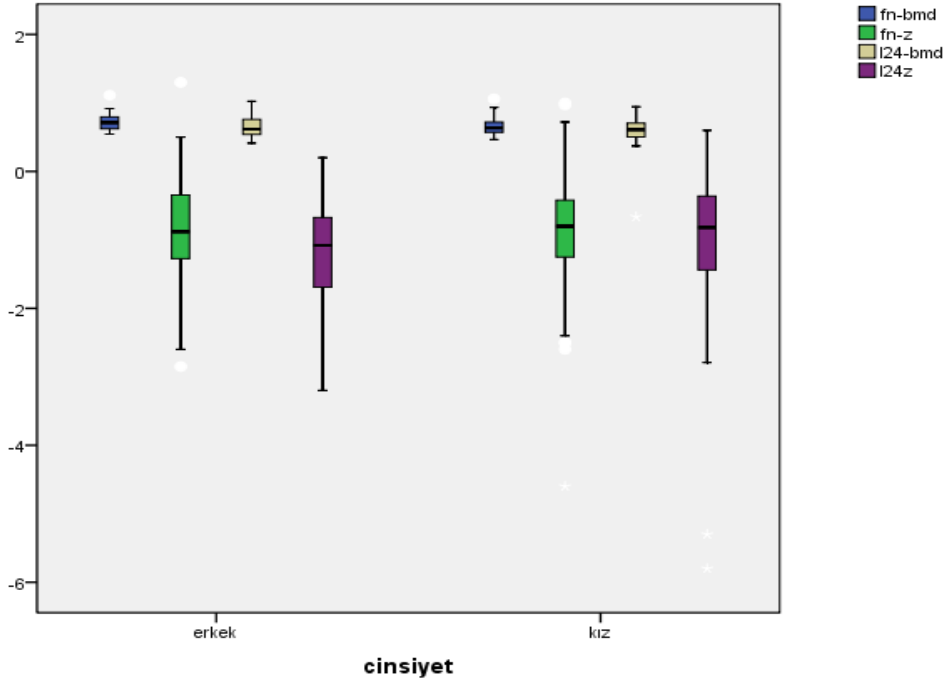
Kontrol grubunda ise, kötü şelasyon alan grupta orta-iyi şelasyon alanlara göre FB ve L2–4 Z skorları istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p=0,002, p=0,001) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10: Kontrol grubunun şelasyon durumuna göre DEXA Z skorları açısından karşılaştırılması.

	Ferritin ≥ 2500 ng/ml (kötü şelasyon)	Ferritin < 2500 ng/ml (orta-iyi şelasyon)	p
FB Z	-1,26 \pm 0,23	-0,34 \pm 0,16	P=0,002
L₂₋₄ Z	-1,65 \pm 0,23	-0,69 \pm 0,14	P=0,001

FB; femur boynu, L₂₋₄; lumbal vertebra 2-4

Cinsiyete göre bakıldığında, erkeklerin 13'ünde (%68,4) osteopeni, 6'sında (%31,6) osteoporoz saptanırken, kızların 12'sinde (%60) osteopeni, 8'inde (%40) osteoporoz saptandı. Erkekler ile kızlar arasında osteopeni ya da osteoporoz açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p=0,584) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: DEXA skorlarının cinsiyete göre dağılımı.

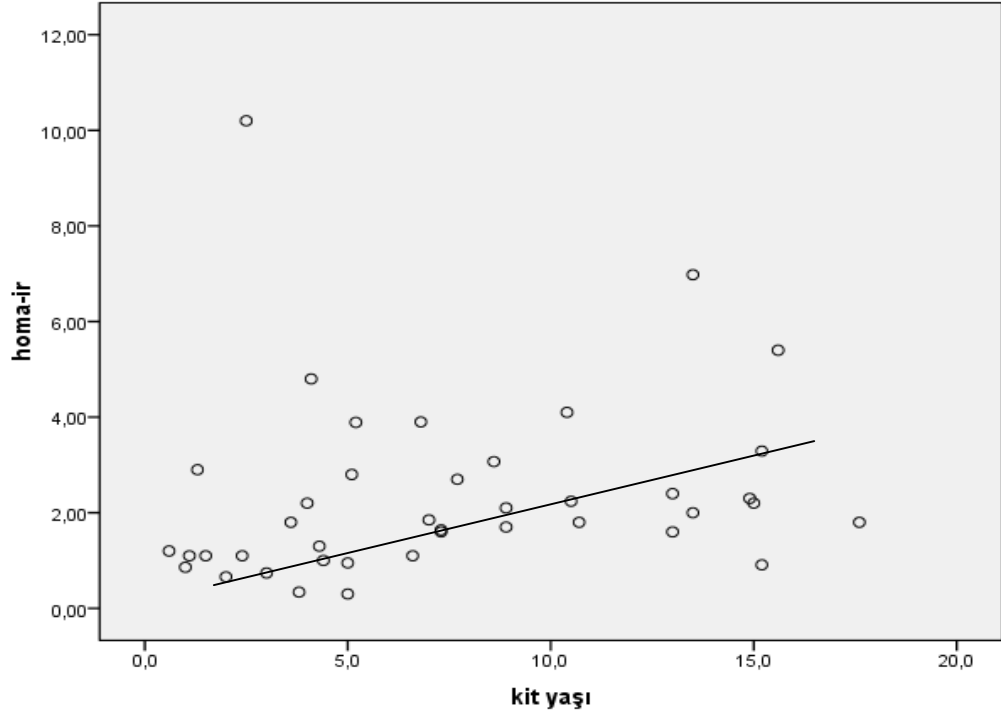
Puberte durumlarına göre yapılan karşılaştırmada ise, pubertal olguların BMD değerleri hem KİT grubunda hem de talasemi grubunda prepubertal olgulara göre daha iyi bulunurken ($p=0,039$, $p=0,001$), Z skorları açısından iki grupta da fark bulunamadı ($p=0,095$, $p=0,496$).

İnsülin direnci ve hipotiroidi açısından bakıldığında, KİT grubunda 12 olguda (%29,3) insülin direnci, 4 olguda (%9,7) hipotiroidi, kontrol grubunda ise 7 olguda (%21,9) insülin direnci, 7 olguda (%21,9) hipotiroidi saptandı. KİT grubu ile kontrol grubu arasında insülin direnci ve hipotiroidi açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,48$, $p=0,19$) (bkz. Çizelge 4.11). İnsülin direnci saptanan olgular oral glukoz tolerans testi için Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. KİT grubunda 4 olguya, kontrol grubunda ise 3 olguya tiroid uyarıcı hormon testi yapılarak LT4 tedavisi başlandı. Kontrol grubunda 2 olguda TSH düzeyleri çok yüksek, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri çok düşük saptandı ve uyarı testi yapılmadan LT4 tedavisi başlandı, diğer 2 olgu ise kompanse hipotiroidi olması nedeniyle pediatrik endokrinoloji bölümünce takibe alındı.

Çizelge 4.11: KİT grubu ve kontrol grubu olguların komplikasyonlar açısından karşılaştırılması.

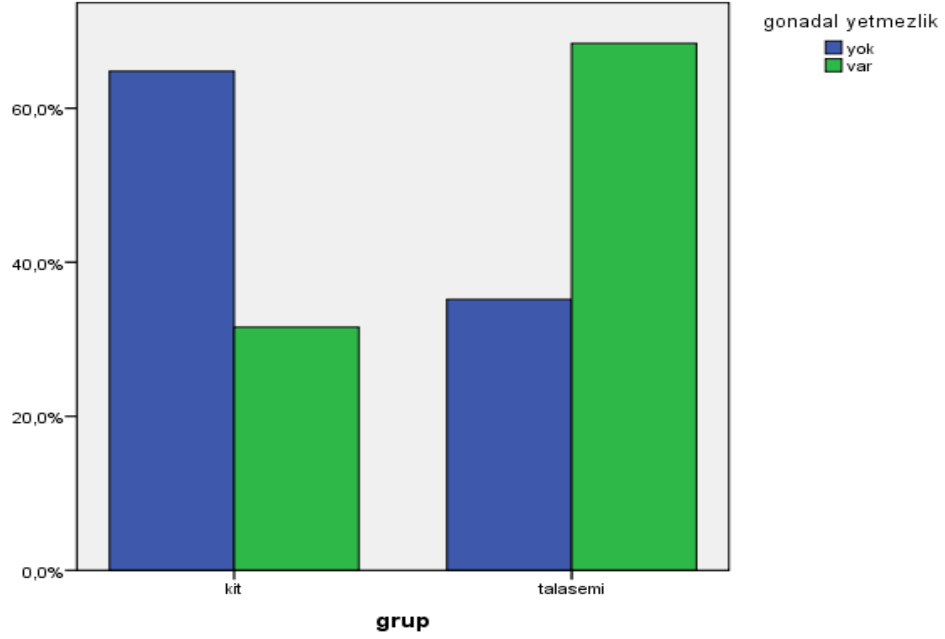
	KİT (n), (%)	KONTROL (n), (%)	p
Boy kısalığı	11 (26,8)	10 (31,3)	0,68
IGF-1 düşüklüğü	9 (21,9)	3 (9,4)	0,15
Hedef-öngörülen boy uyumsuzluğu	13 (31,7)	13 (40,6)	0,43
İnsülin direnci	12 (29,3)	7 (21,9)	0,48
Hipotiroidi	4 (9,8)	7 (21,9)	0,19
Osteoporoz	9 (21,9)	5 (12,2)	0,72
Osteopeni	13 (31,7)	12 (29,3)	1
Adrenal yetmezlik	1 (2,4)	1 (3,1)	1
Gonadal yetmezlik	6 (14,6)	13 (40,6)	0,012
Puberte tarda	3 (7,3)	4 (12,5)	1

KİT grubunda, KİT yaşı ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,01$). KİT yaşı arttıkça insülin direnci görülme olasılığı daha yüksek bulundu (Şekil 4.8). KİT yaşı ile hipotiroidi arasında ise korelasyon bulunamadı ($p=0,53$).



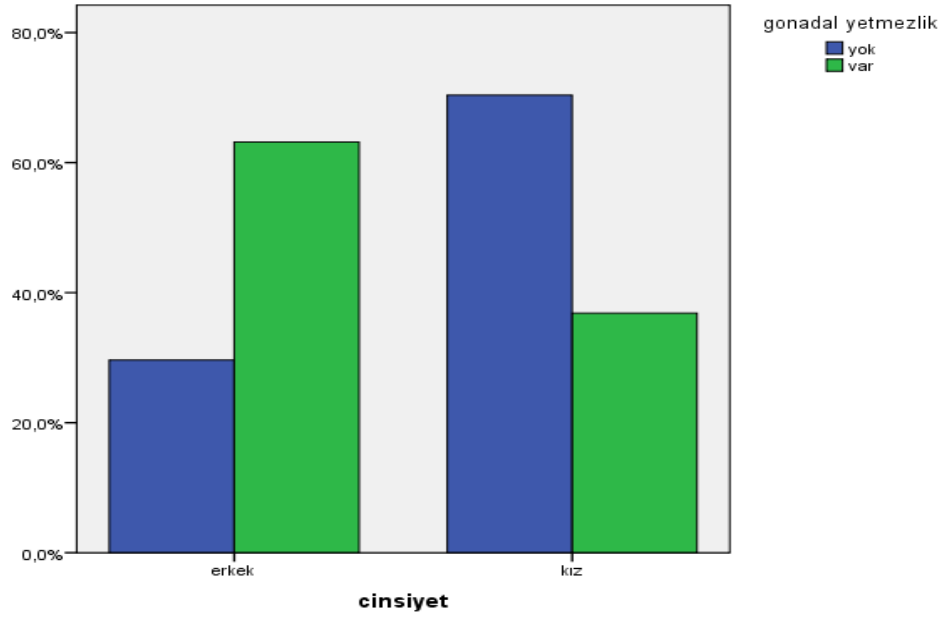
Şekil 4.8: KİT yaşı ile insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon ($r=0,40$).

Estradiol, testesteron, LH ve FSH değerleri KİT grubunun %14,6'sında ve kontrol grubunun %40,6'sında gonadal yetmezlik ile uyumlu bulundu. Kontrol grubunda gonadal yetmezlik istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,012$) (bkz. Çizelge 4.11) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: KİT grubu ve kontrol grubu olgularının gonadal yetmezlik açısından karşılaştırılması.

Gonadal yetmezlik düşünülen olgular LHRH testi yapılmak üzere pediatrik endokrinoloji bölümüne yönlendirildi. KİT grubunun 3'ünde, kontrol grubunun ise 4'ünde puberte tarda saptandı. Gonadal yetmezliği olanların (n=19) 9'unda (%47,4) osteopeni, 6'sında (%31,6) osteoporoz mevcuttu. Gonadal yetmezliği olanlarda osteopeni ya da osteoporoz görülme olasılığı daha yüksek bulundu (p=0,031). Gonadal yetmezliği olanların 12'si (%63,2) erkek, 7'si (%36,8) kız olup, erkeklerde gonadal yetmezlik görülme olasılığı kızlara göre daha yüksek saptandı (p=0,01) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Gonadal yetmezlik riski olan olguların cinsiyete göre dağılımı.

KİT grubunda KİT yaşına göre yapılan değerlendirmede, KİT yaşı 7 ve üzerinde olan olgularda gonadal yetmezlik görülme olasılığı daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Osteoporozu bulunanların %62,5'inde gonadal yetmezlik saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,118$).

Olguların ortalama parathormon düzeyleri 51,06 pg/ml (16,5–441 pg/ml) olup hiçbir olguda hipoparatiroidiye rastlanmadı (bkz. Çizelge 4.11). KİT grubunda 1 olguda, kontrol grubunda yine 1 olguda bazal kortizol düzeyi adrenal yetmezlik ile uyumlu geldi (bkz. Çizelge 4.11). Bu nedenle olgular ACTH uyarı testi ve tedavi amacıyla pediatrik endokrinoloji bölümüne yönlendirildi.

KİT grubunda 9 olgu (%40,9), kontrol grubunda ise 13 olguya (%59,1) splenektomi uygulanmıştı. Splenektomi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında ise hemoglobin düzeyleri bakımından fark bulunamadı ($p=0,491$).

Donör etkilerinin araştırılmasında; 36 olguya kardeş, 5 olguya tam uyumlu anne-babadan kök hücre nakli yapılmış olduğu görüldü. Kardeş donörlerin 10'u normal, 26'sı talasemi taşıyıcısı idi (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12: KİT olgularının donör tipi ve hemoglobin elektroforezleri bakımından dağılımı.

Donör	Normal (n) (%)	Taşıyıcı (n) (%)
Kardeş	10 (24,4)	26 (63,4)
Anne-baba	—	5 (12,2)

Donörü kardeş olanların (n=36) 5'inde (%13,9), donörü anne ya da baba olanların (n=5) 3'ünde (%60) kronik GVHH saptandı (p=0,043). Donörü normal olanların (n=10) 2'sinde (%20), taşıyıcı olanların ise (n=31) 6'sında (%19,4) kronik GVHH geliştiği gözlemlendi. İki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=1,00). Donörü taşıyıcı olan 31 olgunun 5'inde greft yetmezliği gelişirken, normal olan 10 olgunun 1'inde greft yetmezliği görüldü, ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0.660). Donörü kardeş olan 36 olgunun 7'sinde greft yetmezliği gelişirken, donörü anne-baba olan 5 olgunun hiçbirinde greft yetmezliği yoktu (p=0.567) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13: KİT olgularında verici özelliklerine göre kronik GVHH ve greft yetmezliği gelişme oranları.

	Verici özellikleri					
	Anne-baba (n=5)	Kardeş (n=36)	p	Normal (n=10)	Taşıyıcı (n=31)	p
Kronik GVHH	3 (%60)	5 (%13,9)	0,04	2 (%20)	6 (%19,4)	1,0
Greft yetmezliği	0	7 (%19,4)	0,57	1 (%10)	5 (%16,1)	0.6

Donörü taşıyıcı olanların post-transplant hemoglobin değerleri $10,5 \pm 0,33$ g/dl olup donörü normal olanlara göre ($12,7 \pm 0,62$ g/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,003). Normal ve taşıyıcı donörden transplantasyon yapılan olguların post-transplant 1. yıl kimerizm değerleri ortalaması sırasıyla $88,2 \pm 6,25$ ve $83,7 \pm 4,33$ olup, kimerizm değerleri

yönünden donörün normal ya da taşıyıcı olması farklılık göstermiyordu ($p=0,632$). Post-transplant 1. yıl kimerizm değerleri ile ortalama Hb değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı, kimerizm değeri %50'nin altında olan olguların Hb düzeyleri daha düşük bulundu ($p=0,001$, $r=0,534$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14: KİT grubunun 1. yıl kimerizm değerlerine göre ortalama Hb değerleri.

Kimerizm	Hemoglobin (g/dl)
Grup1 ($\geq\%95$)	11,7 ($\pm 0,34$)
Grup2 ($\%94-50$)	10,9 ($\pm 0,71$)
Grup3 ($<\%50$)	8,4 ($\pm 0,63$)

KİT grubunda ortalama hemoglobin düzeyleri ile boy SDS değerleri arasında ilişki gösterilemedi ($p=0,737$). Kronik GVHH ile IGF-1 düşüklüğü arasında korelasyon bulunamadı ($p=0,651$). Benzer şekilde boy SDS değerleri de GVHH gelişenler ile gelişmeyenler arasında farklılık göstermiyordu ($p=0,386$). Ayrıca GVHH ile gonadal yetmezlik ($p=0,279$), hipotiroidi ($p=0,458$) ve adrenal yetmezlik arasında da ilişki gösterilemedi.

5. TARTIŞMA

Talasemili olgularda uygun kan transfüzyonu ve şelasyon tedavileri ile yaşam süreleri uzamakla birlikte, çok sayıda transfüzyonun getirdiği demir yükü ve kullanılan şelatörlerin toksisitesine bağlı olarak, birçok endokrin komplikasyon görülmektedir (22). Günümüzde hastalığın tek kesin tedavisi allojeneik kemik iliği naklidir (39). Ancak transplantasyon yapılmış olgularda da hem primer hastalığa, hem de transplantasyona ikincil komplikasyonlar görülebilmektedir. Hazırlayıcı rejimde kullanılan sitotoksik ajanlar, transplantasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, araya giren enfeksiyonlar, olguların transplantasyon sonrası yaklaşık iki yıl kadar bağışıklık sisteminin baskılanması, beslenme bozuklukları, psikolojik stres gibi faktörler nedeniyle büyüme-gelişme geriliği başta olmak üzere pek çok endokrin fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir (101, 102). Ayrıca bilinmelidir ki dokularda birikmiş demir yükünün, transplantasyon sonrasında ferritin düzeyleri normal düzeylere gelse bile, dokulardan tümüyle uzaklaşabilmesi zaman almaktadır (post-transplant ortalama 12. ayda başlamakta). Bu nedenle transplantasyon sonrası ilk yıl flebotomi ya da şelasyon tedavisini öneren merkezler vardır (19). Tüm bu faktörler göz önüne alınarak transplantasyon yapılmış olguların KİT sonrası endokrinolojik komplikasyonlar açısından düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda, KİT ve kontrol grubu olguları, yaş dağılımı ve ferritin düzeyleri bakımından benzer nitelikte seçilerek, iki değişkenin sonuçları etkilemesi engellenmeye çalışıldı. Daha önce yapılan bir çalışmada, transplantasyon öncesi ve sonrası ferritin değerleri arasında fark gösterilememiştir (103). Bizim çalışmamızda ise, transplantasyon sonrası en az 2 yıl ve daha sonrasında bakılan ferritin değerleri, transplantasyona giriş ferritin değerlerine ve kontrol grubu değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Bkz.Çizelge 4.3). Kemik iliği transplantasyonun, transfüzyonun getirdiği demir yükünün yarattığı organ hasarını azaltmada etkili bir tedavi olduğu bilinmektedir. Fakat sonuçlar göstermektedir ki, transplantasyon tek başına talasemiye bağlı komplikasyonları önlemekte yeterli olmamaktadır. Transplantasyon öncesi transfüzyon ve şelasyon durumu, transplantasyon yaşı gibi faktörler başarıyı etkilemektedir (16, 19, 39, 104).

Çalışmamızda boy kısalığı açısından yapılan değerlendirmede, transplantasyon grubu ile kontrol grubu arasında boy kısalığı açısından fark bulunamadı. Literatüre bakıldığında, KİT yapılmış ve yapılmamış talasemili olguları, endokrin komplikasyonlar açısından ayrı ayrı değerlendiren pek çok çalışma olmasına karşın, iki grubu karşılaştıran yalnızca bir çalışma olduğu görüldü. Bizim çalışmamıza benzeyen, Piga et al. (104) yaptıkları 33 KİT grubu ve 155 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, büyüme geriliği açısından her iki grup arasında fark gösterememişlerdir. Çalışmamızda, transplantasyon öncesi ve sonrası boy SDS değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. KİT yaşına göre boy SDS değerleri karşılaştırıldığında, KİT yaşı 7'nin altında olanların boy SDS skorları, 7 ve üzerinde olan gruba göre daha iyi bulundu (Bkz. Çizelge 4.6). Transplantasyon 7 yaşından sonra yapılanlarda kısa boy oranı daha yüksekti. Yalnızca KİT yapılmış talasemili olguların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, talaseminin erken döneminde transplantasyon yapılan olguların büyümelerinin daha iyi olduğu vurgulanmıştı (19). Benzer şekilde, Li et al. (16) yaptıkları 32 KİT olgusunu içeren çalışmalarında da, 7 yaş altında transplantasyon yapılanların boy SDS değerlerini 7 yaş ve üzerinde yapılanlara göre daha iyi bulmuşlardır ve erken KİT yaşının büyüme üzerine önemini vurgulamışlardır. Talasemili olgularda gelişme geriliği, artmış demir yükünün yanı sıra, kullanılan şelatörlerin toksik etkisi, kronik hipoksi, büyüme hormonu eksikliği ya da hipotiroidizme sekonder gelişmektedir (23). KİT olgularında, transplantasyon öncesi hipoksi süresi ve demir yüküne ek olarak, transplantasyon rejiminde kullanılan sitotoksik ajanlar, GVHH gelişimi ve proflakside kullanılan ilaçlar, transplantasyon sonrası bağışıklık sisteminin baskılanması ve araya giren enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri, stres gibi nedenlerle büyüme etkilenmektedir. Transplantasyonun erken dönemde uygulanması, hipoksi, demir yükü ve şelatörlerin büyüme üzerine etkilerini engellerken, işleme bağlı komplikasyonları önleyememektedir. Bu nedenle yakın endokrinolojik takip ve gerekli olgularda büyüme hormon replasman tedavilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Talasemili olgularda büyüme hormonu-IGF-1 aksında bozulma ve IGF-1 düzeyinde düşüklük büyümeyi etkilemektedir. Düşük IGF-1 düzeyi ve normal büyüme hormonu rezervi, boy kısalığı bulunan talasemili

olgulara büyüme hormonu direnci bulunduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu tedavisi ile IGF-1 düzeylerinde ve boy uzamasında artış olması, bu direncin kısmi olduğunu düşündürmektedir (23). Yapılan bir çalışmada, 147'si talasemili, diğerleri farklı kronik anemi tanılı olan (Fankoni, Diamond-Blackfan, orak hücre anemisi) 229 olgu büyüme hormon tedavisi sonrası değerlendirilmiştir. Talasemili olguların %40'ında büyüme hormonu eksikliği tanısı konularak büyüme hormonu tedavisi başlanmış, tedavi alan olgularda büyüme hızında artış olduğu ve serum IGF-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (56). Çalışmamızda IGF-1 düzeyleri açısından KİT grubu ile kontrol grubu arasında farklılık yoktu. Ancak boy kısalığı saptanan olguların %33,3'ünde IGF-1 düzeyleri düşük saptandı. IGF-BP3 düzeyleri ise hiçbir olguda kendi yaş grubu değerlerinin altında değildi. IGF-1 ve IGF-BP3, kemik metabolizma belirteçleri olarak bilinmekte ve talasemili olgularda yapılan çalışmalarda, düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (23, 105). Tauchmanova et al. (101) yaptıkları bir çalışmada, transplantasyon yapılan olgularda GVHH gelişenlerin %38'inde IGF-1 düzeylerini düşük bulmuşlardır. Ancak bizim çalışmamızda IGF-1 düzeyleri ile GVHH arasında ilişki bulunamadı. Bu sonuç, onların yapmış oldukları çalışmadaki primer hastalıkların (lösemi, aplastik anemi) GVHH riskinin farklı olmasından da kaynaklanabilir. Ayrıca söz konusu çalışmada, IGF-1 düzeyleri ile KİT yaşı arasında ilişki gösterilememiştir. Buradan da anlaşılmaktadır ki, IGF-1 düzeylerindeki düşüklük, yalnızca talasemiye bağlı demir yükünün büyüme hormon aksını bozması ile açıklanamamaktadır, transplantasyonun getirdiği sorunlar (ilaç toksisitesi, GVHH vb.) da ayrıca rol oynamaktadır.

Çalışmamızda, transplantasyon sonrası ağırlık SDS skorlarının transplantasyon öncesi değerlere göre daha iyi düzeyde olduğu görüldü (Bkz. Şekil 4.2). Diğer taraftan, KİT yaşının ağırlık SDS değerleri üzerine etkisi gösterilemedi. Yalnızca transplantasyon yapılmış talasemili olguların değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, transplantasyon sonrası ağırlık SDS skorlarının transplantasyon öncesine göre daha iyi değerlerde olduğu görüldü (103). Kronik hipoksinin getirdiği katabolizma artışı, şelatör toksisitesi, stres faktörü ve puberte gecikmesi gibi sorunlar nedeniyle beslenme problemleri olabilen talasemili olgularda kemik iliği transplantasyonu, ağırlık

artışı üzerine olumlu etkili gibi görünmektedir. Transplantasyon ile kronik hipoksinin getirdiği katabolizma artışı önlenmekte, olguların tedavi sonrası stres faktörü ortadan kalkmakta ve beslenmeleri olumlu etkilenmektedir. Ayrıca şelatörlerin neden olduğu çinko kaybı ve aneminin beslenme üzerine olumsuz katkıları da ortadan kalkarak, talasemili olguların düzenli beslenmelerine olanak sağlanmış olmaktadır.

Çalışmamızda iki grup arasında osteopeni ya da osteoporoz açısından fark bulunamadı. Literatürde KİT yapılmış ve yapılmamış talasemili olguları kemik mineral yoğunluğu açısından karşılaştıran çalışmaya rastlanmadı. Talasemili olgularda kronik hipoksiye ikincil kemik iliği hiperplazisi, kronik demir yükü, demir yüküne bağlı vitamin D eksikliği ve IGF-büyüme hormonu aksının bozulması, gecikmiş puberte, hipogonadizm ve kullanılan şelatörlerin toksisitesi nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik kırıkları sık görülen komplikasyonlardandır (54). KİT öncesi transfüzyon ve şelasyon durumları, kullanılan hazırlayıcı rejime bağlı gonadal toksisite, GVHH ve steroid kullanımı gibi faktörler transplantasyon yapılmış olguların kemik mineral yoğunluğunu etkilemektedir (106). Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi KİT yaşı osteopeni ve osteoporoz açısından çok önemli bir faktördür. Transplantasyon işlemi ne kadar erken yapılırsa, kronik hipoksi süresi, demir yükü, şelatör toksisitesi gibi faktörlerin etkisi daha az olacaktır. KİT yapılmış olguların özellikle transplantasyon sonrası 12. aydan itibaren demir yükünün giderek azalması ve diğer taraftan da şelatör toksisitesinin ortadan kalkmasının, kemik mineral yoğunluğu üzerine pozitif etkili olması beklenir (100). Çalışmamızda, şelasyonu kötü ve iyi olan gruplar karşılaştırıldığında, KİT yapılmayan olgularda iyi şelasyon almayan grupta kemik mineral yoğunluğunda azalma söz konusu iken, KİT yapılmış grupta ise, şelasyon durumunun kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi gösterilememiştir (Bkz. Çizelge 4.9, Çizelge 4.10). Bu etki, transplantasyon işlemi sonrası kronik hipoksinin ve şelatör toksisitesinin ortadan kalkması, vitamin D ve parathormon metabolizmasının pozitif yönde etkilenmesinin bir sonucu olabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda şelatör toksisitesinin geri dönüşümlü olduğu da bildirilmektedir (100). Transplantasyon sonrasında devam eden gonadal yetmezlik ve puberte tarda gibi faktörler nedeniyle de osteopeni ve

osteoporoz riski tümüyle ortadan kaybolmamaktadır. Bu nedenle transplantasyon yapılmış olguların düzenli DEXA takiplerinin yapılması önemlidir. Çalışmamızda gonadal yetmezliği olanlarda osteopeni ve osteoporoz riski daha yüksek bulundu. Kemik mineral yoğunluğu üzerine gonadal hormonların etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Osteoblastlarda östrojen ve androjen reseptörleri üzerinden hem östrojen hem de androjenlerin osteoblastik aktivite üzerine proliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle epifizyel matürasyonda ve kemik mineral yoğunluğu artışında cinsiyet steroidlerinin önemli etkisi bulunmaktadır (107). Talasemili olgularda puberte gecikmesi ya da duraklaması durumunda erken dönemde seks steroidlerinin başlanması, osteopeni ve osteoporoz riskini azaltacak bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda, hiçbir olguda diabetes mellitus saptanmadı. Li et al. (100) yaptıkları bir çalışmada, sadece bir diabetes mellitus olgusu bildirmişlerdir. Bu olgunun da transplantasyon öncesi diabet sınırında olduğu ve GVHH sonrası kullanılan steroidin diabetes mellitus gelişmesini tetiklediği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda 19 olguda insülin direnci saptandı ancak, insülin direnci açısından iki grup arasında fark bulunamadı (Bkz. Çizelge 4.11). Literatürdeki benzer çalışmada da, KİT grubu ile kontrol grubu arasında insülin direnci açısından fark bulunamamıştır (104). Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus, talasemide demir yüküne bağlı sık görülen komplikasyonlardandır. Transplantasyonda BU, CY ve CsA tedavilerinin pankreatik beta hücre fonksiyonu üzerine olumsuz etkide bulunmadığı düşünülmektedir (19). Bu nedenle KİT öncesinde, olguların şelasyon durumları ve pankreatik hasar dereceleri, insülin direnci ve diabet gelişiminde önemlidir. Çalışmamızda KİT yaşının insülin direnci açısından önemli olduğu, erken KİT yapılmış olgularda insülin direnci olasılığının daha az olduğu bulundu. Bu nedenle demir yükü pankreas beta hücre fonksiyonunu etkilemeden, erken dönemde transplantasyon yapılması, morbiditesi yüksek bir hastalık olan diabetes mellitus riskini azaltmış olacaktır.

Hipotiroidizm, talasemili olgularda sık görülen komplikasyonlardandır. Talasemili olgularda hipogonadizm, hipotiroidi ve diabetes mellitus genellikle geç dönemde ortaya çıkmaktadır (23). 435 talasemili olgunun değerlendirildiği bir

çalışmada hipotiroidi oranı %5,9 saptanmıştır (22). 342 talasemi olgusunu değerlendiren bir başka çalışmada da, 25 yaş altında hipotiroidi oranı %8 iken, 25 yaş üzerinde %17 olarak bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda olguların %15'inde hipotiroidi saptandı. KİT ve kontrol grupları arasında hipotiroidi açısından fark bulunamadı (Bkz. Çizelge 4.11). Yine KİT grubunda KİT yaşı ile hipotiroidi arasında korelasyon gösterilemedi. Literatürde talasemili olgularda demir yüküne bağlı tiroid bez hasarı geç dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir (20,23). Bizim çalışmamızda da hipotiroidili olguların %55'i 18 yaş ve üzerindedir. Bu da göstermektedir ki, çalışmamızdaki olgular daha uzun süreli izlenirler ise, hipotiroidi gibi geç dönemde oluşabilecek komplikasyonların sıklığında artış bulunması mümkün olacaktır.

Çalışmamızda olguların hiçbirisinde hipoparatiroidi saptanmadı. Bu sonuca benzer şekilde, Li et al. (16), KİT yapılmış talasemili olguları değerlendirdikleri çalışmalarında da hipoparatiroidi bildirmemişlerdir. 342 talasemi olgusunu içeren diğer bir yayında hipoparatiroidi %4 olguda bulunmuş olup, olguların %9'u 25 yaş ve üzeri iken, %1'i 25 yaş altında saptanmıştır (20). KİT yapılmış, 18'i talasemili, diğerleri farklı hematolojik hastalık tanısı olan (akut lenfoid ve myeloid lösemi, aplastik anemi vb.) 46 olgu içeren bir başka çalışmada da hipoparatiroidi gösterilememiştir (108). Talasemili olgularda hipoparatiroidi, demir yükünün paratiroid bezine toksik etkisi sonucu parathormon sekresyonunun bozulması nedeniyle görülebilen bir komplikasyon olup genellikle 2. dekad sonrasında ortaya çıktığı bildirilmektedir (22).

Çalışmamızda, KİT grubunda bir olgu ve kontrol grubunda bir olgu olmak üzere iki hastada adrenal yetmezlik saptandı. Talasemili olgularda hemosiderozise bağlı endokrin bez hasarı komplikasyonlardan sorumlu temel nedendir. Ancak, organ fonksiyon bozukluğuna bağlı klinik bulgular geç dönemde ortaya çıkabilir (17). Demir birikiminin adrenal bezin sıklıkla zona glomerülosa tabakasında yer alması, kortizol sentezinin yapıldığı zona fasikülata tabakasını daha az etkilemesi nedeniyle, primer adrenal yetmezlik saptanma olasılığının diğer endokrin komplikasyonlara göre daha az ve daha geç dönemde olmasını açıklamaktadır (16). Bu nedenle transplantasyon yapılmış ya da yapılmamış tüm talasemili

olguların aralıklı bazal kortizol düzeylerinin kontrolü subklinik adrenal yetmezlik tanısı için gereklidir.

Talasemili olgularda transfüzyonlara bağlı, kronik demir yükünün organ parankim dokularında birikerek serbest oksijen radikallerini açığa çıkarması ve parankim hasarı yapması endokrin komplikasyonların gelişmesinde ana nedeni oluşturmaktadır (15). Hemakromatozise bağlı gonadal yetmezlik, talasemili olgularda sık görülen bir komplikasyon olup talasemili olguların yaklaşık %50'sinde bildirilmektedir. Transplantasyon yapılmış olgularda ise hem kronik demir yükü, hem de kullanılan hazırlayıcı rejime bağlı gonad toksisitesi sorumlu tutulmaktadır. Prepubertal dönemde transplantasyon yapılmış 50 talasemili olgunun değerlendirildiği bir seride, %40 olgunun transplantasyon sonrası normal pubertal gelişimini spontan tamamladığı gösterilmiştir (19). Bu çalışmada talasemili olgularda erken dönemde yapılan transplantasyonun büyüme ve fertilitate açısından iyi prognoz sağladığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda gonadal yetmezlik olasılığı, KİT grubuna göre daha yüksek saptandı (Bkz. Şekil 4.9). Gonadal yetmezlik ile uyumlu bulgu ve labratuvar parametreleri olan olgular LHRH testi yapılmak üzere pediatrik endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Çalışmamıza benzer şekilde, Piga et al. (104) yaptıkları çalışmada, konvansiyonel grupta gonadal yetmezlik riskini KİT grubuna göre daha yüksek bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yüksek şelasyon alan talasemili grup ile KİT olguları karşılaştırıldığında, transplantasyonun hipotiroidi ve gonadal yetmezlik açısından yüksek şelasyona göre daha koruyucu olduğu yorumu yapılmaktadır. Buradan da, düzenli şelasyonun, belirli dokuları demirin oksidatif hasarından tümüyle koruyamadığı yorumu çıkarılmıştır. Çalışmamızda erkeklerde kızlara göre gonadal yetmezlik riski daha yüksek saptandı. Transplantasyon yapılmış KİT olgularının incelendiği bir çalışmada ise, kızlarda gonadal yetmezlik riski daha yüksek bulunmuştur (16). Kızlarda gonadal yetmezlikte hazırlayıcı rejim toksisitesi sorumlu tutulurken, erkeklerde gonadal yetmezlik için esas rolü transplantasyon öncesi demir toksisitesi almaktadır (16, 109). Buradan da anlaşılacağı gibi, gonadal yetmezlikte sorumlu birçok faktör bulunmaktadır. Demir yükünün hipofiz-gonadal aksı etkilemesi, gonad ve testis toksisitesi, transplantasyon olgularında sitotoksik ajan toksisitesi ve psikolojik stres, gonadal

yetmezlikte rol alan faktörler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda, KİT yaşının hipogonadizm açısından önemli olduğu, KİT yaşı 7 ve üzerinde olan olgularda gonadal yetmezlik riskinin daha yüksek olduğu saptandı (p=0,09). Literatüre bakıldığında, KİT yaşının gonadal yetmezlikte önemini vurgulayan çalışmaya rastlanmadı. Bir kez daha vurgulanmalıdır ki, olgularda kronik demir yükünün parankimal hasara yol açmadan erken dönemde transplantasyon yapılması, talasemili olguların hem mortalite hem de morbiditesini etkileyecek en önemli yaklaşım olacaktır.

Verici seçiminde, tam uyumlu akraba vericinin akraba dışı vericiye üstünlüğü bilinmekle birlikte, tam uyumlu kardeş ve anne/baba vericinin transplant sonrası döneme etkisi konusunda literatürde fazla veri yoktur. Bu nedenle biz çalışmamızda verici etkilerini de araştırmayı uygun bulduk. Otuzaltı olguya kardeş, 5 olguya tam uyumlu anne-babadan kök hücre nakli yapılmıştı. Kardeş vericilerin 10'u normal, 26'sı talasemi taşıyıcısı idi. Vericisi kardeş olanlarda anne/babadan transplantasyon yapılanlara oranla GVHH riski daha düşük saptandı (Bkz. Çizelge 4.13). GVHH'nin büyüme gelişmeyi olumsuz etkilediği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (110). Özellikle GVHH profilaksisinde kullanılan ajanlar ve tedavisinde kullanılan steroidler bu olumsuz etkiden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik GVHH gelişenlerde IGF-1 düzeyleri daha düşük saptanmıştır (101). Fakat bilinmelidir ki kronik hastalıklarda ve beslenme yetersizliklerinde de IGF-1 düzeyleri düşük bulunabilmektedir (111). Bizim çalışmamızda kronik GVHH ile IGF-1 düşüklüğü arasında korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde boy SDS değerleri de farklı saptanmadı. KİT yapılmış olguların testis biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kronik GVHH gelişenlerde azospermi olasılığı daha yüksek bulunmuştur ancak, çalışmanın yazarları tarafından da belirtildiği gibi, transplantasyon öncesi verilerin yetersizliği bu ilişkiyi doğrulamaya yetmemektedir (112). Yapılan bir başka çalışmada da hipotirodi, adrenal yetmezlik ve IGF-1 düşüklüğü kronik GVHH gelişenlerde daha yüksek bulunmuştur (101). Ancak bu çalışmalarda talasemi dışındaki hematolojik hastaların da verileri değerlendirildiği için talasemili olgularda transplantasyon öncesi demir yüküne bağlı organ hasarı sonuçları farklı etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda GVHH ile gonadal yetmezlik, hipotiroidi ve adrenal yetmezlik arasında ilişki gösterilemedi. Donörü taşıyıcı olan olgularda transplantasyon sonrası hemogloblin düzeyleri normal donörlere göre daha düşük bulundu. 1. yıl kimerizmi ile hemogloblin düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ancak, ortalama hemogloblin düzeyleri ile boy SDS değerleri arasında ilişki gösterilemedi. Anemi, büyüme gelişmeyi olumsuz etkileyen bir faktördür. Biz de buradan yola çıkarak hemogloblin düzeyleri ile boy SDS değerlerini karşılaştırdık fakat, istatistiksel korelasyon gösteremedik. Yapılan bir çalışmada, transplantasyon öncesi yapılmış splenektominin tranfüzyon ihtiyacını azalttığı vurgulanmaktadır (113). Ancak bizim çalışmamızda splenektomi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında hemogloblin değerleri açısından fark bulunamadı.

Sonuç olarak KİT sonrası hastalarımızın endokrin komplikasyonlar açısından değerlendirilmesinde; olguların %31,7'sinde osteopeni, %29,3'ünde insülin direnci, %26,8'inde boy kısalığı, %21,9'unda osteoporoz, %14,6'sında gonadal yetmezlik, %9,8'inde hipotiroidi, %7,3'ünde puberte tarda ve 1 olguda adrenal yetmezlik saptanmış olup, olguların hiçbirinde hipoparatiroidi gösterilemedi.

Bu çalışmada, 7 yaşından önce transplantasyon yapılan olgularda boy SDS değerlerinin, DEXA Z skorlarının daha iyi ve insülin direnci, hipogonadizm görülme olasılığının daha düşük olduğu görüldü. Bu nedenle TM tanısı almış olguların erken dönemde transplantasyon açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ancak kemik iliği transplantasyonunun primer hastalığa bağlı endokrinolojik komplikasyonları tümüyle ortadan kaldıramaması nedeniyle, olguların düzenli endokrin takiplerinin yapılmasının gerekli olduğu görülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Boy kısalığı açısından transplant grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.
2. KİT yapılmış olguların transplantasyon öncesi boy SDS değerleri ile transplantasyon sonrası değerleri arasında fark bulunamadı.
3. Transplantasyon sonrası ağırlık SDS skorları ise transplantasyon öncesine göre anlamlı düzeyde daha iyi saptandı.
4. KİT yaşı 7'nin altında olanların boy SDS skorları, 7 ve üzeri olan gruba göre daha iyi bulundu.
5. KİT grubunda Z skorlarına göre 13 olguda (%59,1) osteopeni, 9 olguda (%40,9) osteoporoz saptanırken, kontrol grubunda ise 12 olguda (%70,6) osteopeni, 5 olguda (%29,4) osteoporoz saptandı. İki grup arasında osteopeni ya da osteoporoz açısından anlamlı fark bulunamadı.
6. KİT yaşı 7 ve üzerinde olanların femur boynu ve L₂₋₄ vertebra Z skorları daha düşük saptandı.
7. KİT yapılanlarda KİT yaşı arttıkça insülin direnci görülme olasılığı daha yüksek bulundu. KİT yaşı ile hipotiroidi arasında ise korelasyon bulunamadı.
8. İnsülin direnci ve hipotiroidi açısından KİT grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı.
9. Kontrol grubunda gonadal yetmezlik riski, KİT grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
10. Erkeklerde gonadal yetmezlik görülme olasılığı kızlara göre daha yüksek bulundu.
11. KİT grubunda KİT yaşı 7 ve üzerinde olan olgularda gonadal yetmezlik görülme olasılığı daha yüksek bulundu.
12. Kardeş vericilerden yapılan transplantasyonlarda anne-baba vericilere göre GVHH riski daha düşük bulundu.
13. GVHH gelişenler ile gelişmeyenler arasında boy kısalığı, hipotiroidi, insülin direnci ve hipogonadizm açısından fark bulunamadı.
14. Donörü taşıyıcı olan olgularda transplantasyon sonrası Hb düzeyleri normal donörlere göre daha düşük saptandı..

15. Transplantasyon sonrası 1.yıl kimerizm değerleri ile hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuşken, hemoglobin değerleri ile boy SDS değerleri arasında korelasyon saptanamadı.

16. Splenektomi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında da hemoglobin düzeyleri açısından fark gösterilemedi.



7. ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan talasemi major (TM) olgularında, hem primer hastalığa hem de kemik iliği nakil işlemine bağlı endokrinolojik sorunlar beklenmektedir. TM hastalarında artmış demir yükü bir çok vital organ yanısıra endokrin bezleri de etkileyerek büyüme geriliği ve diğer endokrinolojik sorunlara yol açmaktadır. Allojeneik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan olguların sayısının giderek artması ile birlikte, bir çok araştırmacının dikkati bu olgularda erken ve geç dönemde görülen komplikasyonlara yönelmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, merkezimizde TM tanısı ile kemik iliği nakli yapılmış ve nakil sonrası en az iki yıl izlenmiş olguların endokrinolojik komplikasyonlar açısından değerlendirilmesidir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde, TM tanısı ile Ocak 1998-Ocak 2007 yılları arasında kemik iliği nakli yapılmış, yaş dağılımı 3,3 yıl-24 yıl arasında değişen 41 olgu (15 erkek, 26 kız) değerlendirmeye alındı. Olguların transplantasyon yaşı $7,5 \pm 4,9$ yıl ve KİT sonrası izlem süresi 24-122 ay (ortalama 65,07 ay) idi. Kontrol grubu olarak; TM tanısı ile izlenen, benzer yaş grubundan, benzer transfüzyon ve şelasyon öyküsü olan 32 olgu (13 erkek, 19 kız) değerlendirmeye alındı. KİT grubu ve kontrol grubunun detaylı endokrinolojik muayenesi ve antropometrik ölçümlerine ek olarak, kemik metabolizma parametreleri [serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), intakt parathormon (iPTH)], tiroid stimulan hormon (TSH), lüteinizan hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH), kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kızlarda estradiol ve erkeklerde testesteron değerleri, açlık kan şekeri ve insülin değerleri, insülin like growth faktör1 (IGF-1), insülin like growth faktör binding protein-3 (IGF-BP3), ferritin ve hemoglobin düzeyleri çalışıldı.

Komplikasyonların değerlendirilmesinde, boy kısalığı açısından transplant grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,68$). KİT grubunun transplant öncesi boy SDS skoru ortalama $-1,42 \pm 0,26$, transplantasyon sonrası boy SDS skoru ise $-1,21 \pm 0,23$ olup aralarında istatistiksel yönden fark yoktu ($p=0,96$). Transplantasyon sonrası ağırlık SDS skorları ise transplantasyon öncesine göre anlamlı düzeyde daha iyi saptandı ($p=0,010$). KİT yaşı ile boy SDS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon saptandı ($p=0,008$).

KİT yaşı arttıkça boy SDS değerlerinin daha düşük olduğu görülürken, ağırlık SDS değerleri ile KİT yaşı arasında ilişki bulunamadı. KİT yaşı 7'nin altında olanların boy SDS skorları, 7 ve üzeri olan gruba göre daha iyi bulundu ($p=0,02$). KİT yaşı arttıkça femur boynu ve L₂₋₄ vertebra Z skorları daha düşük değerlerdeydi ($p=0,032$, $p=0,0001$). KİT yaşı arttıkça insülin direnci görülme olasılığı da daha yüksek bulundu ($p=0,01$). Yedi yaş altında KİT yapılanlarda gonadal yetmezlik riski, 7 ve üzerindeki gruba göre daha düşük saptandı ($p=0,009$). Hipotiroidi, hipoparatiroidi ve adrenal yetmezlik gibi komplikasyonlar açısından KİT yaşının etkisi anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada, 7 yaşından önce transplantasyon yapılan olgularda boy SDS değerlerinin, DEXA Z skorlarının daha iyi ve insülin direnci, hipogonadizm görülme olasılığının daha düşük olduğu görüldü. Bu nedenle TM tanısı almış olguların erken dönemde transplantasyon açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ancak kemik iliği naklinin primer hastalığa bağlı endokrinolojik komplikasyonları tümüyle ortadan kaldıramaması nedeniyle, olguların düzenli endokrin takiplerinin yapılmasının gerekli olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi major, KİT, KİT yaşı, endokrin komplikasyonlar

8. ABSTRACT

Evaluating the Patients with Thalassemia Major for Long Term Endocrinological Complications after Bone Marrow Transplantation

Many vital organs, including the endocrine glands, are affected by iron deposition in thalassemia major (TM) patients causing significant growth and endocrine disturbances. The progressively increasing number of long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation (BMT) led the researchers to focus on the early and late complications of this procedure. The aim of this study was to evaluate the endocrinological complications of the patients with TM who underwent bone marrow transplantation (BMT) and followed-up more than two years in our centre.

Forty one patients with TM (15 boys, 26 girls) in the “transplantation group”, who were performed bone marrow transplantation between January 1998 and January 2007 in Pediatric Stem Cell Transplantation Unit in Akdeniz University Faculty of Medicine, evaluated during the study. Their age ranged 3,3-24 years and transplantation age of the patients was mean $7,5\pm 4,9$ years. Post-BMT follow-up lasted from 24 to 122 months (mean $65,07$ months). Thirty two patients with TM (13 boys, 19 girls), in the similar age group and with the same history of transfusion and chelation entered the study as the “control group”. In addition to detailed endocrinologic examination and anthropometric measurements of the patients, bone metabolism parameters (serum calcium, phosphor, alkaline phosphatase and intact parathormone), thyroid stimulating hormone, follicle stimulating hormone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, estradiole for girls, testosterone for boys, blood glucose, insulin, IGF-1, IGF-BP3, ferritin and hemoglobin values obtained from both two groups.

Compared with the controls, there was no statistical difference for short height in the transplant group ($p=0,68$). In transplantation group mean height SDS score before BMT was $-1,42\pm 0,26$ and mean height SDS score after transplantation was $-1,21\pm 0,23$ and there was no statistical difference ($p=0,96$).

The weight SDS score after transplantation was found better than before transplantation ($p=0,010$). Significantly adverse correlations was founded between height SDS and BMT age ($p=0,008$). Height SDS values were lower in the patients with increased BMT age but no relationship was seen between BMT age and weight SDS values. The height SDS scores founded better in patients whose BMT age was under seven years old compared to older than seven years old ($p=0,02$). Z scores of femur neck and L₂₋₄ vertebra were decreased ($p=0,032$, $p=0,0001$) and the risk of the insulin resistance increased ($p=0,01$) in the patients with increased BMT age. In the patients who underwent the transplantation under 7 years of age, the risk of the gonadal insufficiency was founded significantly lower than the patients whom BMT was performed over 7 years ($p=0,009$). There was no statistically significant relationship between BMT age and the complications such as hypothyroidism, hypoparathyroidism and adrenal insufficiency.

In this study we founded that the height SDS and DEXA Z scores were significantly better and the frequency of the hypogonadism and insulin resistance were significantly lower in the patients who underwent BMT before 7 years of age. For this reason, we suggest that, the patients with TM should be evaluated for transplantation in early stage of the disease. Because of the bone marrow transplantation can not correct the endocrinological complications of TM completely, the patients should be followed up regularly after the transplantation.

Key Words: Thalassemia Major, bone marrow transplantation, age of transplantation, endocrinological complications.

9. KAYNAKLAR

1. DeBaun M, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2007.p.2025–32.
2. Altay C. The frequency and distribution pattern of β -Thalassemia mutations in Turkey. Turk J Haematol 2002; 19:309-315.
3. Bircan I, Sişli S, Güven A, Cali S, Yeğın O, Ertuğ H, et al. Hemoglobinopathies in the district of Antalya, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 1993; 10: 289-91.
4. Winichagoon P, Fucharoen S, Chen P, Wasi P. Genetic factors affecting clinical severity in beta-thalassemia syndromes. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 573-80.
5. Sodani, Gaziev, Polchi, Erer, Giardini, Angelucci, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. Blood 2004; 104: 1201–3.
6. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 40-7.
7. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8.860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost 2006; 96: 488-91.
8. Risdon RA, Barry M, Flynn DM. Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassemia. J Pathol 1975; 116: 83-95.
9. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, Marcus JR, Klein AA, Hilgartner MW, et al. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1980; 344: 397-404.
10. Fosburg MT, Nathan DG. Treatment of Cooley' s anemia. Blood 1990; 76: 435-44.

11. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rossu S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
12. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med* 1990; 323: 713-9.
13. Gratwick GM, Bullough PG, Bohne WH, Markenson AL, Peterson CM. Thalassemic osteoarthropathy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 494-501.
14. Hoyt RW, Scarpa N, Wilmott RW, Cohen A, Schwartz E. Pulmonary function abnormalities in homozygous beta-thalassemia. *J Pediatr* 1986; 109: 452-5.
15. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang* 2000; 79: 129-37.
16. Li CK, Chik KW, Wong GW, Cheng PS, Lee V, Shing MM. Growth and endocrine function following bone marrow transplantation for thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 411-9.
17. Banani SA, Omrani GH. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone response to surgical stress (splenectomy) in thalassemic patients. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 400-3.
18. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005; 74: 93-100.
19. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2002; 16: 81-5.
20. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104: 34-9.
21. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 60-6.
22. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5: 642-8.
23. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.

24. Orkin SH, Nathan DG. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, 2003.p.843-919.
25. Quek L, Thein SL. Molecular therapies in beta-thalassaemia. Br J Haematol 2007; 136: 353-65.
26. Lo L, Singer ST. Thalassemia: current approach to an old disease. Pediatr Clin of North Am 2002; 49: 1165-91.
27. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 1-51.
28. Guler E, Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 783-5.
29. Zeren F, Genc A, Curuk MA. Preliminary data on preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies in Turkey. Hemoglobin 2007; 31: 273-7.
30. Koçak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol 1995;11:181-4.
31. Gurbak M, Sivasli E, Coskun Y, Bozkurt AI, Ergin A. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23: 419-25.
32. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom, 2001: 237-84.
33. Tezcan G. Talasemi Major'lü Olgularda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, 2004, Antalya.
34. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 127-46
35. Harvey RA, Champe PC. Talesemiler. In Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Çevirenler) Biyokimya 2.Baskı, İstanbul; Tayf Ofset 1997:s.37.
36. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press, San Diego, 1999: 137-200.
37. Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E ,Altay C. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51

38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Hemopoietic and lymphoid systems. In: Kumar V, editors. Basic Pathology, WB Saunders, Philadelphia: 1995.p.338-41.
39. Yeşilipek MA. Beta Talasemili Hastalarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. Türkiye Klinikleri 2003; 1: 13-22.
40. Altay Ç, Basak AN. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey. International Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1995; 2:283-290.
41. Kazazian HH Jr. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol 1990; 27: 209-28.
42. Politis C. Quality of blood and optimal transfusion therapy for thalassemic patients. The 8th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies. Athens, Greece; 200: 92-3.
43. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kettamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 445-50.
44. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Hearth failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. Am J Med 2005; 118: 957-67.
45. Gabutti V, Piga A, Sacchetti L, Sandri A, Biginelli M, Saracco P, Ferri M. Quality of life and life expectancy in thalassemic patients with complications. Prog Clin Biol Res 1989; 309: 35-41.
46. Wang CH, Wu KH, Tsai FJ, Peng CT, Tsai CH. Comparison of oral and subcutaneous iron chelation therapies in the prevention of major endocrinopathies in beta-thalassemia major patients. Hemoglobin 2006; 30: 257-62.
47. Lucarelli G, Reginald AC. Marrow Transplantation in Thalassemia. In: Thomas' Hematopoetic Cell Transplantation. Blume K.G, Forman S, Appelbaum FR, editors. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004: 1409-16.
48. Cianciulli P. Treatment of iron overload in thalassemia. Pediatr Endocrinol Rev 2008; 6: 208-13.

49. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-9.
50. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, et al. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in beta-thalassemia major. *Atherosclerosis* 2008; 198: 448-57.
51. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000; 355: 2051-2.
52. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-73.
53. Eleftheriou A. About Thalassaemia. 1st ed. Nicosia: Talassaemia International Federation Publications (4). 2003.p.38-129.
54. Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Goula A, Kaltzidou V, Kaltsas et al. Evaluation of bone mineral density of the lumbar spine in patients with beta-thalassemia major with dual-energy x-ray absorptiometry and quantitative computed tomography: a comparison study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 73-8.
55. Gülez P, İnan G. Beta Talasemi Majorlu Hastalarda Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi. *T Klin Pediatri* 1999; 8: 63-7.
56. Geffner ME, Karlsson H. Use of recombinant human growth hormone in children with thalassemia. *Horm Res* 2009;71:46-50.
57. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006; 135: 574-82.
58. Jaruratanasirikul S, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Thyroid function in beta-thalassaemic children receiving hypertransfusions with suboptimal iron-chelating therapy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1798-802.
59. Yadav SP, Sachdeva A, Arya SC, Khanna VK, Arya AD. Prevalence of Hypoparathyroidism in Children and Young Adults with Thalassemia Major. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: Abstract 3850.

60. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, Tolis G. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 138-45.
61. Ho J. Assessment of Prevalence and Associated Risk Factors for Secondary Diabetes in Canadian Children. A Thesis Submitted To The Faculty Of Graduate Studies In Partial Fulfilment Of The Requirements For The Degree Of Master Of Science, University Of Calgary, Calgary, 2006.
62. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 58-62.
63. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004; 144: 253-7.
64. Baytan, Sağlam, Erdöl, Beyazıt, Özgür, Güneş, Günay. Talasemi Majorda Endokrin Komplikasyonlar. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 58-65
65. Petryk, Bergemann, Polga, Ulrich, Raatz, Brown, et al. Prospective Study of Changes in Bone Mineral Density and Turnover in Children after Hematopoietic Cell Transplantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91: 899–905.
66. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982; 2: 227-9.
67. Erer B, Lucarelli G. Bone Marrow Transplantation in Thalassemia. *Turk J Haematol* 1999; 16: 147-59.
68. Angelucci E. Hemoglobinopathy registry, Transplants 1981-2005. 31st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Prague, March 20-23, 2005.
69. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 417-21.
70. Floersheim Gl, Elson La. Restoration of hematopoiesis following a lethal dose of dimethyl myleran by isologic bone marrow transplantation in mice. Experiments on modification of intolerance to homologous bone marrow by 6-

- mercaptipurine, aminochlorambucil and cortisone. *Acta Haematol* 1961;26:233-45.
71. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, Colvin M, Owens AH Jr, Bias WB, Slavin RE. Marrow transplanation in man following cyclophosphamide. *Transplant Proc* 1971; 3: 400-4.
 72. Sodani P, Lucarelli G, Gaziev D, et al. New preparative regimen for bone marrow transplantation in class 3 young and adult thalassemic patients. *The Hematology Journal* 2002; 3 : 196.
 73. Yeşilipek MA, Kansoy S, Tanyeli A, et al. Stem cell transplantation in haemoglobinopathies, The Turkish experience. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: S52.
 74. Angelucci E, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in beta thalassemia. In: M.H.Steinberg, B.G.Forget, D.R.Higs, R.L.Nagel, editors. *Disorders of Haemoglobin*. 1st ed. Cambridge University Press: 2001.p:1052-72.
 75. Pakakasama S, Hongeng S, Chaisiripoomkere W, Chuansumrit A, Sirachainun N, Jootar S. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in children with homozygous beta-thalassemia and severe beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 248-52.
 76. Yesilipek MA, Hazar V, Küpesiz A, Kizilörs A, Uguz A, Yegin O. Peripheral blood stem cell transplantation in children with beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28: 1037-40.
 77. Mentzer WC, Cowan MJ. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia: the University of California San Francisco experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 598-601.
 78. Rosales F, Peylan-Ramu N, Cividalli G, Varadi G, Or R, Naparstek E, Slavin S, Nagler A. The role of thiotepa in allogeneic bone marrow transplantation for genetic diseases. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 861-5.
 79. Deverjje A, Janin A. Graft versus host disease. In: Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A, editors. *Bone Marrow Transplantation. The EBMT Handbook*. European School of Haematology and European Blood and Marrow Transplantation: Paris; 2000.p.134-151.

80. Lickliter JD, McGlave PB, DeFor TE, Miller JS, Ramsay NK, Verfaillie CM, Burns LJ, Wagner JE, Eastlund T, Dusenbery K, Weisdorf DJ. Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 723-8.
81. Díaz MA, Kanold J, Vicent MG, Halle P, Madero L, Deméocq F. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-the-art review. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1291-8.
82. Korístek Z, Sterba J, Havranová D, Mayer J. Technique for PBSC harvesting in children of weight under 10 kg. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 57-61.
83. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 2137-43.
84. La Nasa G, Giardini C, Locatelli F, Argioli F, Vassallo E, Prete A, et al. Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica* 2002; 87: 58-61.
85. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 24-31.
86. Gaziev D, Polchi P, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Erer B, Lucarelli G. Graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for thalassemia: an analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 1997; 63: 854-60.
87. Shah AJ, Lenarsky C, Kapoor N, Crooks GM, Kohn DB, Parkman R, et al. Busulfan and cyclophosphamide as a conditioning regimen for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients undergoing bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 91-7.
88. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood* 1997; 90: 994-8.

89. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002; 136: 667-72.
90. Mariotti E, Angelucci E, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, Lucarelli G. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J Haematol* 1998; 103: 916-21.
91. Walters M.C. Haematopoietic cell transplantation for β -Thalassemia major and sickle cell anemia: Current results and future directions. In: *Hematology 2000, American Society of Hematology Education Book*, 2000: 323-9.
92. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, Angelucci E, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 401-4.
93. Manna M, Nesci S, Andreani M, Tonucci P, Lucarelli G. Influence of the conditioning regimens on the incidence of mixed chimerism in thalassemic transplanted patients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 70-3.
94. Aker M, Kapelushnik J, Pugatsch T, Naparstek E, Ben-Neria S, Yehuda O, et al. Donor lymphocyte infusions to displace residual host hematopoietic cells after allogeneic bone marrow transplantation for beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 145-8.
95. Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 433-44.
96. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga Ldel C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: the Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 157-61.
97. Woodard P, Lubin B, Walters CM. New approaches to hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 989-1007.

98. Gaziev D, Lucarelli G, Galimberti M. Malignancies after bone marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 142.
99. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal studies for height, weight, height velocity, weight velocity and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-9.
100. Öcal G. Pubertal Fizyoloji. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları-1. 2003.p.137-89
101. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002; 95: 1076-84.
102. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 223-7.
103. Kattamis AC, Antoniadis M, Manoli I, Kitra V, Petropoulos D, Grafakos S. Endocrine problems in ex-thalassemic patients. *Transfus Sci* 2000; 23: 251-2.
104. Piga A, Longo F, Voi V, Facello S, Miniero R, Dresow B. Late effects of bone marrow transplantation for thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 294-9.
105. Pratelli L, Verri E, Fortini M, Marconi S, Zolezzi C, Fornasari PM, Gamberini MR, De Sanctis V. Chelation therapy and bone metabolism markers in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1335-42.
106. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wüster C, Körbling M, Haas R. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997; 79: 1617-22.
107. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, Jacobs HS, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Paris: Blackwell Science; 2001.p.377-89
108. Ghavamzadeh A, Larijani B, Jahani M, Khoshniat M, Bahar B, Tabatabaei O. Thyroid, parathyroid, gonadal, and pancreatic beta-cell function after bone marrow transplantation with chemotherapy-only conditioning. *Transplant Proc* 2003; 35: 3101-4.

109. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Ruggiero L, Vullo C. Gonadal function after allogenic bone marrow transplantation for thalassaemia. *Arch Dis Child* 1991; 66: 517-20.
110. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia major. The progress and prospects after 10 years of clinical experience. *Minerva Pediatr* 1993; 45: 273-9.
111. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev* 2001; 22: 53-74.
112. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1089-95.
113. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, John JM, Sitaram U, et al. Impact of pretransplant splenectomy on patients with beta-thalassemia major undergoing a matched-related allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 171-6.