

TC.
SOSYAL
SİGORTALAR KURUMU
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ : DR. KUTAY IŞIK

**THALASSEMİA MAJOR'LU ÇOCUKLARDA PANKREAS
β HÜCRE FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA DEMİR YÜKÜNÜN
ROLÜNÜN İRDELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. SAVAŞ DEDEOĞLU

İstanbul - 1995

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin huzurlu ve düzenli bir şekilde yürütülebilmesi için gerekli ortamı sağlayan değerli yöneticimiz, Sn. Başhekim Doç. Dr. Koptagel İLGÜN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimleriyle yetişmemi sağlayan, her türlü destek ve yardımı gördüğüm, tez çalışmam sırasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sn. Şef Dr. Kutay IŞIK'a,

Ayrıca eğitimime destek ve yardımlarını veren değerli hocalarım Sn. Şef Dr. Sevil ÖZÇAY'a, Sn. Em. Şef Dr. Nejat ŞİMŞEKCAN'a ve Sn. Şef Yrd. Dr. Olcay YASA'ya,

Tez çalışmama yardımları için Dr. İlknur ASLANOĞLU, Bio. Uzm. Noyhan TAŞKINER, Bio. Uzm. İnci SÖNMEZ, Sevda İNCİOĞLU'na ve servis hemşiresi Sevgi ERKAN'a,

İstatistik çalışmalarına yardım ve yönlendirmesinden dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Ethem ERGİNÖZ'e,

Klinikte büyük uyum içinde çalıştığım değerli hekim arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Savaş DEDEOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	58
SONUÇ	62
ÖZET	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

<i>İBDM</i>	: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
<i>DNA</i>	: Deoksiribonükleik Asit
<i>PAS</i>	: Paraamino Salisilik Asit
<i>mRNA</i>	: Messenger Ribonükleik Asit
<i>Hb</i>	: Hemoglobin
<i>AIDS</i>	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
<i>ACTH</i>	: Adrenocorticotropic Hormone
<i>DHEA-S</i>	: Dehydroepiandrosterone Sulfate
<i>MODY</i>	: Maturity-onset Diabetes of Young People
<i>RIA</i>	: Radioimmunassay
<i>OGTT</i>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<i>AST</i>	: Aspartat Aminotransferans
<i>ALT</i>	: Alanin Aminotransferans
<i>EDTA</i>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<i>NMR</i>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<i>BMI</i>	: Body Mass İndeks
<i>NDDG</i>	: National Diabetes Data Group
<i>SD</i>	: Standart Deviation
<i>SEM</i>	: Standart Error of Median
<i>AO</i>	: Alınan Ortalama

GİRİŞ VE AMAC

Beta thalassemia major, Akdeniz ülkelerinden başlayarak Orta Doğu ve Uzak Doğu'ya kadar uzanan bir kuşak içinde sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin beta zincirinin sentez hızının azalması veya olmaması sonucunda gelişen kalıtsal bir kan hastalığıdır (1).

Beta thalassemia majorün klinik tablosu ilk kez 1925 yılında T. B. Cooley ve P. Lee tarafından İtalyan ve Yunan göçmenlerde tanımlanmıştır (2).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon taşıyıcı vardır ve her yıl en az 42.000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir (3).

Ülkemiz de, hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde % 2-2,5 olmakla birlikte bazı bölgelerde % 10'lara ulaşmaktadır (4).

Tedavi edilmeyecek olursa hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan ve hızla ölümlü sonuçlanan bir hastalık olan thalassemia majorün tedavisinde son 30 yıl içerisinde oldukça önemli gelişmeler olmuştur (5).

Tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle, hastaların daha uzun süre yaşatılmalarının mümkün olması ve sonuçta ileri yaşlara ulaşan hasta sayısındaki artışla birlikte, komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Hastalığın gidişi sırasında, kronik demir birikimine bağlı olarak başlıca endokrin organlar, kalp ve karaciğere ait komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Günümüzde thalassemia majorlu hastaların izleminde komplikasyonların tanınması, tedavisi ve koruyucu önlemlerin alınması önem kazanmıştır (5,6).

Glukoz intoleransı ve insuline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) 15 yaş üzerindeki hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Sıklığı iyi tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında farklılık göstermektedir. Belirgin İBDM sıklığı % 6 ila % 10 arasında değişen oranlarda verilmekle birlikte, glukoz intoleransı gösteren preklinik olguların eklenmesiyle bu oran % 50 düzeyine çıkabilmektedir (6,7,8,9,10, 11,12,13).

Bu alışma SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Pediatrik Hematoloji nitesi tarafından takip edilen Beta Talassemia Majorlu hasta grubunda, demir yükünün pankreas beta hücre fonksiyonları üzerine etkisinin gösterilmesi ve glukoz intoleransı varlığının araştırılması amacıyla planlandı.



GENEL BİLGİLER

Thalassemia sendromları, insan hemoglobininin alt gruplarını oluşturan globin zincirlerinin farklı tiplerinin yapımında ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşan ve bunun sonucunda ineffectif eritropoeze, hemolize ve değişik derecelerde anemiye neden olan otozomal resesif geçişli herediter anemilerdir (1,14).

Normal insan hemoglobini α ailesi geninden türeyen bir dimer ile β ailesi geninden türeyen bir dimerden oluşan tetramerin heme eklenmesiyle oluşur. İnsan genomunun DNA'sında yapılan farklı 6 globin zincirinin ($\alpha, \beta, \gamma, \sigma, \epsilon, \rho$) yapımından sorumlu 6 globin geni vardır. α gen ailesi ρ ve α genlerini, non- α aileside $\epsilon, \gamma, \sigma, \beta$ genlerini kapsar. Embriyonun erken gelişmesi sırasında bu genlerin ekspresyonunun değişmesi sonucu hemoglobinopatiler oluşur. Normalde erişkinde hemoglobinin % 95'ini hemoglobin A (α_2, β_2), % 1-3'ünü hemoglobin A₂ (α_2, σ_2), % 2'den daha az bir kısmını ise hemoglobin F (α_2, γ_2) oluşturur. Doğumda % 1'den daha az miktarlarda bulunan hemoglobin A₂, 1 yaşında % 2-3'e yükselir. Tüm hayat boyu hemoglobin A/A₂ oranı 30/1'dir (15).

Alfa globin geni 16'ncı kromozomda, beta globin geni 11 no'lu kromozomda yer alır. Genomik DNA'daki nükleik asit mutasyonları globin sentezini etkileyerek farklı klinik sendromlara yol açmaktadır. Mutasyonlar bir genin transkripsiyonunu başlatan DNA bölgesinin (başlatıcı bölgenin) özelliğindeki değişikliklerle belirlenir. Başlatıcı bölgelerin fonksiyonunu azaltan veya artıran mutasyonlar yanında, RNA birleşim bozuklukları (birleşme bölgesi değişimi, yeni bölge aktivasyon, alternatif bölgeler vb) da thalassemia sendromlarına yol açabilir. Ayrıca haberci RNA (mRNA) translasyonunu etkileyen mutasyonlar (başlangıç ve bitirici bölge mutasyonları), globin sentezi sabitliğini etkileyen mutasyonlar da olayı başlatabilir (16).

Thalassemia sendromları etkilenen globin zincirine göre isimlendirilir.

1- Alfa Thalassemia'lar

- a-) Alfa Thalassemia Minor (Sessiz taşıyıcılık durumu)
- b-) Alfa Thalassemia Trait
- c-) Alfa Thalassemia Major (Hemoglobin H hastalığı)
- d-) Hidrops Fötalis (Alfa° Thalassemia)

2- Beta Thalassemia'lar

- a-) Beta Thalassemia Major
- b-) Beta Thalassemia Minor
- c-) Beta Thalassemia Intermediate

3- Delta Beta Thalassemia

4- Hemoglobin Lepore ve Anti-Lepore

Konumuz ile ilgili olduğu için Thalassemia Major üzerinde durulacaktır.

Beta Thalassemia Major

Her iki globin geni bozuk olduğunda ortaya çıkan Beta Thalassemia'nın homozigot şekline Thalassemia Major veya *Cooley Anemisi* denir. Genellikle yaşamın ikinci 6 ayında klinik belirtileri başlayan ağır, ilerleyici hemolitik bir anemidir (14,17).

Patogenez

Thalassemia sendromlarında anormal hemoglobin yapımının en önemli sonucu hemolizdir. Beta Thalassemia Major'de aneminin oluşumunda 3 ana komponent vardır.

- 1- İneffektif eritropoez (en önemlisi)
- 2- Alfa zincir inklüzyonlarını içeren olgun alyuvarların hemolizi
- 3- Hemoglobin sentezinin azalması

Bunların sonucunda hipokrom mikrositer anemi oluşur.

Beta Thalassemia Major'de beta zinciri ya hiç sentez edilemez ya da çok az miktarda sentez edilir. Bu nedenle Beta Thalassemia sendromları moleküler düzeydeki farklılıklarına göre iki gruba ayrılırlar.

- 1- β^+ Thalassemiolar ; Az miktarda β globin sentezi vardır.
- 2- β° Thalassemiolar ; β globin sentezi hiç yoktur.

Beta thalassemia major aynı thalassemia geni taşıdığı için ; homozigot [β^+ / β^+], 2 farklı geni taşıdığı için heterozigot (β^0 / β^+) olabilir (1).

Homozigot β thalassemiada, β zincir sentezinde eksiklik α zincirinde birikime neden olur. Serbest α zincirleri kemik iliği eritroid prekürsörlerinde biraraya gelerek erimeyen inklüzyon cisimciklerini oluştururlar. Bu inklüzyon cisimcikleri o kadar çoğalırlar ki, pek çok eritroid prekürsörün sürvisine engel olarak ineffektif eritropoeze neden olurlar. Eritrosit membranının yapısında ve fonksiyonunda da pek çok bozukluk tanımlanmıştır. Membranın yapısında muhtemelen denatüre globinden oluşan birikimler gözlenirken, α spektrin miktarı azalır, fosfolipid-kolesterol oranı artar. Membranın viskozitesi ve rijiditesinde artmanın yanısıra otooksidasyona daha hassas hale gelir (18).

Klinik ve Laboratuar

Bu hastalara genellikle 6 ay-2 yaş arasında yenidoğanın uzamış fizyolojik anemisi nedeniyle ve ilerleyici solukluk, karın çevresinde artma, büyüme-gelişme geriliği şikayetleriyle başvurmaları sonucu tanı konulur. Bazı hastalar hemoglobinin 3-5 gr / dl' ye düşmesi sonucu acil tablo ile karşımıza gelirler (19). Genellikle hepatosplenomegali mevcuttur (20). Solukluk ve çabuk yorulma yaşamın ilk birkaç yılında belirir. Hastalık ilerledikçe tanı fizik görünümünden bile konabilir. Kafa şekli genellikle büyüktür, malar çıkıntılarının belirginleşmesi, burun kökünün çökmesi ve derinin çamur sarısı renk alması Cooley ve Lee tarafından " mongoloid " olarak değerlendirilmiştir.

Genellikle belirgin hepatomegali ve splenomegali mevcuttur. Bu nedenle karın bombedir. Kronik bacak ülserleri oluşabilir. Kardiyomegali, ödem, plevral efüzyonlar ve asit gibi kardiovasküler sistem anormallikleri nadir değildir (21).

Ekstramedüller hematopoeze bağlı iskelet değişiklikleri belirgin olabilir. Radyolojik olarak kranyum, dış tabulanın incelmeye ve orak hücre hastalığına benzer diploe kalınlaşması ile tipik " fırça kafa " görünümü verir. Metakarplarda belirgin olan kortekte incelmeye ve trabekül oluşumu ile iskelette yaygın osteoporoz vardır. Uzun kemiklerin patolojik kırıkları ve omurlarda çökme meydana gelebilir. İskelet olgunlaşması gecikir (22).

Tanı Hb elektroforezinde % 20-100 HbF, % 2-7 HbA₂ , % 0-80 HbA saptanmasıyla konulur. Ağır derecelerde ineffektif eritropoez ve splenomegali nedeniyle retikülosit sayısı % 1'in altındadır. Hücre başına düşen globin zincir çifti sayısında oluşan azalma hücre içi hemoglobin yoğunluğunda azalmaya ve mikrositoza yol açar. Ayrıca hücre başına düşen hemoglobin de azaldığından

hipokromi de ortaya çıkmaktadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) 50-60 μ^3 , eritrosit hemoglobin düzeyi 12-18 pg'a kadar düşmüştür. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonundaki (MCHC) düşüş, ortalama eritrosit hemoglobinindeki (MCH) düşüş kadar belirgin değildir. Periferik kan yaymasında poikilositoz, anizositoz ve polikromotofili görülür. Target hücreleri ve hemen her zaman çekirdekli eritrositler mevcuttur. Olgunlaşmamış hücreler de, periferik kanda görülebilir. Eritrosit sayısı 1-4 milyon arasında değişir. 10-25.000 arasında lökositoz vardır. Serum demiri belirgin derecede artmıştır, fakat demir bağlama kapasitesi genellikle hafif derecede yükselmiştir. Serumda indirekt bilürubin artışı, dışkı ve idrarda ürobilinojen artışı diğer hemolitik anemilerde de bulunabilen özelliklerdir (19,23).

Bu hastalarda eritrositlerin ozmotik direnci artmıştır. Eritrositler hipotonik tuzlu suda dirençlidirler. Ortalama eritrosit fragilitesi normalin alt sınırı olan % 0,4'ten (tuzlu serum) düşüktür (22).

Kemik iliği tamamen normoblastik, hiperplazik ve hipersellülerdir. Öncü eritrosit hücrelerinde hemoglobin içeriği azalmıştır ve sitoplazmik inklüzyonlar görülür. PAS pozitif boyanır, bu da glikojenin kullanılmadığını gösterir. Makrofajların " Gaucher " hücrelerine benzer görünümleri vardır (18).

α / β globin zincir yapımının retikülositte ölçülmesi ve yeni genotipleme yöntemleri ile gerçekleştirilen tanı metodları yaygınlaşmaya başlamıştır.

Thalassemia Majör ve Hemosideroz

Thalassemia'nın klasik tedavisinde uygulanan tranfüzyon rejimi ve modern tedavisinde uygulanan hipertransfüzyon rejimi, eğer yeterli dozda şelasyon yapılmazsa kronik demir birikimi ve buna bağlı bozukluklara yol açmaktadır (1).

Demir, canlı hücreler için esansiyel bir element olmasına karşın depo proteinleri olan apoferritin, hemosiderin ve taşıyıcı protein olan transferrinin bağlama kapasitesinin üzerinde ise serbest demir şeklinde toksik etki gösterir (24).

Normal koşullarda erişkin vücudunda 2,3-5,0 gr. demir bulunur. Bunun 1,5-3,0 gr'ı hemoglobinde, 300 mgr'ı plazmadadır. 200-1600 mgr, kadar bir kısım da depo demiri olarak saklanır (21).

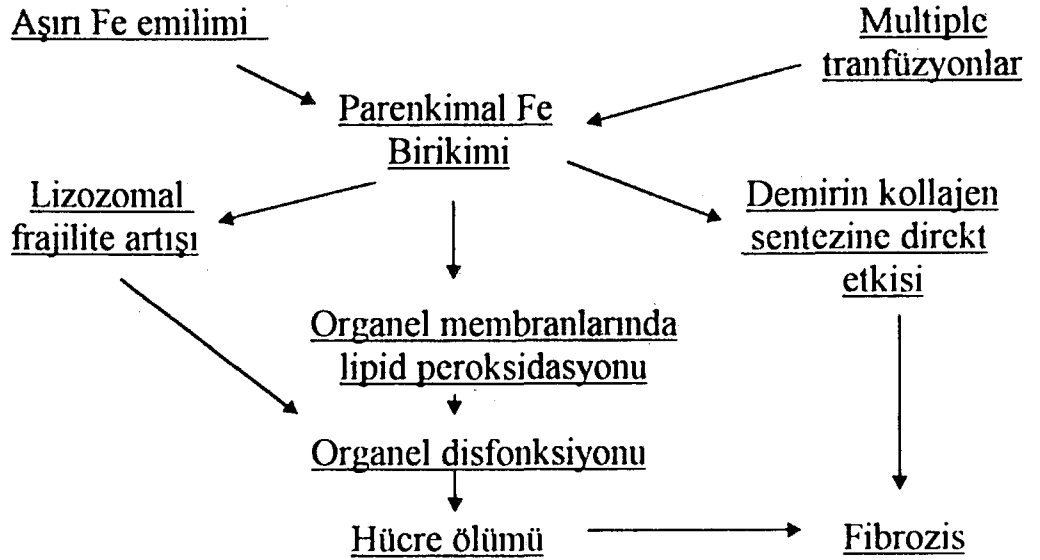
Thalassemia Majör'de intramedüller hemoliz sonucu eritroblastlardan ve yaşam süresi kısalmış eritrositlerden açığa çıkan demir hemoglobin yapımında kullanılmaz, dokulardaki demir depolarına yollanır. Kandaki azalmış hemoglobin düzeyi eritropoezi ve bu yolla bağırsaktan demir

emilimini uyarır. Eritropoezin ineffectif olması nedeniyle yıkılan eritroblastların demiri retiküloendotelyal sistem ve plazma yoluyla dokulara geçer. Kan transfüzyonları vücuttaki demiri daha da artırır, parankimal dokulara demir oturur ve hemosiderozun klinik belirtileri ortaya çıkar (25).

Modern transfüzyon tedavisi uygulanan thalassemia majörlü hastalarda ise ineffectif eritropoez baskılanacağı için bağırsaktan demir emilimi normale oldukça yakın düzeydedir. Ancak, bir ünite eritrosit süspansiyonu 200-250 mg. demir içerir. Thalassemia majörlü hastaların çoğunun yıllık transfüzyon gereksiniminin 200-300 ml/kg. olduğu düşünülürse transfüzyonlar günlük 0,25-0,40 mg/kg. demir yükü getirecektir. Birikmeye başlayan demir öncelikle retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından tutulur, fazlası ise parankimal depolanma ile doku hasarına neden olur. Thalassemia majörde vücutta biriken demir miktarının 500-750 mg/kg. olması toksisiteye ait klinik bulguların başladığı değer olarak kabul edilir (24,26).

Thalassemia majörde demirin gastrointestinal sistemden emiliminin artmasının nedenleri henüz açık değildir. Thalassemia'lı hastaya hiç kan transfüzyonu yapılmıyorsa da 13-18 yıl sonra artmış demir emilimi kolaylıkla hemosideroza yol açacaktır (27).

Demirin organlarda yaptığı hasarın mekanizması, başlıca karaciğer üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ancak yakın zaman önce ortaya konabilmiştir. Demir birikimine ikincil fibrozis ve siroz oluşumunda birçok mekanizma ileri sürülmekle birlikte en çok benimseneni demirin hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen radikallerini indüklediği görüşüdür (1,24).



SEKİL-1: Demir Toksisitesinin Patofizyolojisi

Demir organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olarak lizozom, mitokondri ve mikrozoamlarda fonksiyonel bozukluklara yol açar. Lizozomlarda hemosiderin birikimi membran frajilitesine neden olur. Enzimler sitozol içine boşalır, hücre ölümüne yol açar. Demir direkt veya lipid peroksidasyonunun güdümü ile kollajen gen transkripsiyonunu uyararak kollajen sentezini artırır (24).

Kronik demir birikimi, özellikle yeterli şelasyon tedavisi uygulanmayan hastalarda halen yaşamı tehdit eden komplikasyonların en sık ve en önemli nedenidir. Demir, doza bağımlı olarak karaciğer, kalp ve birçok endokrin organda hasara yol açar (1,7,24,26,28).

Kardiyak Hemosiderozis: Kardiyak hemosiderozis ve buna bağlı olarak gelişen ritm bozuklukları ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği talassemia majörlü hastalarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Demir birikimi öncelikle ventriküler miyokarda, daha sonra atriyal miyokarda ve en son olarak iletim sisteminde olmaktadır. Kardiyak tutulumun derecesi lif başına biriken demir miktarına ve tutulan lif sayısına bağlıdır. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, dilatasyona ve miyokardiyal fibrozise yol açmaktadır (28,29,30,31).

Aritmi ve konjestif kalp yetmezliği 6 yaş gibi erken bir dönemde saptanabilir. Fakat bu durumlar genellikle yaşamın ikinci dekadının ortalarına kadar başlamaz. Dikkatli medikal yaklaşımlara rağmen semptomatik kardiyak tutulumu olan vakaların yaşam süreleri birkaç aydan fazla değildir. Ekokardiyografi ve radyonukleid sineanjiografi ile hastalık gelişmeden önce miyokard disfonksiyonu saptanabilir (18).

Hepatik Hemosiderozis: Günümüz transfüzyon rejimleriyle sıklığı ancak 10 yaşından sonra artan hepatomegali, ekstramedüller hematopoez nedeniyle değil, hemosiderozise bağlı olarak oluşmaktadır (1).

Demirin karaciğer parankim hücrelerinde aşırı miktarlarda toplanması öncelikle fibrozise ve sonuçta siroza yol açmaktadır. Demir karaciğer için toksik olan birikme sınırına ulaşmadan önce (10.000 µg / gr. karaciğer yaş ağırlığı) uzun süre hemosiderin ve ferritin olarak depolanır. Demir birikimine sekonder fibrozis ve siroz oluşumunda birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte, en çok desteklenen demirin hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen radikallerini indüklediği görüşüdür. Talassemia majörlü hastalarda sık görülen transfüzyon kaynaklı hepatitis B ve hepatitis C enfeksiyonları demirin yaptığı toksik hasarı hızlandırarak kronik karaciğer hastalığı ve siroz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı ve siroz 15 yaş üzerindeki hastalarda kalp yetmezliğinden sonra ikinci sıklıkta görülen ölüm nedenidir (24,31,32).

Karaciğerdeki demir birikimi şelasyon tedavisine oldukça duyarlıdır ve hızla azaltılabilmektedir (33).

Tedavi

Bu hastaların tedavisine yaklaşımda dört ana unsur vardır. Transfüzyon tedavisi, demir şelasyonu, splenektomi ve kemik iliği transplantasyonudur. Gen mühendisliği ve globin sentezindeki farmakolojik aktivasyon hakkında yeni tedavi stratejileri geliştirilme aşamasındadır (18).

1. Transfüzyon tedavisi: Anemiye düzeltmenin tek ve etkili yolu düzenli kan transfüzyonlarıdır. Hemoglobün düzeyini belli bir seviyede tutmanın yararları araştırılmaktadır (16).

Wolman ve arkadaşları transfüzyon öncesi Hb düzeyini 8.5 gr/dl' nin üzerinde tutacak düzenli transfüzyon rejimini önerdiler. Bu uygulama dünyada genellikle benimsenen, 1960 yılından beri uygulanan standart tedavi şeklidir. Bu tedavi rejimi sağ kalım süresini uzattı. Fakat kemik anormallikleri ve anemik kardiyomiyopati bulguları devam etti (1).

Yaşam kalitesini düzeltmek için Pionelli ve arkadaşları 1969 yılında transfüzyon öncesi Hb düzeyini 10 gr/dl'nin üzerinde tutmayı amaçlayan hipertransfüzyon rejimini önerdiler. Hipertransfüzyon rejimine yaşamın ilk yıllarında başlanırsa, normal büyüme ve gelişmenin sağlandığı, hepatosplenomegali gelişiminin ve kemik anormalliklerinin önleendiği, gastrointestinal demir emiliminin ve kardiyak yükün azaltıldığı bildirilmiştir (1).

1980 yılında Propper ve arkadaşları tarafından bir diğer transfüzyon rejimi önerildi. Transfüzyon öncesi Hb düzeyini 12 gr/dl'nin üzerinde tutarak eritropoezi baskılamak, plazma hacmini arttırmak ve gastrointestinal demir emilimini azaltmayı amaçlayan bu rejime "Süpertransfüzyon" rejimi denmiştir. Süpertransfüzyon rejiminde, endojen eritropoezi tam baskılamak için Hb değerleri 14-15 gr/dl arasında tutulur. Kemik iliği kitlesi küçülür ve kan volümü yaklaşık % 20 azalır (1).

Kan transfüzyonları ile oluşabilecek izoimmünizasyona karşı lökositten fakir, yıkanmış ve filtreden geçirilmiş eritrosit süspansiyonları kullanılır (7).

Transfüzyonlar özellikle AIDS ve hepatitlerin naklinde tehlike arz eder. Ülkemizde hepatit B taşıyıcılığının % 15-20 olduğu hatırlanırsa, olayın ciddiyeti daha da dikkat çekicidir.

2. Demir şelasyonu: Thalassemia majorlu hastalarda transfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonu demir birikimidir. Demir birikiminin önlenmesi ve fazla demirin atılımının sağlanmasında en etkili ilaç " Desferrioxamin " dir. Halen günümüzde bu zahmetli ve uzun süreli tedavi, tek etkili yöntemdir. Uygulama cilt altı ve bazen damar içi yolla uygun bir pompa ile 25-40 mg/kg/gün dozunda, sürekli infüzyon ile (en az 12-18 saatlik süreyle) gerçekleştirilir. Bugün şelasyon uygulamasını, hastanın ve ailesinin tolere edebileceği, çalışmalarda en az yan etkilerin gösterildiği, yaklaşık beş yaş civarında ve laboratuvar değerleri (serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin vb.) gözönüne alınarak başlanmasını uygun gören tedavi rejimine karşın, iki yaşından itibaren başlanmasını öneren tedavi rejimi de vardır. Ayrıca son yıllarda oral yolla uygulanabilecek bir ilaç (Desferithiocin, EHPG, 1-2 dimetil 3 hidroksiprid 4-on) için çalışmalar sürmektedir (1,16,34).

Askorbik asit demir absorpsiyonunu arttırmaksızın demir ekskresyonunu artırır. $Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$ değişiminde ve dolayısıyla hücre içine girişinde etkilidir. Günde 100 mg uygulanabilir. Daha yüksek dozlar kalp sorunlarını arttırabilir. Artmış hematopoeze bağlı olarak folik asit eksikliği gelişebilir. 1 mg/gün folik asit verilmesi yararlı olabilir. Puberte öncesi kanda Zn düzeyi düşük bulunanlara , çinko sülfat verilebilir (16).

3. Splenektomi: Az sayıda ve miktarda transfüzyon alan hastalarda ekstramedüller hematopoezis nedeniyle splenomegali sıklıdır. Uygun miktarda transfüzyon uygulamaları splenomegaliyi önlemekte, hatta geriletmektedir. Ancak istenen Hb düzeyine ulaşabilmek için artmış kan hacmi nedeniyle intravasküler hacim artışı sonucu dalak büyüyebilir ve hipersplenizm gelişebilir. Ayrıca splenomegali batında mekanik sorunlar yaratabilir ve o zaman splenektomi gerekebilir. 200-250 ml/kg/yıl veya üzerinde eritrosit süspansiyonu ihtiyacı splenektomi endikasyonudur. Splenektomi gereken hastalara pnömokok, hemofilus influenza tip B ve meningokok aşılı işlem öncesi yapılmalıdır ve hastalar mutlak penisilin profilaksisine alınmalıdır. Splenektomi uygulaması en erken beş yaş, mümkünse dokuz yaş sonrası düşünülmelidir (16).

4. Kemik iliği nakli: Özellikle küçük yaşta, grafit versus host hastalığı riski az, transfüzyon sayısı ve dolayısıyla demir birikimi az hastalarda başarılıdır. 1982 yılından beri uygulanmaktadır. Doku grubu uygun vericisi olan ve sayısal kriterlere uygun hastalara denenebilir (1,16).

Ayrıca deneysel düzeyde gen çalışmaları da vardır.

Thalassemia Majör'de Endokrin Bozukluklar

Thalassemia'da multipl endokrin bozukluklar gösteren ilk olgu raporu, Bannerman ve arkadaşları tarafından 1967 yılında bildirilmiştir. Kronik demir birikimine ikincil endokrin bozukluklar, özellikle hemoglobin miktarını 10,5-11 gr/dl üzerinde tutmaya yönelik düzenli transfüzyonların uygulandığı, ancak beraberinde etkili dozda şelasyon yapılamayan olgularda sık olarak görülmeye başlanmıştır. Genellikle hastalıklar 10 yaşını geçtikten sonra ortaya çıkmaktadırlar. Birçok araştırmacı thalassemia majörlü hastalarda endokrin bozukluklarla sık olarak karşılaştığını rapor etmişlerdir (6,7,35).

Thalassemia Majör'lü hastalarda karşılaşılan endokrin bozukluklar:

- 1-) Büyüme - gelişme geriliği
 - 2-) Pubertal yetmezlik
 - 3-) Hipotiroidi
 - 4-) Hipoparatiroidi
 - 5-) Hafif kompanse adrenal yetmezlik
 - 6-) Glukoz intoleransı ve insüline bağımlı diabetes mellitus
- şeklinde sıralanabilir (5).

Büyüme - Gelişme Geriliği: Günümüzde uygulanan modern tedavi yöntemleriyle hastaların normal büyüme eğrilerinden sapmaları 9-10 yaşından sonra başlamakta ve pübertal yaşlara gelindiğinde iyice belirginleşmektedir (36).

Sorunun büyüme hormonu azlığından çok, düşük somatomedin düzeyleriyle ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca doku hipoksisi, ineffektif eritropoez, pubertal yetersizlik, desferoksamin tedavisi ve çinko eksikliği fiziksel gelişme geriliğine yol açan diğer faktörlerdir (16).

Büyüme-gelişme geriliğinin önlenbilmesi, başlıca infüzyon ve şelasyon tedavilerinin iyi bir şekilde uygulanabilmesine bağlıdır. İkinci olarak pubertal yetmezliği olan hastalarda gonadotropin ve gonadotropin releasing hormonların verilmesi puberteyi uyarıp boy uzamasına katkıda bulunabilecektir. Bazı hastalarda büyüme hormonu ve somatomedin-C tedavisi düşünülebilir (37,38).

Pubertal Yetmezlik: Seksüel maturasyon geriliği thalassemia majörlü hastalarda oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Borgna Pignatti'nin 250 hastalık serisinde 14 yaş üzerindeki hastalarda pubertal gelişme oranı kızlarda % 38, erkeklerde % 67 olarak bulunmuştur (36).

Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme-gelişme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır (5).

Seksüel matürasyon geriliği başlıca şu faktörlere bağlanmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki bozukluklar, gonadal fonksiyon bozukluğu, çinko eksikliğinin gonad fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi, karaciğer patolojisi nedeniyle seks steroidlerinin aktif hale dönüşmemesi gibi sıralanabilir (36,39).

Sonuç olarak olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi, disfonksiyonun yerine göre yapılmalıdır. Ancak her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önlenmelidir, çünkü geliştikten sonra yapılan replasman tedavisi ile komplet pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarılammaktadır. Bu nedenle şelasyon tedavisine erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir (36,38,39).

Hipotiroidi: Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir. 10 yaşın üzerindeki hastalarda % 50'ye varan oranlarda primer hipotiroidinin varlığı gösterilmiştir. Bunların büyük kısmı bazal tiroid hormonlarının normal olduğu, TRH yanıtı ile tanımlenen subklinik primer hipotiroididir (6).

Hipoparatiroidi: Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır. Bu patolojiye, paratiroid bezlerinde demir birikimine bağlı hipoparatiroidinin ve 25 (OH) vitamin D düzeylerindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidinin yol açtığı düşünülmektedir (40).

Adrenal Yetmezlik: Thalassemia'lı hastalarda demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülozadadır. Ancak, ileri yaşlarda zona fasikülatada da birikme olabilir. Hastalarda genellikle bazal ACTH ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir. Gerek bazal gerekse ACTH uyarısına DHEA ve DHEA-S yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil seks karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (41).

Glukoz İntoleransı ve İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus: Glukoz intoleransı ve insüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) 15 yaş üzerindeki hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Sıklığı iyi tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında farklılık göstermektedir. Belirgin İBDM sıklığı % 6 ile % 10 arasında değişen oranlarda verilmekle birlikte, glukoz intoleransı

gösteren prelinik olguların eklenmesiyle bu oran % 50 düzeyine çıkmaktadır (9,10,12,13). Glukoz intoleransı ve İBDM patogeneğinde rol alan olası mekanizmalar şunlardır:

1-) *Demir birikimine bağlı pankreatik beta hücre hasarı sonucu gelişen insülin azlığı:* Otopsilerde pankreasta yoğun hemosiderozis ve fibrozisle uyumlu artmış ekojenitenin derecesi ile glukoz intoleransı ve İBDM arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca uyarılara insülin ve C-peptid yanıtlarının düşük olması da destekleyici bir bulgudur (10,35,42).

2-) Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda glukoz intoleransı ve İBDM ile daha sık karşılaşılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve siroza bağlı olarak insülin rezistansı gelişmekte ve bu durum kendini hiperinsülinizm şeklinde göstermektedir. *Thalassemia*'lı hastalarda glukoz tolerans testleri yapıp insülin ve C-peptid düzeylerine bakıldığında bazal insülin düzeyleri normal-yüksek olmakla birlikte test süresince izlenen insülin salınımı yeterli değildir. C-peptid/insülin oranlarına bakıldığında da sonuçlar, hem insülin rezistansı hem de beta hücre rezervinin azalmasının glukoz intoleransından birlikte sorumlu olduklarını düşündürmektedir (8,9).

3-) *Genetik faktörler:* Ailelerinde diabetes olan *thalassemik* bireylerde İBDM gelişimi ile daha sık karşılaşılmaktadır (10,11,12).

4-) Ek olarak bazı hastalarda İBDM'un akut viral hepatitis atağından kısa bir süre sonra gelişmesi bazı hepatitis virüslerinin diabetes gelişimini uyardığını düşündürmüştür (10).

En önemli patogenetik mekanizma, demir birikiminin gerek karaciğerde gerekse pankreas beta hücrelerinde yaptığı hasar olarak gözükmektedir. İtalya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada şelasyon tedavisi öncesi dönemde 10 yaş üzerindeki hastalarda İBDM sıklığı % 17,5 iken şelasyon tedavisi uygulanan 448 hastalık bir seride bu oran % 6,5 olarak bildirilmektedir (10). De Sanctis ve arkadaşları tarafından bildirilen bir seride de glukoz intoleransı ve İBDM gözlenen hastalarda demir birikiminin bir kriteri olan ferritin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (9).

Bu komplikasyonun önlenmesi için de gerekli birinci koşul, şelasyon tedavisinin düzenli olarak kullanılmasıdır. Ayrıca glukoz intoleransı gözlenen hastaların, daha sık olarak izlenmesi ve İBDM gelişiminin önüne geçmek için daha yoğun şelasyon tedavilerinin (intravenöz yüksek doz Desferrioksamin) gündeme gelmesi uygun olacaktır. Bunun yanısıra hepatitis virüslerinin kronik karaciğer hastalığının ve belki de İBDM gelişimindeki rolü gözönüne alınarak hastalara yapılan transfüzyonlarda hepatitis B ve hepatitis C yönünden taranmış güvenli kanlar kullanılmalı, ayrıca hastalar tanı alır almaz hepatitis B'ye karşı aşılmalıdır (9,10).

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, kronik bir hiperglisemi durumudur. Bu kronik hiperglisemi durumunun temelinde, çevresel ve genetik etkenler bulunmaktadır. Hiperglisemi, beta hücrelerinin salgıladığı insülinin yokluğuna veya insülin etkisine zıt etkenlerin fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkar. İnsülin etkisiyle karşı etkenlerin arasındaki dengesizliğin sonucu olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar belirir.

Teşhis Kriterleri:

Diabetes mellitus, kuvvetli susuzluk, idrar artışı, hızlı kilo kaybı ve bazen de koma ile kendini gösterir. Kan şekeri artmıştır. Artan kan şekeri, idrarla itrah edilir. Günün her hangi bir saatinde 200 mg/100 ml glukoz değeri aşılsa, diabet teşhisi kesinleşir. Eğer tanıya götüren bulgular yetersiz ise, oral glukoz tolerans testi yapılabilir.

Diabetes Mellitus:

Venöz tam kanda açlık kan şekeri % 120 mg'ı, parmak ucu kapiller kanında aynı değeri venöz plazmada ise % 140 mg'ı geçer.

Glukoz yüklemeden 2 saat sonra venöz tam kanda glisemi % 180 mg'ı, parmak ucu kapiller kanında % 200 mg'ı, venöz plazmada % 200 mg'ı aşar.

Glukoz Tolerans Bozukluğu:

Açlık kan şekeri, ven kanında ve parmak ucu kapiller kanında 120 mg'ın altındadır. Venöz plazmada ise 140 mg'ın altındadır.

Glukoz yüklemeden iki saat sonra ven kanında glisemi değeri 120 ile 180 mg arasında, kapiller kanında 140 ile 200 mg arasında, ven kanı plazmasında ise aynı şekilde 140 ile 200 mg arasındadır.

Diabetes mellitus semptomlarının bulunmadığı kimselerde açlık kan şekeri ve glukoz yükleme 2. saat glisemi kriterlerinin diabet lehinde olması,

diabetes mellitus teşhisi için yeterli değildir. Bu gibi durumlarda, ilave bir kriter daha aranır. Bu da, mesela glukoz yüklemenden 1 saat sonraki kan şekeri değeri olabilir. Bu değer de % 200 mg değerinin üzerinde ise, diabetes teşhisi konur (43).

Diabetes mellitus, son yıllara kadar homojen ve tek bir hastalık gibi görülmüş, son yıllarda tek bir diabetes değil, farklı diabetesler olduğu görüşü yerleşmeğe başlamıştır. Diabetes mellitus'un otozomal resesif geçişli bir tek hastalık tablosu olduğu varsayılan yıllarda, *prediabet*, *diabet öncesi durum* gibi kavramlar ile düşünülmüştür. 1960-70 yılları arasında Diabetes Mellitus;

a-) Prediabet

b-) Subklinik diabetes (*latent diabetes; potansiyel diabetes; kimyasal diabetes*)

c-) Manifest diabetes (*linik diabetes; aşikar diabetes*)

olmak üzere üç devreye ayrılmıştı. Prediabet devresi, diabetes genini taşıdığı varsayılan kişilerde, henüz hiçbir test ile glukoz tolerans bozukluğu veya insülin salgılanma yetersizliği gösterilemeyen devre için kullanılmaktaydı. Subklinik diabetes, glukoz tolerans testinde patolojik cevap alınan fakat henüz açlık kan şekeri normal olan kişilerin durumunu belirtmekte kullanılıyordu. Manifest diabetes ise, açlık kan şekerinin de yükseldiği, aşikar diabetes mellitus devresini karşılayan deyimdi.

Bu devreleri, tip 2 ve obez diabeteslerde bilimsel amaç taşımadan şimdi de kullanabiliriz. Bu deyimler obez ve glukoz toleransı bozuk kişilerde profilaksi amacıyla vereceğimiz beslenme rejimlerinin mantıki dayanaklarını oluşturabilirler. Bunu hastaya da kabul ettirmek için, uygulamada henüz bu deyimlerin değeri varsa da, bilimsel sınıflamada bu devrelerin değeri kalmamıştır (43).

Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması:

a. Klinik Şekiller

- *Diabetes Mellitus*

1-) İnsüline bağımlı tip 1

2-) İnsüline bağı olmayan tip 2

a-) Obez

b-) Obez değil

c-) MODY

d-) Malnütrisyonu bağı diabetes mellitus

3-) Pankreas hastalığına bağı diabetes

4-) Hormon sebepli (akromegali, cushing vs.)

5-) İlaçlara bağı (steroid)

- 6-) İnsulin reseptör anomalileri
- 7-) Bazı genetik sendromlar
- 8-) Muhtelif sebepler
 - *Glukoz Tolerans Bozukluğu*
 - a-) Obez
 - b-) Obez değil
 - c-) Bazı koşullara veya sendromlara bağlı glukoz tolerans bozukluğu (steroid kullanma, akromegali vs.)
 - *Gebelik Diabeti*

b. İstatistik Risk Durumları

- Glukoz toleransının daha önce bozuk bulunması
- Glukoz toleransının bozukluk eğilimi göstermesi (43)

GLUKOZİLLENMİŞ HEMOGLOBİN (HbA_{1c})

Nonenzimatik glukozillenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk olarak gösterilen protein hemoglobindir. Hemoglobin kan glukoz düzeyinin belirlediği ölçüde, eritrosit ömrü süresince glukozillenmektedir. Erişkin insan eritrositinin başlıca hemoglobini olan HbA (HbA₀)'dan nonenzimatik glukozillenme ile oluşan HbA₁ komponentleri ilk olarak 1958'de Allen ve ark. tarafından iyon değiştiricili kolon kromatografisi ile izole edilmiş ve elusyon sırasına göre HbA_{1a} , HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak adlandırılmıştır. HbA_{1a} da 1978'de Mc Donald ve ark. tarafından HbA_{1a1} ve HbA_{1a2} olmak üzere iki alt fraksiyona ayrılmıştır. HbA₁ komponentleri HbA'nın β zincirlerinin N terminal valin amino asidlerinin glukozillenmesi -“ β N terminal glukozillenme ”- ile oluşmuştur. HbA₁ komponentlerinin izole edilmelerinden 10 yıl sonra, 1968'de, Rahbar, diabetes mellituslu kişilerde, HbA_{1c} düzeyinin sağlıklı kişilerden 2-3 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bu bulgu, daha sonra farklı araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır. 1980'de Shapiro ve ark. sadece “ β N terminal ” pozisyonlarda değil, “ α N terminal ” pozisyonlarda ve bazı lizin amino asidlerine ait ε-amino gruplarında da glukozillendiğini saptamışlardır. 1984'de Flückiger ve ark. tarafından da HbA'nın “ β N terminal ” ve “ non β N terminal ” pozisyonlarda yaklaşık aynı oranda glukozillendiği saptanmıştır.

Glukozillenmiş hemoglobin parametresinin, diabetin tanısında, diabetiklerin kontrolünde ve diabet komplikasyonlarının tanınmasında bir

gösterge olarak değerinin saptanması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır.

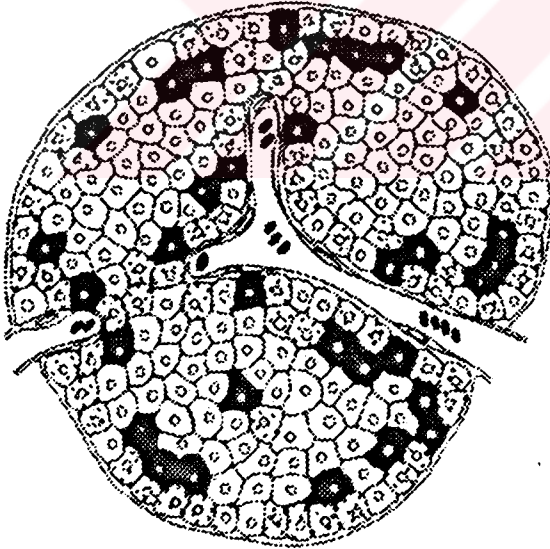
Bu araştırmaların bulguları, kanın glukozillenmiş hemoglobin değerinin saptanması ile diabet tanısının konulamayacağını, fakat diabetiklerin metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir. Kanın glukozillenmiş hemoglobin değerinin, kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki ortalama 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir (44).

Thalassemia ve trizomi 21 gibi fetal hemoglobinin olduğu durumlarda yapılan glikolize hemoglobin ölçümleri yanlışlıkla yüksek değerler verebilir. Kan früktozamin düzeyi ölçümü 2-3 hafta gibi kısa süre öncesinin glisemik değerlerini vermesi açısından daha kullanışlıdır (45).



PANKREAS

Pankreas insulin ve glukagon gibi iki major hormonun salımını düzenler. Bu hormonlar beslenme durumunu düzenleyen enzimatik sistemin tamamlayıcısıdır. Somatostatin parakrin faktör olarak önemli bir rol oynar ve glukagon ile insulin sekresyonunu inhibe eder. Pankreatik polipeptid de yine adacık hücrelerinden izole edilmiştir. Plazma insülin seviyesinde artış, büyüme hormonu, glukokortikoidler, östrojen, progesteron, paratiroid hormon ve tiroid hormonlarının eksojen alımı veya endojen artışıyla görülür. Morfolojik olarak Langerhans adacıkları başlıca 3 tip hücre içerir. (46).



- ⊙ A HÜCRESi (glucagon)
- D HÜCRESi (somatostatin)
- ⊙ B HÜCRESi (insulin)

SEKİL-2: Pankreas Langerhans Adacığı

A hücreleri glukagon, B hücreleri insülini sentez ederler. A hücreleri periferde ve B hücrelerinin etrafında bulunurlar. D hücreleri de yine adacıkta, periferde bulunurlar ve somatostatin granüllerini içerirler. Fetal insan pankreasındaki F hücreleri D hücrelerine çok benzerdir. Başlıca pankreatik polipeptid içerirler ve paraduodenal Langerhans adacıklarının periferinde bulunurlar. Her adacık A, D ve çevresindeki B hücreleriyle bir fonksiyonel ünite olarak görev yapar. Total endokrin dokunun % 25'i A, % 60-65'i B ve % 10'u da D hücresinden oluşur. A ve D hücreleri B hücrelerinin ilk tabakasıyla temas halindedir. B hücreleri birbirleriyle güçlü bir şekilde bağlantı kurmuşlardır. Bu da bir hücrenin sekresyon kabiliyetinin diğer bir hücrenin sekresyon kabiliyetini arttırdığını düşündürmektedir. Ve bu birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışma tarafından da gösterilmiştir (46).

Tablo-1

Adacık Hücrelerinin Aktivitesinde Glukoz ve Pankreatik Sekretuar Ürünlerin Birbirlerine Etkisi

Sekretuar Ürünler	Adacık Hücre Aktivitesi		
	B hücresi	A hücresi	D hücresi
İnsülin	—	↓	?
Glukagon	↑	—	↑
Somatostatin	↓	↓	—
Glukoz aktivitesi	↑	0	↑ veya ↓
Hücre dağılımı	60%	25%	10%

* —, etkisiz; ↓, azaltır; ?, bilinmiyor; ↑, artırır.

Üç ilave morfolojik özellik adacık sekretuar fonksiyonlarında tamamlayıcı bir rol alır. Nörovasküler bağlantılar adacık hücrelerinin periferik tabakalarında oldukça güçlü bir şekildedir. Bu da özellikle glukoz olmak üzere bu hücrelerin sinirsel ve hümorale sinyallerle şiddetinin değiştirildiğini desteklemektedir. Bu bölge glukoz taşıyıcılarını içeren duyarlı bölgedir. Ve muhtemelen otonom sinir sistemi ve beyin, özellikle hipotalamusun ventromediyal nükleusu tarafından düzenlenirler. Sıkı ve aralıklı bağlantılar adacık hücreleri arasındaki elektrik ve hümorale sinyallere tam olarak olanak sağlar (46).

İnsülinin moleküler ağırlığı 5.800 daltondur. Periferik kan plazmasında, insülinin molar konsantrasyonu C-peptid'den 3,5 kez daha azdır. Bu da insülinin kısa yarılanma ömrü ve metabolik klirens hızıyla açıklanmaktadır (46).

Tablo-2

İnsülin, Proinsülin ve C-Peptid Plazma Konsantrasyonları

	İnsülin	Proinsülin	C-Peptid
Açlık	2-15 μU/ml	15%'i insülinin	0.9-3.5 ng/ml
Oral glukoz	30-50 μU/ml	12%'i insülinin	4.4-7.6 ng/ml
Pik değeri	4.8 dk.		17.2 dk.
Yarılanma ömrü	16.4 ml/dk	6.7 ml/dk	4.6 ml/dk

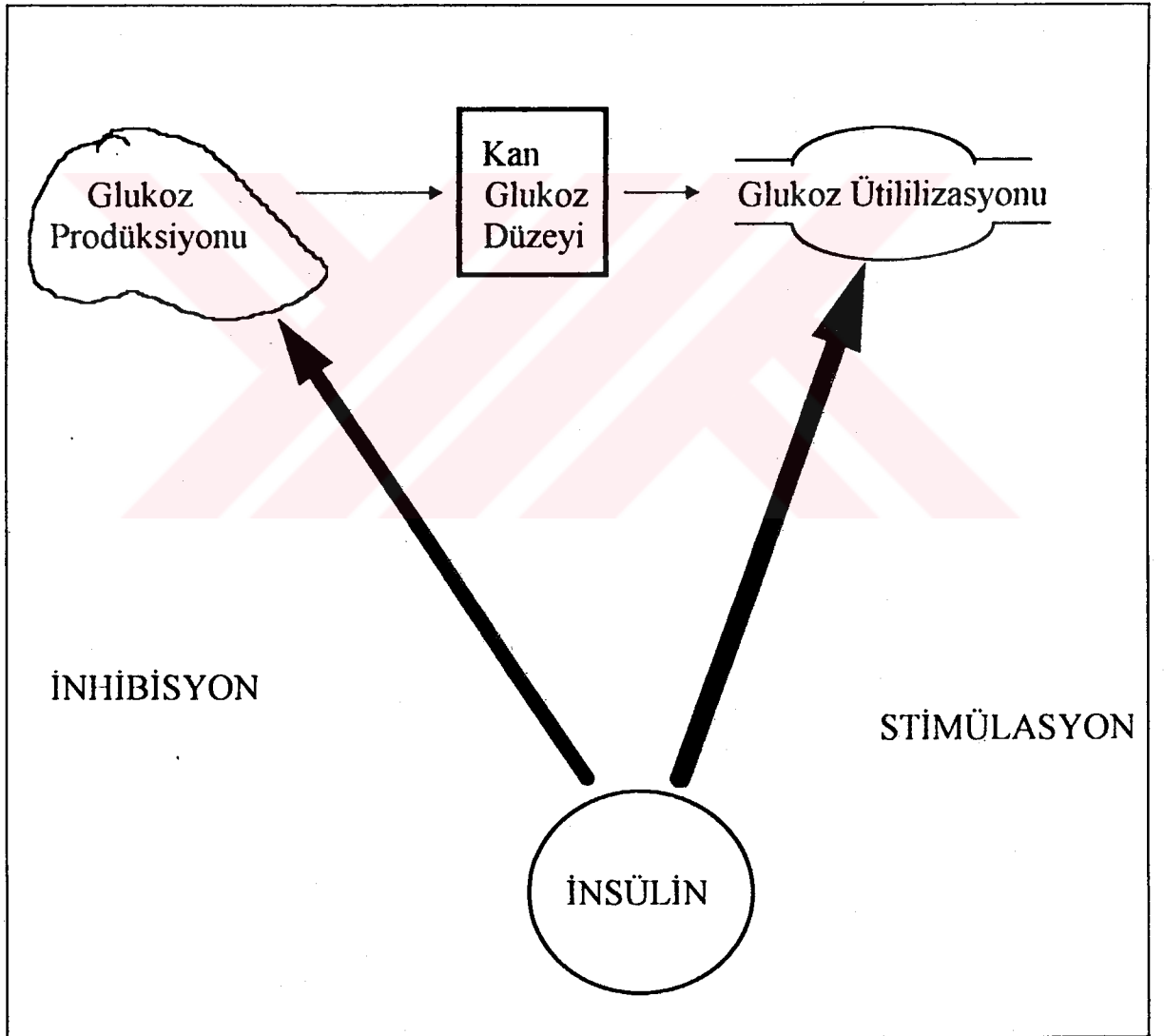
Proinsülin B hücrelerince zayıf bir şekilde salınırlar. C-Peptid'in biyolojik olarak aktivitesi yoktur. Kanda spesifik radyoimmünojenik ölçüm için kullanılır. Diabetik bir hastada glukagona C-peptid cevabı, rezidüel insülin sekresyon rezervini göstermesi açısından iyi bir indeks olarak kullanılır. Kandaki proinsülin plazmadan elektroforetik ayrılma yöntemiyle ölçülebilir. Yapısal olarak anormal insülinde bildirilmiştir (46).

İnsülin Sekresyon ve Regülasyonu:

İnsülin sekresyonu glukoz, aminoasit metabolizma ürünleri, nörotransmitterler ve hormonlar tarafından in vivo ve in vitro olarak modifiye edilir.

Glukoz insülinin bifazik salınımı indükler, glukoz alımından sonraki ilk dakikalardaki akut sekretuar fazı, uzun ikinci bir faz izler. Gözlemler insülin salınımının B hücresinde iki havuzlu bir sistemle olduğunu göstermiştir. İlk faz küçük ama derhal salınım olarak veren bir insülin kompartımanı, ikinci faz ise depolanmış proinsülinin bölünmesi ve yeni sentez edilen insülinin daimi salınımı ile sağlanmaktadır. Aminoasitler gibi, gastrointestinal hormonlar da insülin sekresyonunu stimüle ederler. Bu da göstermektedir ki oral glukoz yüklemesi sonrası insülin salınımı intravenöz glukoz enjeksiyonuna göre daha büyük miktarda olmaktadır. Katekolaminler (epinefrin, norepinefrin) α-adrenerjik etki yoluyla insülin salınımını inhibe, β adrenerjik reseptör yoluyla da stimüle ederler. Bununla birlikte B hücrelerinde α-adrenerjik etki baskın durumdadır. Parasempatik sinir sisteminin stimülasyonu ve asetil kolin alınımı

insülin sekresyonunu artırır. Merkezi sinir sistemi de insülin sekresyonunun regülasyonuna iştirak eder. Hipotalamusun ventromediyal çekirdeğinin stimülasyonu insülin sekresyonunu süprese eder. Glukagon insülin sekresyonunu artırır. Kortizol ve büyüme hormonu glukoza bağı insülin salımını artırır. Somatostatin insülin salımını inhibe eder. Açlık durumunda ve glukoza uyarılmış iki fazlı insülin cevabında olduğu gibi insülinin plazma seviyeleri ilerleyen puberte süresince artar. Erken puberte dönemindeki çocuklara göre geç puberte döneminde en yüksek insülin seviyesi gözlenir (46).



Şekil-4: Glukoregulasyon'da insülinin rolü.

İnsülin Etkisi:

İnsülin sindirim yoluyla alınan gıdaların metabolizma ve depolanmasını sağlayan başlıca anabolizan faktördür.

Yemek sonrası artan insülin sekresyonu glukozun karaciğer, yağ ve kas dokusu tarafından alınımını sağlar. Lipolizi, amino asit ve keton cisimciklerinin atılımını engeller. İnsülin antikatabolik bir etkiye sahiptir. Glukozun dokular tarafından alınımı kan glukozunu düşürür. Beyin, kırmızı kan hücreleri, gonadlar ve kısmen de karaciğerin glukoz alımı insülinde bağımsızdır. İnsülin hücre düzeyinde spesifik reseptörleri sayesinde etki eder. İnsülin reseptörleri özellikle karaciğer, böbrek, yağ dokusu, eritrosit ve kas olmak üzere tüm dokularda bulunur. İnsülin reseptörleri yine beyinde yoğun bir şekilde olfaktor bulbus, hipotalamus ve limbik sistemde vardır. Bu reseptörlerin etki mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte bu reseptörlerde tirozin kinaz egemenliği amino asit alınımında olduğu gibi glikoliz, glikojenez ve lipojenezdeki enzimatik yolu uyarır. İnsülinin beyinde sentez edilmesi halen tartışılan bir konudur. İnsülin, kan beyin bariyeri olmaksızın da ventrikül çevresindeki organlar yoluyla beyne hızlı bir şekilde geçiş yapar. Buna ilave olarak beyin kılcal damarlarının endotelial hücrelerinde reseptör bağımlı bir transport sistemi olduğu varsayılmaktadır. Plazma ve serebrospinal sıvıdaki insülin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin birbirlerine paralel olduğu gösterilmiştir. İnsülin beyinde açlık ve tokluk hissini düzenleyen faktörlerden birisidir. İnsülin protein kinaz C gibi hücre içi proteinlerin fosforilasyonunu indükler, fosfoinositol yolunu uyarır, adenil siklaz aktivitesini azaltır ve adenosin 3',5'-siklik fosfat (cAMP)'ın intrasellüler seviyesini düşürür (46).

İnsülin Katabolizması:

İnsülin başlıca karaciğer, böbrek ve kas seviyesinde insülin proteaz parçalayıcı enzim ve glutatyon insülin transdehidrogenaz gibi spesifik enzimler yoluyla parçalanır. Bu enzimlerin sentezi ve aktivitesi insülin tarafından düzenlenir. Buna ilave olarak insülin reseptör kompleksleri endozomlara alınır ve intrasellüler insülin hücre içinde daha ileri düzeyde parçalanır. Az miktarda insülin idrar yoluyla atılır (46).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Ünitesi tarafından izlenen, yaşları 3 4/12-17 yıl ($9\ 8/12 \pm 11/12$) arasında değişen; 13'ü kız 7'si erkek 20 beta thalassemia majör tanısı almış çocuk üzerinde uygulandı. Çalışma için hastaların anne ve babalarından izin alındı.

Olguların boyları ayakta ve çıplak ayakla ölçüldü. Tüm çocuklar üzerlerinde sadece iç çamaşırı olacak şekilde tartıldı. Kemik yaşları *Greulich ve Pyle* atlasına göre sol el-elbilek grafilerinden belirlendi (47).

Boy yaşı Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için hazırladıkları değerler temel alınarak saptandı. " Tanner " evrelemesi kullanılarak pubertal dönemleri tespit edildi.

Obesite değerlendirilmesi için body mass indeks, (BMI) kilo (Kg) / boy² (m) formülü kullanılarak hesaplandı.

İlk transfüzyon yaşı, yıl içi transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri, ailede diabetes varlığı ve şelasyon tedavisinin başlangıç yaşı ile ilgili bilgiler ebeveynlerden ve hematoloji servisinin hasta takip dosyalarından alındı. Olgulardan 4'ünün 2. derece akrabalarında Tip 2 diabetes mellitus saptandı. Olguların tümü, haftada 5 gün ortalama 40 mg / gün dozunda subkütan Desferrioksamin (Desferal) ve 100 mg / gün oral C vitamini kullanmaktaydı. Olgular bunların dışında başka bir ilaç almıyordu.

Serum ferritini RİA metodu ile ölçülerek, yıllık iki ölçümün ortalama değeri alınmıştır. Hemoglobin düzeyleri Coulter T - 660 cihazında gr/dl olarak ölçülmüştür.

HbA_{1c} düzeyleri turbidimetrik yöntemle Technicon RA - XT autoanalyser cihazıyla (BM/Hitachi Boehringer - Mannheim), fruktozamin düzeyleri ise spektrofotometrik yöntemle (Johnson - Baker) tespit edildi.

Bütün olgulara üç gün yüksek karbonhidrat içeren diyet sonrası, transfüzyon öncesinde oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Bu amaçla 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08'de intravenöz kateterle kan şekeri, insülin, C-Peptid, fruktozamin, AST ve ALT için düz kan, HbA_{1c} için EDTA'lı kan örnekleri alındı. Kilo başına 1,75 gram glukoz, maksimum 75 gr olacak şekilde 5 dakika içinde içirildi. Kan şekeri, insülin ve C-Peptid değerleri

için 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda kateterle kan alındı. OGTT'nin yorumu National Diabetes Data Group'un kriterlerine göre yapıldı.

Kan glukozu simültane olacak şekilde, Glukoz Oksidaz yöntemiyle Gem - Profiler Sentrifugal Analyser cihazı kullanılarak tespit edildi. İnsülin, C-Peptid ve fruktozamin çalışmak üzere serum ayrılarak -20°C 'de saklandı. Serum insülin değerleri Gamma Counter cihazıyla (Rıastar Packard A Canberra Company) RIA yöntemiyle (Diagnostic Products Corporation, CA) belirlendi. Serum C-Peptid düzeyleri Double Antibody RIA yöntemiyle (Diagnostic Products Corporation, CA) ölçüldü. AST ve ALT düzeyleri Gem - Profiler Sentrifugal Analyser cihazıyla tespit edildi.

OGTT sırasında bulunan pik insülin değeri ve simültane kan şekerinin birbirine oranı (I / G), glukoz yüklemesine pankreas β hücre yanıtını gösteren bir kriter olarak değerlendirildi.

NMR (Nuclear Magnetic Resonance) karaciğer ve pankreasta demir birikimini göstermek amacıyla kullanıldı. T1 ve ileri tetkik olarak T2 ağırlıklı sekanslarda Philips Gyroscan 0,5 Tesla Magnet makineyle çekimler yapıldı. Çalışma grubu;

- Yaş gruplarına göre, <73 ay ($n=6$), 73-133 ay ($n=6$), >133 ay ($n=8$),
- Altı yaş üstü çocuklarda splenektomi varlığı ($n=4$) ve yokluğu ($n=10$),
- Ferritin seviyesi 1500 ng / dl altında ($n=10$) ve üstünde ($n=10$),
- On yaş üzerindeki çocuklarda 5 yıl ve daha az desferal alanlar ($n=5$) ve 5 yıldan fazla alanlar ($n=5$),
- Pankreas MR'ı normal ($n=9$) ve patolojik ($n=11$) olanlar,
- On yaş üstü çocuklarda, glukoz toleransı normal ($n=6$) ve bozulmuş ($n=4$) olanlar,
- Prepubertal olanlarla (P1; $n=12$), pubertal olanlar (P2-5; $n=8$),
- OGTT'ye pik insülin cevabına göre, insülin pik değeri $30 \mu\text{U} / \text{ml}$ 'nin altında ($n=11$) ve üstünde olanlar ($n=9$) şeklinde ayrılmıştır.

Gruplar arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde ANOVA, Tukey-B, Mann-Whitney U, Ki-kare ve basit korelasyon testleri yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu işlemler için IBM-PC bilgisayarda SPSS istatistik programı kullanıldı.

OGTT'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

OGTT'nin yorumu; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veya Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu (NDDG) tarafından belirlenen kriterlere göre yapılabilir. WHO kriterlerine göre OGTT'nin değerlendirilmesi son derece basit ve kolaydır. Ancak WHO kriterlerinin fazla seçici olmaması nedeniyle NDDG kriterlerinin esas alınması daha çok kabul görmektedir. Bununla birlikte diabet taramalarında açlık ve 2'nci saat değerleri yeterli olduğu için WHO kriterleri kullanılmaktadır (48).

Tablo-3

NDDG Kriterlerine Göre OGTT Yorumu

	Normal Glukoz Toleransı	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Aşıkır Diyabet
Kan glukoz düzeyi (mg / dl)			
Açlık	≤115	<140	≥140
30.,60. ve 90. dk değerlerinden en az birisi	<200	≥200	≥200
120. dakika	<140	140-199	≥200

Tablo-4

WHO kriterlerine Göre OGTT Yorumu

Kan glukoz düzeyi (mg / dl)	Normal Glukoz Toleransı	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Aşıkır Diyabet
Açlık	≤115	115-139	≥140
120. dakika	<140	140-199	≥200

BULGULAR

Beta thalassemia majör tanısı ile SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Ünitesinde takip edilen 20 çocuk pankreas beta hücre fonksiyonları açısından incelendi.

Çalışma grubundaki olguların 13'ü (% 65) kız, 7'si (% 35) erkekti (Grafik 1). Yaşları 3 4/12 - 17 yıl arasında ve yaş ortalamaları $9\ 8/12 \pm 11/12$ idi.

Olguların fiziksel özellikleri tablo 5'de gösterilmiştir. Tablo 5'de görüldüğü gibi;

- Kronolojik yaş ortalaması: $9\ 8/12 \pm 11/12$ yıl
 - Kemik yaşı ortalaması: $8\ 7/12 \pm 10/12$ yıl
 - Boy yaşı ortalaması $8\ 2/12 \pm 9/12$ yıl
 - 12 olgunun puberte evresi: P1 (% 60)
 - 4 olgunun puberte evresi: P2 (% 20)
 - 3 olgunun puberte evresi: P3 (% 15)
 - 1 olgunun puberte evresi: P4 (% 5)
- olarak bulundu.

Olguların vücut ağırlığı, boy ve Body Mass İndeksleri (BMI) tablo 6'da görüldüğü gibi;

- Vücut ağırlıkları ortalaması: $27,25 \pm 2,21$ kg
 - Boy ortalaması: $1,27 \pm 0,05$ m
 - BMI ortalaması: $16,4 \pm 0,4$
- olarak bulundu.

Tablo 7'de olguların laboratuvar ve klinik özellikleri incelendiğinde;

- İlk transfüzyon yaşı ortalaması: $1\ 11/12 \pm 4/12$ yıl
- Şelasyon tedavisi başlangıç yaşı ortalaması: $5\ 6/12 \pm 7/12$
- Yıl içi serum ferritin ortalaması: $2136,9 \pm 287,92$ ng / ml
- Yıl içi transfüzyon öncesi Hb ortalaması: $8,97 \pm 0,2$ gr / dl
- Serum AST ortalaması: $43,25 \pm 5,85$ U/L
- Serum ALT ortalaması: $42,6 \pm 7,43$ U/L
- Serum HbA_{1c} ortalaması: $5,08 \pm 0,16$ % Hb
- Serum fruktozamin ortalaması: $1,49 \pm 0,04$ mmol/l
- Olguların 4'ünde splenektomi mevcuttu (Olgu no-13, 16, 17 ve

— Ailede diabet varlığı 4 olguda mevcuttu. Hepsinde 2'nci derece akrabalarda ve Tip 2 Diabetes Mellitus olduğu saptandı.

— Karaciğer ve pankreas NMR değerlendirilmesi normal=0, hafif derece hipointansite=1, orta derece hipointansite=2, ağır derecede hipointansite=3 olacak şekilde değerlendirildi. Karaciğer MR'ı 2 vakada, pankreas MR'ı 9 vakada normal bulundu. Diğerlerinde değişen derecelerde patoloji mevcuttu.

Olguların oral glukoz tolerans testine (OGTT) serum glukoz, C-Peptid ve insülin yanıtları tablo 8'de görüldüğü gibi;

— NDDG verilerine göre 4 vakada glukoz intoleransı tespit edilmiştir (Olgu no-17, 18,19 ve 20).

— İki vakanın serum glukoz profili NDDG kriterlerine göre normal olmasına rağmen 2. saat serum glukoz değerleri 130'un üzerindeydi. Bu iki vakanın diabet yönünden aile hikayesi pozitif ve kardeşlerdi (Olgu no-5 ve 7).

— Bazal serum insülin ortalaması: $3,95 \pm 0,43 \mu\text{IU} / \text{ml}$

— Bazal C-Peptid ortalaması: $0,83 \pm 0,14 \text{ ng} / \text{ml}$

— İnsülin pik ortalaması: $34,96 \pm 6,88 \mu\text{IU} / \text{ml}$

— C-Peptid pik ortalaması: $5,88 \pm 0,57 \text{ ng} / \text{ml}$

— İnsülin glukoz oranı ortalaması: $0,25 \pm 0,05$ olarak bulundu.

Tablo-5
Olguların Fiziksel Özellikleri

Olgu No	Seks	Yaş (yıl)	Kemik Yaşı (yıl)	Boy Yaşı (yıl)	Puberte Evresi (Tanner)
1	K	3 4/12	2 8/12	3 0/12	P 1
2	E	3 10/12	3 4/12	2 9/12	P 1
3	K	4 10/12	4 0/12	4 3/12	P 1
4	K	5 9/12	5 0/12	5 3/12	P 1
5	K	5 10/12	5 0/12	4 6/12	P 1
6	E	6 0/12	5 3/12	4 9/12	P 1
7	E	6 3/12	5 3/12	6 0/12	P 1
8	E	7 1/12	6 3/12	6 0/12	P 1
9	E	8 1/12	7 6/12	7 3/12	P 1
10	K	9 0/12	8 3/12	9 3/12	P 1
11	K	10 0/12	9 0/12	8 0/12	P 1
12	K	11 1/12	10 3/12	9 9/12	P 1
13	E	12 0/12	10 9/12	12 0/12	P 2
14	K	12 2/12	11 0/12	9 9/12	P 2
15	K	12 10/12	11 6/12	11 0/12	P 2
16	K	13 8/12	12 6/12	12 9/12	P 3
17	K	14 0/12	13 0/12	13 9/12	P 4
18	K	14 2/12	12 6/12	11 0/12	P 2
19	E	16 0/12	14 6/12	12 0/12	P 3
20	K	17 0/12	15 0/12	10 6/12	P 3
AO		9 8/12	8 7/12	8 2/12	
± SD		4 2/12	3 10/12	3 5/12	
± SE		11/12	10/12	9/12	

Tablo-6***Olguların Boy, Ağırlık ve Body Mass İndeksleri (BMI)***

Olgu No	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (m)	BMI	Seks
1	3 4/12	16	0,95	17,7	K
2	3 10/12	16	0,93	18,6	E
3	4 10/12	17	1,04	17	K
4	5 9/12	18	1,10	14,8	K
5	5 10/12	17	1,06	15	K
6	6 0/12	16	1,07	14	E
7	6 3/12	21	1,16	15,6	E
8	7 1/12	24	1,16	17,9	E
9	8 1/12	20	1,23	13,2	E
10	9 0/12	26	1,32	14,9	K
11	10 0/12	25	1,25	16,3	K
12	11 1/12	30	1,35	16,4	K
13	12 0/12	35	1,50	15,5	E
14	12 2/12	29	1,35	15,9	K
15	2 10/12	33	1,46	15,5	K
16	13 8/12	44	1,55	18,3	K
17	14 0/12	44	1,57	17,8	K
18	14 2/12	35	1,45	16,6	K
19	16 0/12	35	1,50	15,5	E
20	17 0/12	44	1,40	22,4	K
AO	9 8/12	27,25	1,27	16,4	
± SD	4 2/12	9,87	0,20	2,0	
± SE	11/12	2,21	0,05	0,4	

Tablo-7

Olguların Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Olgu No	Yaş (yıl)	İlk Transfüzyon Yaşı (yıl)	Şelasyon Başlangıç Yaşı (yıl)	Serum Ferritin (ng / ml)	Transfüzyon Öncesi Hb Ort. (gr / dl)	Serum AST (U/L)	Serum ALT (U/L)	N. Manyetik Rezonans		HbA _{1c} (% Hb)	Fruktozamin (mmol/L)	Splen-ektomi	Ailede Diabet
								K.c	Pankreas				
1	3 4/12	6/12	3 2/12	1000	8,45	73	38	3	3	5	1,07	-	-
2	3 10/12	6/12	2 10/12	1900	9,5	26	35	2	1	4,9	1,47	-	-
3	4 10/12	1 8/12	4 6/12	940	8,3	27	40	3	1	4,9	1,70	-	-
4	5 9/12	6/12	2 9/12	3200	9,2	31	34	3	0	4,8	1,59	-	-
5	5 10/12	1 6/12	2 3/12	606	8,4	28	16	1	0	5,3	1,58	-	+
6	6 0/12	1	4 0/12	2000	9,7	25	25	3	3	4,1	1,41	-	-
7	6 3/12	1	3 3/12	2520	8,5	33	36	0	0	6,1	1,46	-	+
8	7 1/12	3/12	5 6/12	2993	6,2	123	149	3	1	5,16	1,30	-	-
9	8 1/12	3 0/12	6 8/12	1482	8,9	54	65	3	0	5,98	1,33	-	-
10	9 0/12	1 5/12	6 6/12	3786	8,9	31	24	3	0	5,4	1,57	-	+
11	10 0/12	3/12	5 0/12	3525	9,8	33	37	2	0	5,3	1,32	-	-
12	11 1/12	6 0/12	8 0/12	1304	9	26	14	3	0	5,04	1,68	-	-
13	12 0/12	3 0/12	3 0/12	1390	9,4	38	32	3	2	4,9	1,57	+	-
14	12 2/12	2 0/12	7 2/12	1779	9,6	28	15	0	0	5	1,53	-	-
15	12 10/12	5 0/12	6 10/12	1056	9,8	16	10	2	2	3,8	1,42	-	+
16	13 8/12	4 6/12	10 8/12	1331	9	21	22	3	0	3,8	1,80	+	-
17	14 0/12	1 6/12	4 0/12	950	10	52	84	3	2	5,35	1,33	+	-
18	14 2/12	3 0/12	10 2/12	1391	9,8	84	37	3	3	4,7	1,81	-	-
19	16 0/12	1 6/12	9 0/12	4849	7,8	53	45	3	3	6,8	1,45	-	-
20	17 0/12	3/12	6 0/12	4736	9,2	63	94	3	2	5,3	1,44	+	-
AO	9 8/12	1 11/12	5 6/12	2136,9	8,97	43,2	42,6			5,08	1,49		
±SD	4 2/12	1 8/12	2 6/12	1287,6	0,88	26,2	33,2			0,71	0,18		
±SE	1 1/12	4/12	7/12	287,9	0,2	5,8	7,4			0,16	0,04		

Tablo-8

Olguların Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) Sonuçları

Olgu No	KAN ŞEKERİ (dk)				İNSÜLİN (µIU/ml)				C-PEPTİD (ng/ml)					İnsülin Pik	C-Peptid Pik	İnsülin / Glukoz							
	0		120		60		120		180		0		30				60		120		180		
1	87	128	112	100	64	180	3,5	15,5	3,5	2,7	1,4	0,5	3,1	2,9	1	0,5	15,5	3,1	0,5	0,12			
2	92	172	135	85	52	180	4,2	30,6	21,4	6,7	3,7	0,2	6,1	4,1	2,2	0,6	30,6	6,1	0,6	0,17			
3	85	163	164	100	47	180	3,8	66,2	47,6	14	4,8	0,7	4,5	5,1	3	0,5	66,2	5,1	0,5	0,40			
4	107	176	130	96	107	180	7,6	53	15,7	11,7	8,6	0,8	5,8	4,8	3,3	2,2	15,7	5,8	2,2	0,12			
5	85	188	136	132	77	180	2,5	33	28,3	25	7,9	0,1	6,2	5,8	4,8	2,2	33	6,2	2,2	0,17			
6	90	129	110	92	90	180	3,6	7,2	7,7	7	3,6	0,2	2,6	4	2,4	1,1	7,7	2,6	1,1	0,07			
7	88	113	99	137	115	180	0,8	8,8	3,7	11,2	3	0,7	2,8	2,3	2,3	2,3	11,2	2,8	2,3	0,08			
8	84	142	152	93	91	180	2,2	14,6	10,8	14,2	4,5	0,4	5,2	2	1,8	0,7	14,6	5,2	0,7	0,10			
9	103	170	124	83	67	180	2,9	15,2	25,8	14,3	1,4	1	3,9	4,4	4,2	1,7	25,8	4,4	1,7	0,20			
10	100	164	119	98	65	180	1,5	12,7	8,4	11,5	4,6	1,3	6,6	7,1	5,2	3,6	12,7	7,1	3,6	0,07			
11	106	129	132	118	91	180	2,8	41,7	24,4	17,2	4,1	0,6	2,7	4	2,8	1	41,7	2,8	1	0,32			
12	101	129	109	81	99	180	4,7	7	4,2	2,8	3,7	1,4	2,9	3,4	2,2	2,8	7	3,4	2,2	0,05			
13	93	128	128	104	87	180	2,5	26,3	16,6	7,9	14,3	1	5,8	5,4	3	4,1	26,3	5,8	4,1	0,20			
14	98	156	129	102	94	180	2,3	19	19,6	8,6	7	0,2	5	4,8	2,5	0,3	19,6	5	0,3	0,15			
15	103	125	106	128	82	180	5,8	32,7	28	20,6	3,5	0,5	11,3	4,9	3,4	2	32,7	11,3	2	0,26			
16	89	116	92	78	70	180	3,8	62	33,4	65,2	12	0,5	11,1	5,4	2,6	4,9	65,2	11,1	4,9	0,83			
17	124	164	125	109	115	180	5,8	40,7	28,4	9,8	12,6	1	5,2	4,4	2,9	2,1	40,7	5,2	2,1	0,24			
18	146	109	136	163	144	180	7,5	12,4	10,8	20	12,5	0,8	9	7,9	1,2	1	20	9	1	0,12			
19	94	201	171	187	117	180	4,7	133	60,8	44,5	15	2,4	8,3	7,6	7,6	4	133	8,3	4	0,66			
20	115	125	120	151	130	180	6,5	80	15	24,9	15,4	2,4	7,3	4,1	4,8	3,1	80	7,3	3,1	0,64			
AO	99,5	146,3	126,4	111,8	90,2	180	3,9	35,58	20,7	16,9	7,18	0,8	5,7	4,72	3,16	2,04	34,96	5,88	2,04	0,25			
±SD	15,2	26,8	19,9	29,4	25,8	180	1,9	31,23	14,8	14,8	4,74	0,6	2,6	1,57	1,54	1,36	30,78	2,55	1,36	0,22			
±SE	3,4	6,0	4,4	6,5	5,7	180	0,4	6,98	3,3	3,3	1,06	0,14	0,58	0,35	0,34	0,30	6,88	0,57	0,30	0,05			

A- YAŞ GRUPLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA:

Çalışma grubundaki toplam 20 hasta yaşa göre 3 gruba ayrıldı.

GRUP-1: < 73 Ay olan toplam 6 hasta.

GRUP-2: 73-133 Ay arasında olan toplam 6 hasta.

GRUP-3: > 133 Ay olan toplam 8 hasta.

Üç grup arasında yapılan kıyaslamada 30. dk. C-Peptid, C-Peptid Pik ve 180. dk. insülin değerleri, 1 ve 3, 2 ve 3. gruplar arasında, 0. dk. insülin değeri ise 2 ve 3. gruplar arasında, 180. dk. serum glukozu 1 ve 2. grup arasında anlamlı derecede farklı bulundu.

Tablo-9

Yaş Gruplarına Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=6)		Grup-II (n=6)		Grup-III (n=8)		P
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Yaş	5	1 ¹ / ₁₂	8 ⁷ / ₁₂	1 ¹⁰ / ₁₂	13 ¹ / ₁₂	11	<0,05
Ferritin	1607	958	2601	1035	2185	1628	>0,05
Fruktozamin	1,47	0,22	1,44	0,15	1,54	0,17	>0,05
HbA _{1c}	4,83	0,39	5,49	0,43	4,95	0,95	>0,05
AST	35	18,7	50	37	44,3	23	>0,05
ALT	31,3	9,11	54,2	49,5	42,3	31	>0,05
Glukoz 0. dk.	91	8,3	97	8,85	108	19	>0,05
30. dk.	159,3	25,2	141	22	141	31	>0,05
60. dk.	131	19,6	123	18,4	126	23	>0,05
120. dk.	100,8	16,2	102	21,8	128	37	>0,05
180. dk.	72,8	23	88	19,2	105	26	<0,05
İnsülin 0. dk.	4,2	1,75	2,48	1,34	4,8	1,8	<0,05
30. dk.	34,2	22,,2	16,6	12,6	50,7	40	>0,05
60. dk.	20,7	15,9	12,8	9,8	26,5	15,8	>0,05
120. dk.	11,2	7,8	11,8	4,9	25,2	20	>0,05
180. dk.	5	2,75	3,55	1,2	11,5	4,17	<0,05
C-Pep. 0. dk.	0,41	0,29	0,9	0,4	1,1	0,84	>0,05
30. dk.	4,71	1,57	4	1,58	7,87	2,49	<0,05
60. dk.	4,45	1	3,86	1,83	5,56	1,42	>0,05
120. dk.	2,78	1,26	3,08	1,3	3,5	1,9	>0,05
180. dk.	1,18	0,81	2	1,1	2,68	1,61	>0,05
İnsülin-Pik	28,1	21	18,8	12,8	52,2	39,2	>0,05
C-Peptid Pik	4,81	1,57	4,28	1,67	7,87	2,49	<0,05
İns. / Glukoz	0,17	0,11	0,13	0,1	0,38	0,27	>0,05
MR Karaciğer	Ki-kare=1,09						>0,05
MR Pankreas	Ki-kare=5,15						>0,05

B- SPLENEKTOMİ VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA:

Çalışma grubundaki 6 yaş üstündeki çocuklar splenektomi varlığına göre 2 gruba ayrıldı.

GRUP-1: Splenektomili toplam 4 hasta.

GRUP-2: Splenektomisi olmayan toplam 10 hasta.

Her 2 grup arasında 180. dk. İnsülin ve C-Peptid değerleri arasında anlamlı derecede fark bulundu.

Tablo-10

Splenektomi Varlığına Göre 6 Yaş Üstü Hastaların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=4)		Grup-II (n=10)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	14 ² / ₁₂	2 ¹ / ₁₂	10 ⁸ / ₁₂	3 ² / ₁₂	8	-1,69	>0,05
Ferritin	2101,7	1766,9	2468,5	1280,5	13	-0,9	>0,05
Fruktozamin	1,53	0,2	1,48	0,16	17	-0,4	>0,05
HbA _{1c}	4,83	0,72	5,32	0,82	14	-0,8	>0,05
AST	43,5	18,15	48,1	32,7	19	-0,14	>0,05
ALT	58	36,25	43,2	40,7	15	-0,7	>0,05
Glukoz 0. dk.	105,25	16,9	102,7	16,85	18	-0,28	>0,05
30. dk.	133,2	21,12	143,8	28,8	15	-0,7	>0,05
60. dk.	116,25	16,5	127,7	21,8	14	-0,8	>0,05
120. dk.	110,5	30,2	119	35,13	18	-0,28	>0,05
180. dk.	100,5	27,03	96,5	23,9	18,5	-0,21	>0,05
İnsülin 0. dk.	4,65	1,83	3,52	2,09	12,5	-1,06	>0,05
30. dk.	52,25	23,6	29,7	37,8	7	-1,8	>0,05
60. dk.	23,35	8,97	19,65	16,9	12	-1,13	>0,05
120. dk	26,95	26,6	16,49	11,18	18	-0,28	>0,05
180. dk.	13,57	1,55	5,93	4,39	4	-2,26	<0,05
C-Peptid 0. dk.	1,22	0,81	0,93	0,64	15	-0,7	>0,05
30. dk.	7,35	2,65	5,77	2,96	12,5	-1,06	>0,05
60. dk.	4,82	0,67	4,84	2,09	17,5	-0,35	>0,05
120. dk.	3,32	0,99	3,32	1,9	15	-0,7	>0,05
180. dk.	3,55	1,21	1,94	1,24	6	-1,9	<0,05
İnsülin Pik	53,05	24,09	31,8	37	7	-1,8	>0,05
C-Peptid Pik	7,35	2,65	5,93	2,88	12,5	-1,06	>0,05
İns. / Glukoz	0,47	0,3	0,2	-0,18	7,5	-1,7	>0,05
MR Karaciğer						Ki-kare=0,75	>0,05
MR Pankreas						Ki-kare=1,4	>0,05

C-SERUM FERRİTİN DEĞERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMA:

Çalışma grubunu oluşturan 20 hasta son bir yıldaki 2 ayrı ferritin değerinin aritmetik ortalamasına göre 2 ayrı gruba ayrıldı.

GRUP-1: Yıllık serum ferritin ortalaması 1500 ng / ml altında olan 10 hasta.

GRUP-2: Yıllık serum ferritin ortalaması 1500 ng / ml üstünde olan 10 hasta.

Parametrelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo-11

Serum Ferritin Değerine Göre Karşılaştırma

	Grup-I (n=10)		Grup-II (n=10)		u	z	p	
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.				
Yaş	10	4 ¹ / ₁₂	9 ⁴ / ₁₂	4 ⁶ / ₁₂	46	-0,3	>0,05	
Fruktozamin	1,52	0,23	1,45	0,09	35,5	-1,09	>0,05	
HbA _{1c}	4,87	0,66	5,28	0,73	34,5	-1,17	>0,05	
AST	41,9	23,04	44,6	30,18	46	-0,3	>0,05	
ALT	35,8	23,4	49,4	41	41,5	-0,6	>0,05	
Glukoz 0. dk.	101,6	19,6	97,4	9,6	50	0	>0,05	
30. dk.	142	26,74	150,7	27,7	38	-0,9	>0,05	
60. dk.	123,1	19,97	129,7	20,48	40,5	-0,7	>0,05	
120. dk.	107,8	26,6	115,9	32,8	45	-0,37	>0,05	
180. dk.	85,2	28,06	95,2	23,7	34,5	-1,17	>0,05	
İnsülin 0. dk.	4,28	1,64	3,62	2,17	37,5	-0,9	>0,05	
30. dk.	31,1	20,37	40	40	49	-0,07	>0,05	
60. dk.	22,6	13,84	18,75	16,15	35,5	-1,09	>0,05	
120. dk	18,23	18,1	15,75	11,44	47	-0,22	>0,05	
180. dk.	7,41	5,05	6,95	4,66	48,5	-0,11	>0,05	
C-Peptid 0. dk.	0,75	0,36	0,92	0,85	47	-0,22	>0,05	
30. dk.	6,3	3,11	5,24	1,99	41	-0,68	>0,05	
60. dk.	4,96	1,37	4,48	1,77	34	-1,2	>0,05	
120. dk.	2,83	1,18	3,49	1,83	46	-0,3	>0,05	
180. dk.	2,18	1,44	1,89	1,33	47	-0,22	>0,05	
İnsülin Pik	33,24	19,56	36,6	40,13	41	-0,6	>0,05	
C-Peptid Pik	6,46	2,98	5,3	2,02	40	-0,75	>0,05	
İns. / Glukoz	0,25	0,22	0,23	0,22	38,5	-0,8	>0,05	
MR Karaciğer						Ki-kare=2,02		>0,05
MR Pankreas						Ki-kare=0,18		>0,05

D- DESFERAL TEDAVİSİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMA:

Çalışma grubundaki 10 yaş üzerindeki hastalar desferal tedavisine göre iki gruba ayrıldılar. Tüm hastalar desferal tedavisi almaktaydılar.

GRUP-1: Beş yıl ve daha az şelasyon alanlar (n=5)

GRUP-2: Beş yıldan daha fazla şelasyon alanlar (n=5)

Her iki grup arasında 120. dk. C-Peptid ve Pankreas MR'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu.

Tablo-12

Şelasyon Süresine Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=5)		Grup-II (n=5)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	12 ³ / ₁₂	1 ⁹ / ₁₂	14 ⁴ / ₁₂	2 ¹ / ₁₂	6	-1,3	>0,05
Ferritin	1866	947	2596	2011	12	-0,1	>0,05
Fruktozamin	1,62	0,2	1,44	0,08	6	-1,3	>0,05
HbA _{1c}	4,76	0,58	5,23	1,07	8	-0,9	>0,05
AST	38,4	25,8	44,4	18,2	9	-0,7	>0,05
ALT	25	11,3	53	35,3	7	-1,15	>0,05
Glukoz 0. dk.	108	22,12	105,8	13,47	12	-0,1	>0,05
30. dk.	127,8	17,96	148,6	33,6	9	-0,7	>0,05
60. dk.	119,6	18,6	130	24,42	12	-0,1	>0,05
120. dk.	108,4	34,6	135,8	34,06	6	-1,35	>0,05
180. dk.	99,6	27,17	106,2	20,7	11	-0,3	>0,05
İnsülin 0. dk.	4,22	2,05	5,06	1,56	8,5	-0,8	>0,05
30. dk.	28,4	22,9	62,5	44,58	6	-1,3	>0,05
60. dk.	18,48	11,42	29,7	18,43	8	-0,94	>0,05
120. dk.	22,76	24,69	21,54	14,69	10	-0,5	>0,05
180. dk.	7,86	4,2	12,16	4,95	5	-1,5	>0,05
C-Peptid 0. dk.	0,7	0,44	1,46	0,88	5,5	-1,4	>0,05
30. dk.	6,14	3,75	7,58	2,41	8	-0,94	>0,05
60. dk.	5,1	1,74	5,28	1,38	10,5	-0,4	>0,05
120. dk.	2,26	0,63	4,34	1,97	0	-2,61	<0,01
180. dk.	2	1,81	3,06	1	7	-1,15	>0,05
İnsülin Pik	30,7	22,9	62,5	44,58	6	-1,35	>0,05
C-Peptid Pik	6,26	3,62	7,58	2,41	8	-0,94	>0,05
İns. / Glukoz	0,29	0,31	0,40	0,22	8	-0,94	>0,05
MR Karaciğer						Ki-kare=1,1	>0,05
MR Pankreas						Ki-kare=6,6	<0,05

E- PANKREAS MR DURUMUNA GÖRE HASTALARIN KARSILASTIRILMASI:

Çalışma grubunu oluşturan 20 hasta Pankreas MR'ının normal ve patolojik oluşuna göre 2 gruba ayrıldı.

GRUP-1: Pankreas MR'ı normal olan toplam 9 hasta.

GRUP-2: Pankreas MR'ı patolojik olan toplam 11 hasta.

Parametrelerde her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo-13

Pankreas MR'ına Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=9)		Grup-II (n=11)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	9 ¹ / ₁₂	2 ¹⁰ / ₁₂	10 ¹ / ₁₂	5 ¹ / ₁₂	43	-0,49	>0,05
Ferritin	2170,3	1126,7	2109,5	1460,3	44	-0,4	>0,05
Fruktozamin	1,54	0,15	1,45	0,19	34	-1,17	>0,05
HbA _{1c}	5,19	0,67	4,99	0,76	35	-1,1	>0,05
AST	31,6	9,19	52,7	31,84	34,5	-1,1	>0,05
ALT	29,2	16,19	53,5	39,95	24,5	-1,9	>0,05
Glukoz 0. dk.	97,4	8,14	101,18	19,51	47	-0,19	>0,05
30. dk.	149	27,7	144,18	27,3	41,5	-0,6	>0,05
60. dk.	118,7	15,4	132,6	21,7	32,5	-1,2	>0,05
120. dk.	102,7	21,81	119,27	33,57	34	-1,17	>0,05
180. dk.	87,2	18,2	92,6	31,3	47	-0,19	>0,05
İnsülin 0. dk.	3,21	2	4,55	1,67	28,5	-1,59	>0,05
30. dk.	28,04	20,25	41,74	37,8	41	-0,64	>0,05
60. dk.	18,16	10,8	22,7	17,6	46	-0,26	>0,05
120. dk.	18,6	18,49	15,6	11,76	44	-0,41	>0,05
180. dk.	5,81	3,31	8,3	5,55	38	-0,8	>0,05
C-Peptid 0. dk.	0,73	0,44	0,91	0,78	48	-0,11	>0,05
30. dk.	5,22	2,67	6,21	2,59	37,5	-0,9	>0,05
60. dk.	4,66	1,39	4,76	1,76	49,5	0	>0,05
120. dk.	3,32	1,13	3,02	1,85	40	-0,72	>0,05
180. dk.	2,33	1,35	1,79	1,38	36,5	-0,98	>0,05
İnsülin Pik	25,76	18,49	42,58	37,26	35	-1,1	>0,05
C-Peptid Pik	5,4	2,61	6,27	2,55	37,5	-0,9	>0,05
İns. / Glukoz	0,22	0,24	0,27	0,20	37,5	-0,9	>0,05

F- GLUKOZ TOLERANSI NORMAL VE BOZUK OLANLARIN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI:

Çalışma grubundaki 10 yaş üzerindeki hastalar glukoz toleransına göre 2 gruba ayrıldılar.

GRUP-1: Glukoz toleransı normal olan toplam 6 hasta.

GRUP-2: Glukoz toleransı bozuk olan toplam 4 hasta.

Her 2 grubun karşılaştırılmasında AST ve ALT, 120 ve 180. dk. kan şekerleri, 0. ve 180. dk. insülin değerleri, yaş grupları ve Pankreas MR'ları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu.

Tablo-14

Glukoz Toleransına Göre Grupların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=6)		Grup-II (n=4)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	12	1 ³ / ₁₂	15 ³ / ₁₂	1 ⁵ / ₁₂	0	-2,55	<0,05
Ferritin	1730,8	909,3	2981,5	2099,4	8	-0,85	>0,05
Fruktozamin	1,55	0,17	1,50	0,20	11	-0,21	>0,05
HbA _{1c}	4,64	0,66	5,53	0,89	4,5	-1,6	>0,05
AST	27	7,94	63	14,85	0	-2,55	<0,05
ALT	21,6	10,78	65	28,2	0,5	-2,45	<0,05
Glukoz 0. dk.	98,3	6,37	119,75	21,54	4	-1,7	>0,05
30. dk.	130,5	13,42	149,75	41,24	10,5	-0,32	>0,05
60. dk.	116	16,08	138	22,99	6	-1,27	>0,05
120. dk.	101,8	19,76	152,5	32,6	2	-2,13	<0,05
180. dk.	87,16	10,22	126,5	13,42	0	-2,55	<0,05
İnsülin 0. dk.	3,65	1,38	6,12	1,17	2	-2,1	<0,05
30. dk.	31,45	19,07	66,5	52,2	7	-1,06	>0,05
60. dk.	21,03	10,17	28,75	22,64	11	-0,21	>0,05
120. dk	20,38	22,9	24,8	14,56	7	-1,06	>0,05
180. dk.	7,43	4,66	13,87	1,53	2	-2,13	<0,05
C-Peptid 0. dk.	0,7	0,42	1,65	0,86	3,5	-1,8	>0,05
30. dk.	6,46	3,85	7,45	1,65	9	-0,63	>0,05
60. dk.	4,65	0,79	6	2,02	8	-0,85	>0,05
120. dk.	2,75	0,41	4,12	2,74	8	-0,85	>0,05
180. dk.	2,51	1,77	2,55	1,29	11,5	-0,1	>0,05
İnsülin Pik	32,08	20,04	68,42	49,72	6	-1,27	>0,05
C-Peptid Pik	6,56	3,74	7,45	1,65	9	-0,63	>0,05
İns. / Glukoz	0,30	0,27	0,41	0,27	10	-0,42	>0,05
MR Karaciğer						Ki-kare=0,72	>0,05
MR Pankreas						Ki-kare=4,42	<0,05

G- PUBERTE'YE GÖRE HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI:

Çalışma grubunda olan toplam 20 hasta puberteye göre 2 gruba ayrıldı.

GRUP-1: Prepubertal (P1) olan toplam 12 hasta.

GRUP-2: Pubertal (P2-4) olan toplam 8 hasta.

Her 2 grubun karşılaştırılmasında 180. dk. kan şekeri, 180. dk. insülin, 30 ve 60. dk. c-peptid, insülin pik, c-peptid pik değerleri, insülin-glukoz oranı ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu.

Tablo-15

Puberte'ye Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Grup-I (n=12)		Grup-II (n=8)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	6 ⁹ / ₁₂	2 ⁴ / ₁₂	14	1 ⁹ / ₁₂	0	-3,7	<0,05
Ferritin	2104,6	1083,3	2185,2	1628,3	46	-0,15	>0,05
Fruktozamin	1,45	0,18	1,54	0,17	39	-0,69	>0,05
HbA _{1c}	5,16	0,52	4,95	0,95	37,5	-0,81	>0,05
AST	42,5	29,05	44,3	23,02	43,5	-0,34	>0,05
ALT	42,75	35,9	42,37	31,06	46,5	-0,11	>0,05
Glukoz 0. dk.	94	8,76	107,75	19,47	24,5	-1,81	>0,05
30. dk.	150,25	24,51	140,5	30,89	30	-1,39	>0,05
60. dk.	126,75	18,7	125,87	23,08	46	-0,15	>0,05
120. dk.	101,25	18,35	127,75	36,54	23	-1,92	>0,05
180. dk.	80,41	21,71	104,87	25,6	22,5	-1,96	<0,05
İnsülin 0. dk.	3,34	1,74	4,86	1,87	26,5	-1,66	>0,05
30. dk.	25,45	19,54	50,76	40,09	27	-1,62	>0,05
60. dk.	16,79	13,27	26,57	15,83	26,5	-1,65	>0,05
120. dk.	11,52	6,27	25,18	20,11	27	-1,62	>0,05
180. dk.	4,27	2,16	11,5	4,17	11	-2,85	<0,01
C-Peptid 0. dk.	0,65	0,41	1,10	0,84	33,5	-1,12	>0,05
30. dk.	4,36	1,55	7,87	2,49	13	-2,7	<0,01
60. dk.	4,15	1,44	5,56	1,42	20,5	-2,12	<0,05
120. dk.	2,93	1,24	3,5	1,93	37	-0,84	>0,05
180. dk.	1,60	1,02	2,68	1,61	30,5	-1,35	>0,05
İnsülin Pik	23,47	17,3	52,18	39,19	20	-2,16	<0,05
C-Peptid Pik	4,55	1,57	7,87	2,49	14	-2,62	<0,01
İns. / Glukoz	0,15	0,10	0,38	0,27	17,5	-2,35	<0,05
MR Karaciğer						Ki-kare=0,88	>0,05
MR Pankreas						Ki-kare=2,13	>0,05

H- HASTALARIN İNSÜLİN YANITINA GÖRE GRUPLANDIRILMASI:

Çalışma grubunu oluşturan toplam 20 hasta, OGTT'ye insülin yanıtındaki pik değere göre 30 μ U / ml'nin altında ve üstünde olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı.

GRUP-1: Yetersiz insülin yanıtı (insülin pik değeri 30 μ U / ml'nin altı) gösteren toplam 11 hasta.

GRUP-2: Yeterli insülin yanıtı (insülin pik değeri 30 μ U / ml'nin üstü) gösteren toplam 9 hasta.

Tablo-16

İnsülin Pik Değerlerine Göre Karşılaştırma

	Grup-I (n=11)		Grup-II (n=9)		u	z	p
	Ort.	St. Dev.	Ort.	St. Dev.			
Yaş	8 ⁷ / ₁₂	3 ⁴ / ₁₂	10 ¹⁰ / ₁₂	5	36	-1,02	>0,05
Ferritin	2076,8	914,6	2210	1697,3	41	-0,6	>0,05
Fruktozamin	1,48	0,2	1,5	0,16	49,5	0	>0,05
HbA _{1c}	5,10	0,56	5,05	0,9	49	-0,03	>0,05
AST	49,63	31,41	35,4	16,39	33,5	-1,21	>0,05
ALT	42,6	37,8	42,5	28,8	43,5	-0,45	>0,05
Glukoz 0. dk.	99,72	17,01	99,2	13,74	47,5	-0,15	>0,05
30. dk.	140,36	22,9	153,6	30,86	39,5	-0,76	>0,05
60. dk.	122,5	14,8	131,11	25,06	38	-0,87	>0,05
120. dk.	104,45	24,33	120,8	33,8	33,5	-1,21	>0,05
180. dk.	93	23,8	86,7	29,12	44	-0,41	>0,05
İnsülin 0. dk.	3,55	2,23	4,43	1,38	30	-1,48	>0,05
30. dk.	17,42	13,03	57,7	33,1	5	-3,38	<0,001
60. dk.	11,5	7,18	31,9	14,03	6	-3,3	<0,001
120. dk.	10,17	5,12	25,3	18,58	19	-2,31	<0,05
180. dk.	5,87	4,3	8,77	4,99	30,5	-1,4	>0,05
C-Peptid 0. dk.	0,75	0,4	0,93	0,87	46,5	-0,22	>0,05
30. dk.	4,79	1,98	6,96	2,88	26,5	-1,74	>0,05
60. dk.	4,45	1,85	5,04	1,14	35,5	-1,06	>0,05
120. dk.	2,64	1,24	3,78	1,69	27	-1,71	>0,05
180. dk.	1,84	1,27	2,26	1,51	43,5	-0,45	>0,05
C-Peptid Pik	4,92	1,96	7,04	2,8	25	-1,8	>0,05
İns. / Glukoz	0,11	0,05	0,41	0,24	4	-3,46	<0,001
MR Karaciğer					Ki-kare=1,78		>0,05
MR Pankreas					Ki-kare=0,89		>0,05
Puberte					Ki-kare=1,63		>0,05

KORELASYON ANALİZİ:

Parametreler arasında yapılan basit korelasyon sonrasında anlamlı bulunan istatistiksel değerler şöyledir.

Yaş \Rightarrow 0. dk. kan şekeri ($r=0,55$; $p=0,01$)
 İnsülin pik değeri ($r=0,51$; $p=0,02$)
 İnsülin glukoz oranı ($r=0,55$; $p=0,01$)
 0. dk. C-Peptid ($r=0,6$; $p=0,004$)
 30. dk. C-Peptid ($r=0,55$; $p=0,01$)
 180. dk. C-Peptid ($r= 0,53$; $p=0,01$)
 C-Peptid pik değeri ($r=0,55$; $p=0,01$)

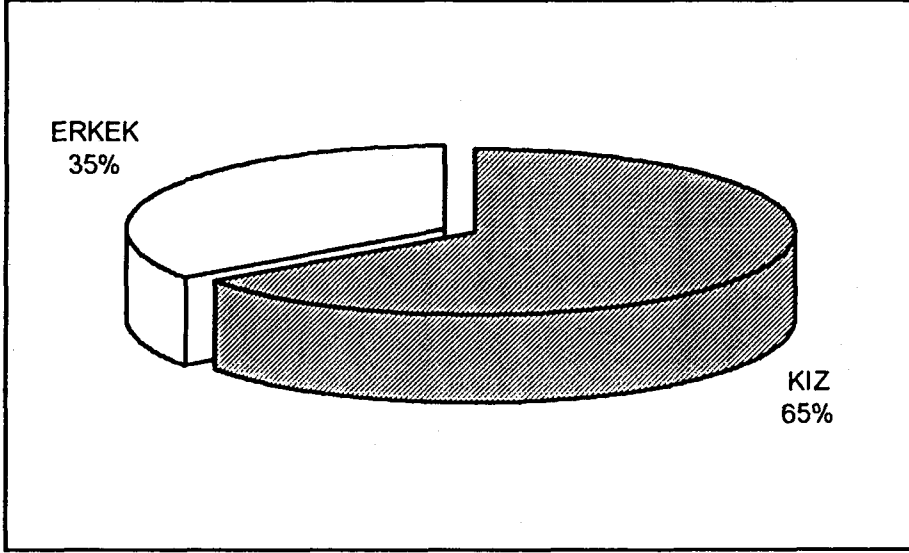
BMI \Rightarrow İnsülin Glukoz Oranı ($r=0,46$; $p=0,03$)

Ferritin \Rightarrow HbA_{1c} ($r=0,47$; $p=0,03$)
 30. dk. insülin ($r=0,49$; $p=0,02$)
 0. dk. C-Peptid ($r=0,64$; $p=0,002$)
 120. dk. C-Peptid ($r=0,55$; $p=0,01$)
 İlk transfüzyon yaşı ($r= -0,47$; $p=0,03$)

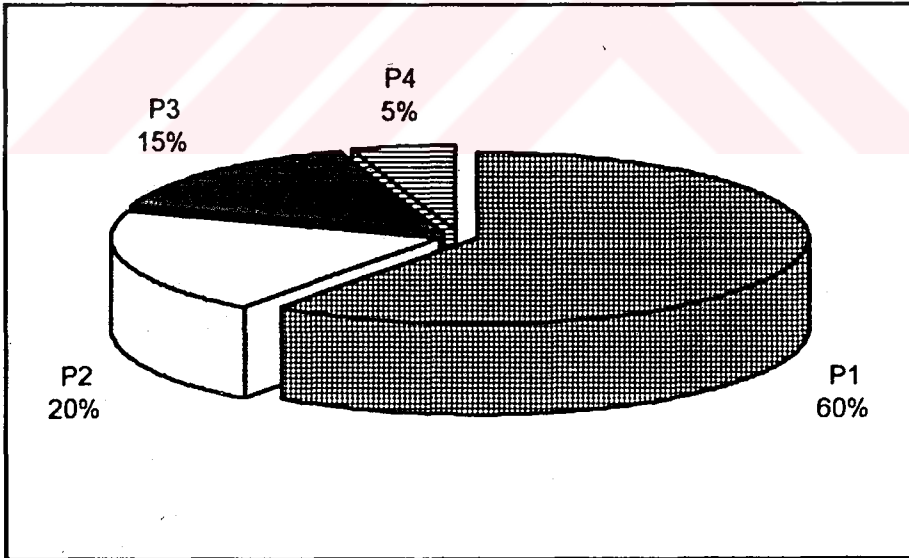
HbA_{1c} \Rightarrow 30. dk. kan şekeri ($r=0,48$; $p=0,02$)
 60. dk. kan şekeri ($r=0,45$; $p=0,04$)
 0. dk. C-Peptid ($r=0,53$; $p=0,01$)
 120. dk. C-Peptid ($r=0,53$; $p=0,01$)

Fruktozamin \Rightarrow İlk transfüzyon yaşı ($r=0,49$; $p=0,02$)
 60. dk. C-Peptid ($r=0,55$; $p=0,01$)
 C-Peptid pik değeri ($r=0,45$; $p=0,04$)

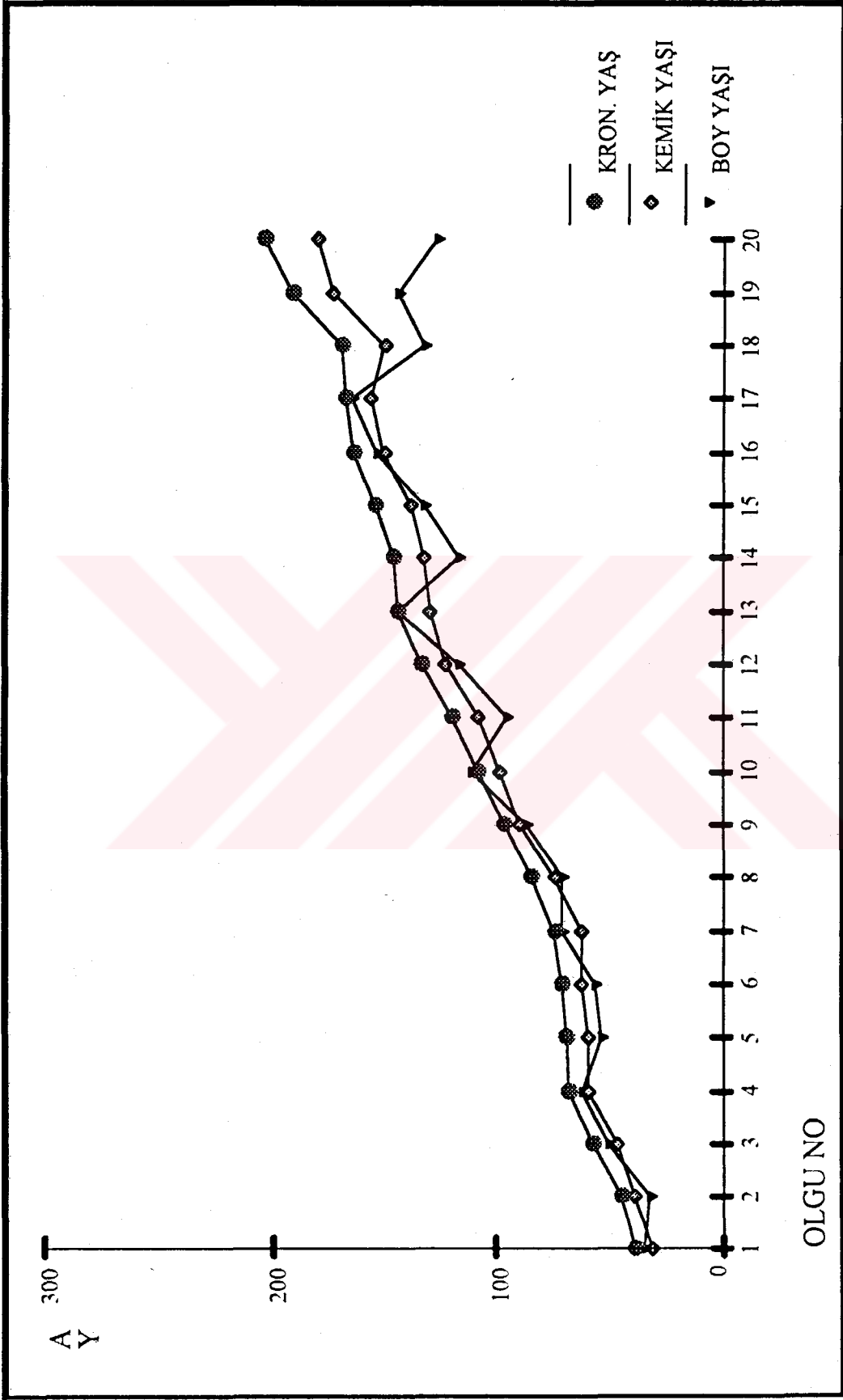
Transfüzyon öncesi Hb \Rightarrow AST ($r= -0,55$; $p=0,01$)
 ALT ($r= -0,53$; $p=0,01$)
 0. dk. kan şekeri ($r=0,55$; $p=0,01$)



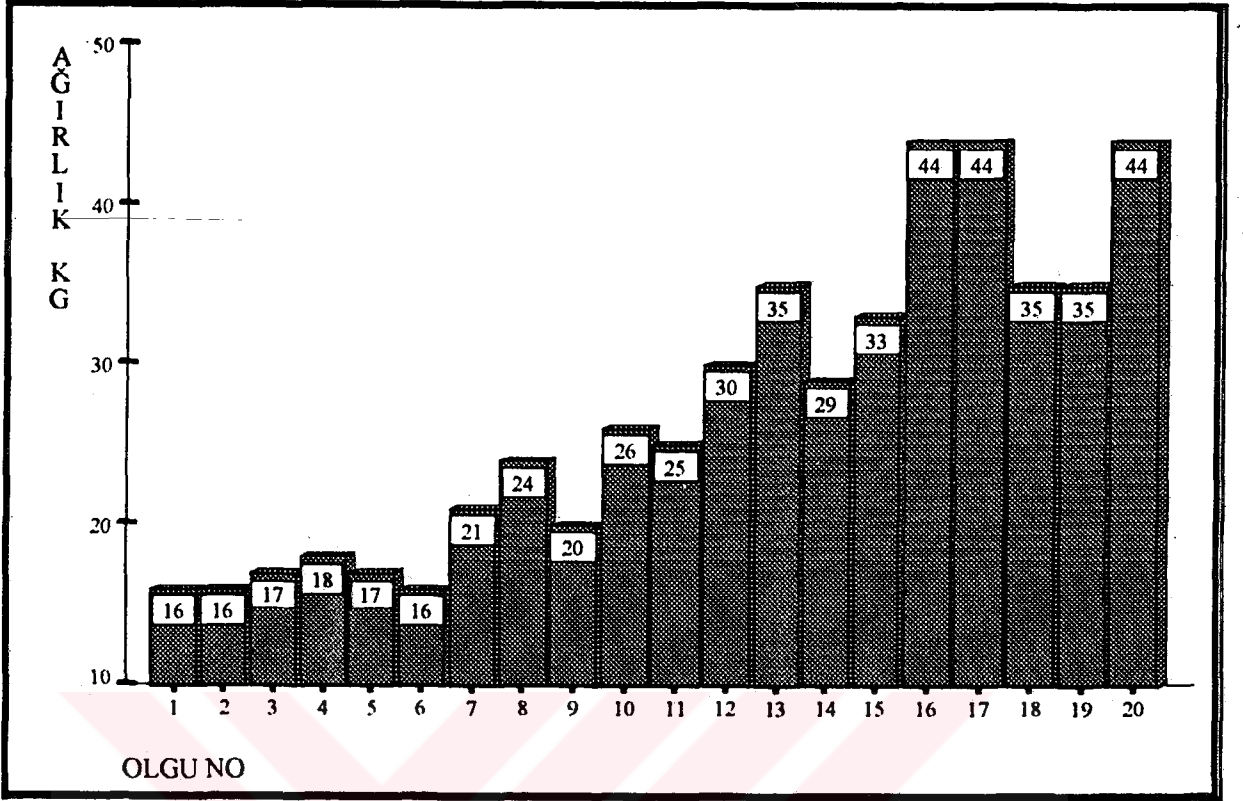
Grafik-1: Olguların Cinsiyet Dağılımı



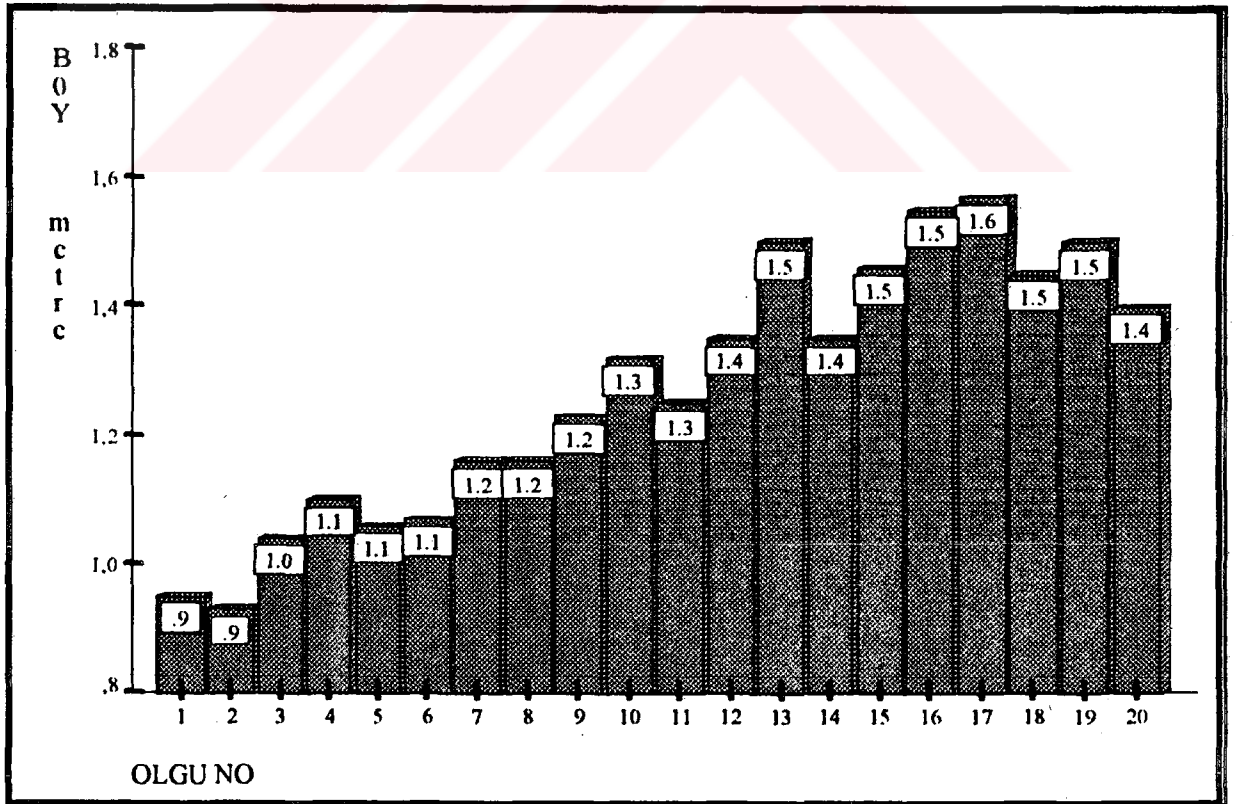
Grafik-2: Olguların Puberte Dağılımı



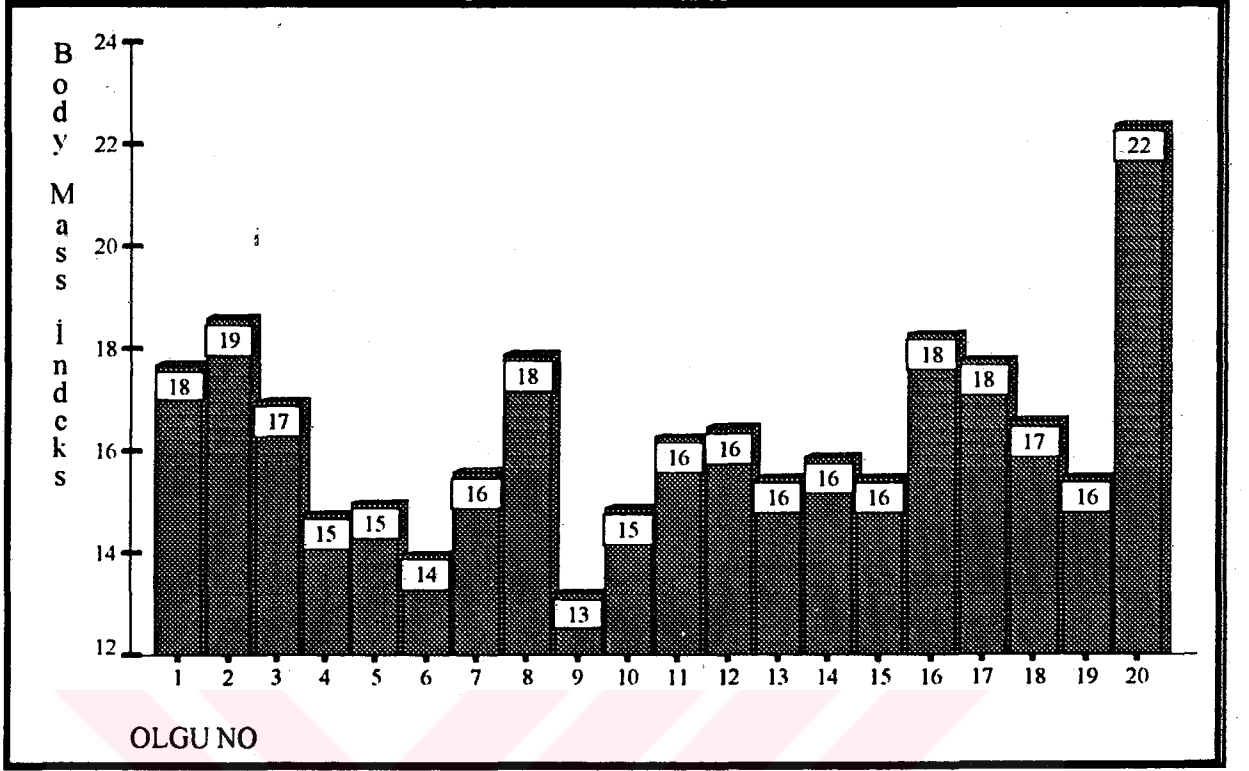
Grafik-3: Olguların Kronolojik Yaşı, Kemik Yaşı ve Boy Yaşlarının Karşılaştırılması



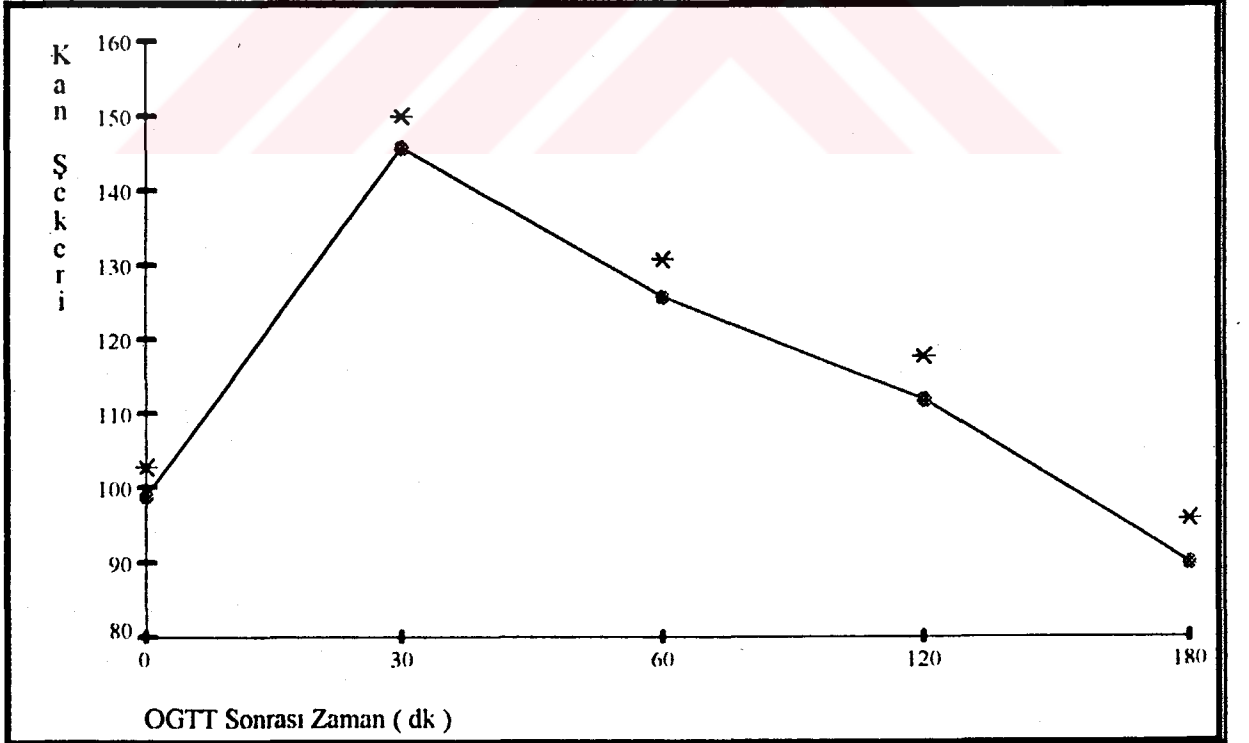
Grafik-4: Olguların Tartı Dağılımı



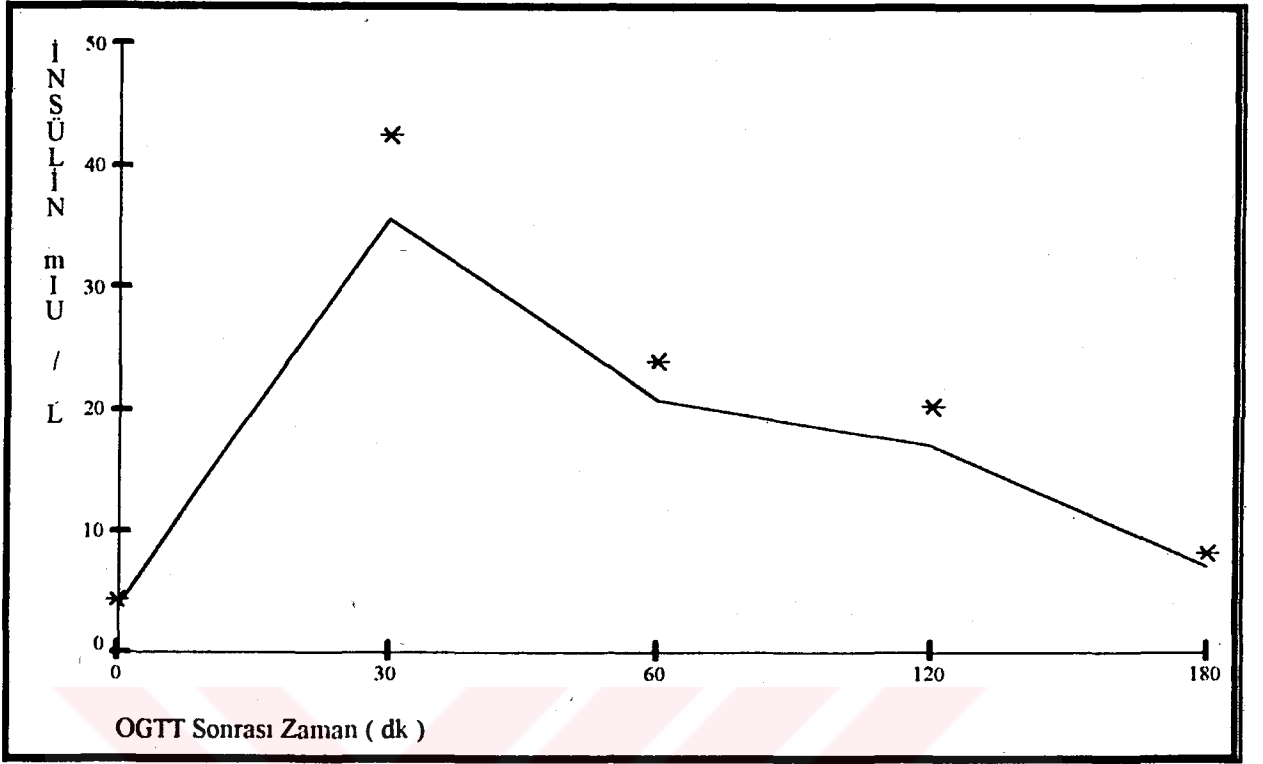
Grafik-5: Olguların Boy Dağılımı



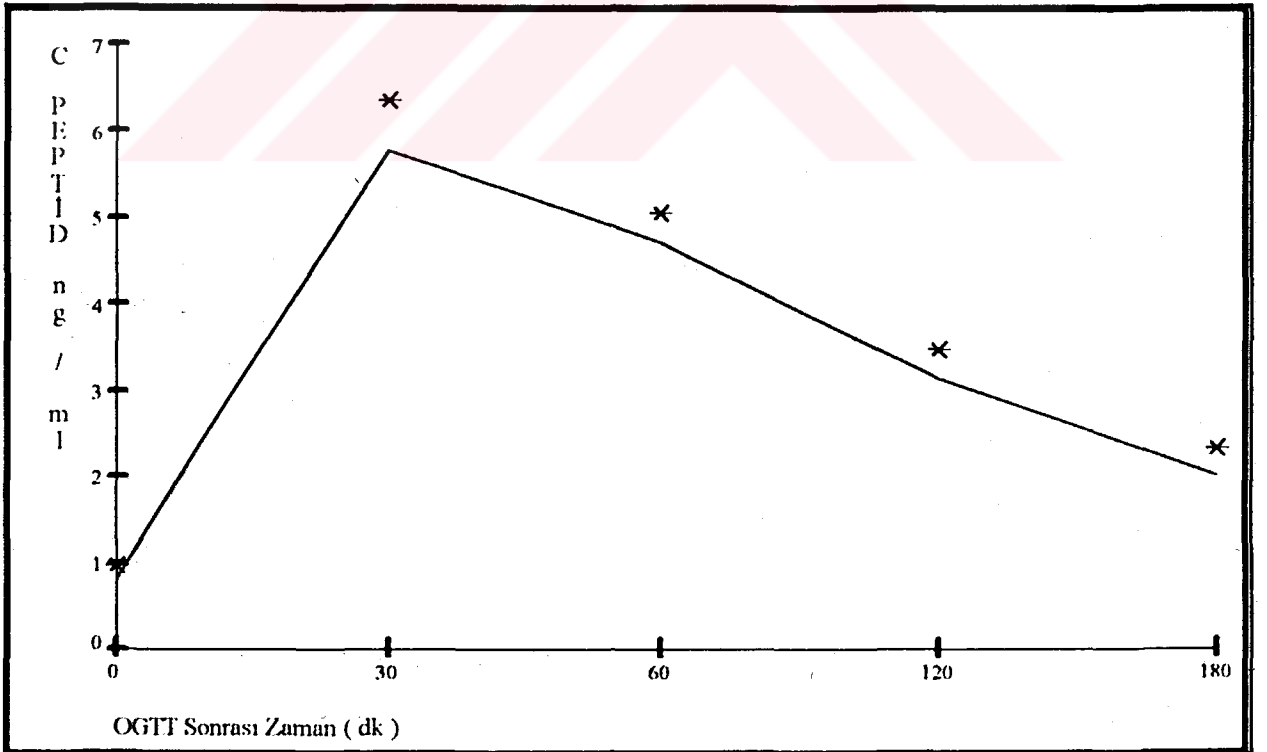
Grafik-6: Olguların BMI Dağılımı



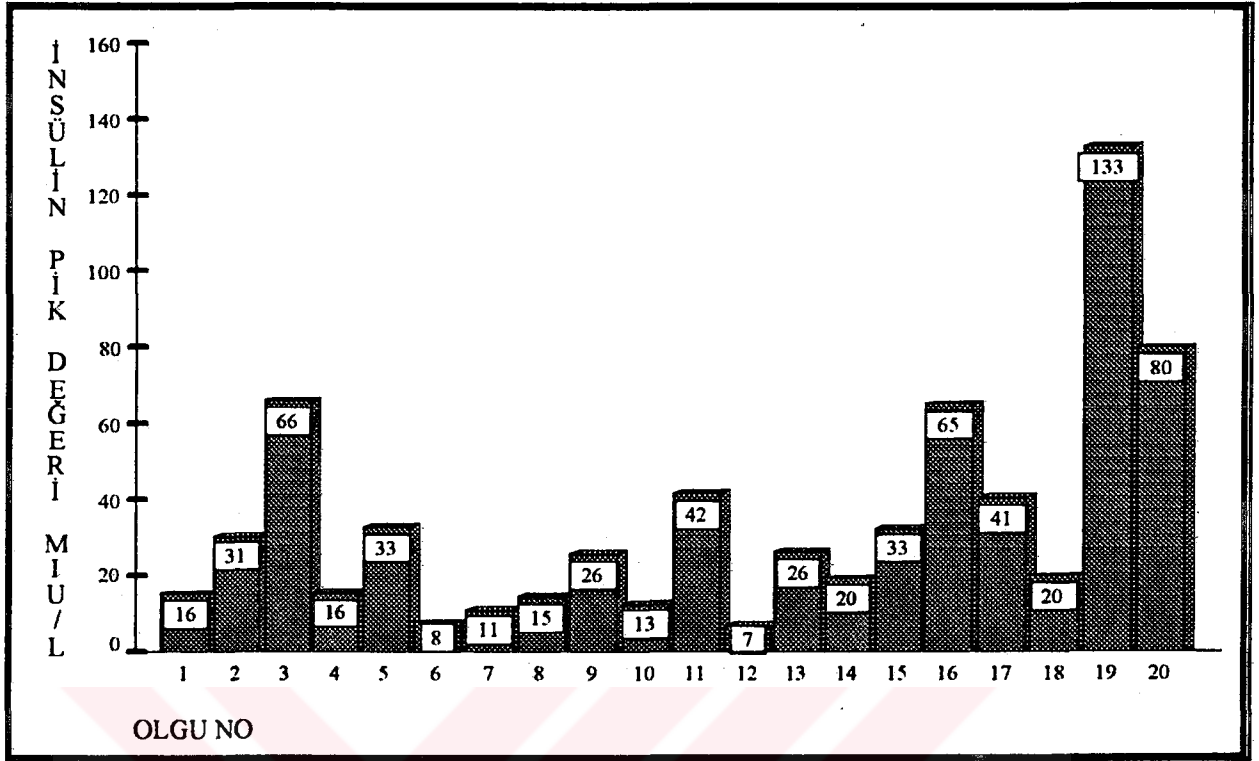
Grafik-7: 20 Olgunun OGTT Sonrası Ortalama Kan Şekeri Değerleri (+SEM'le Birlikte)



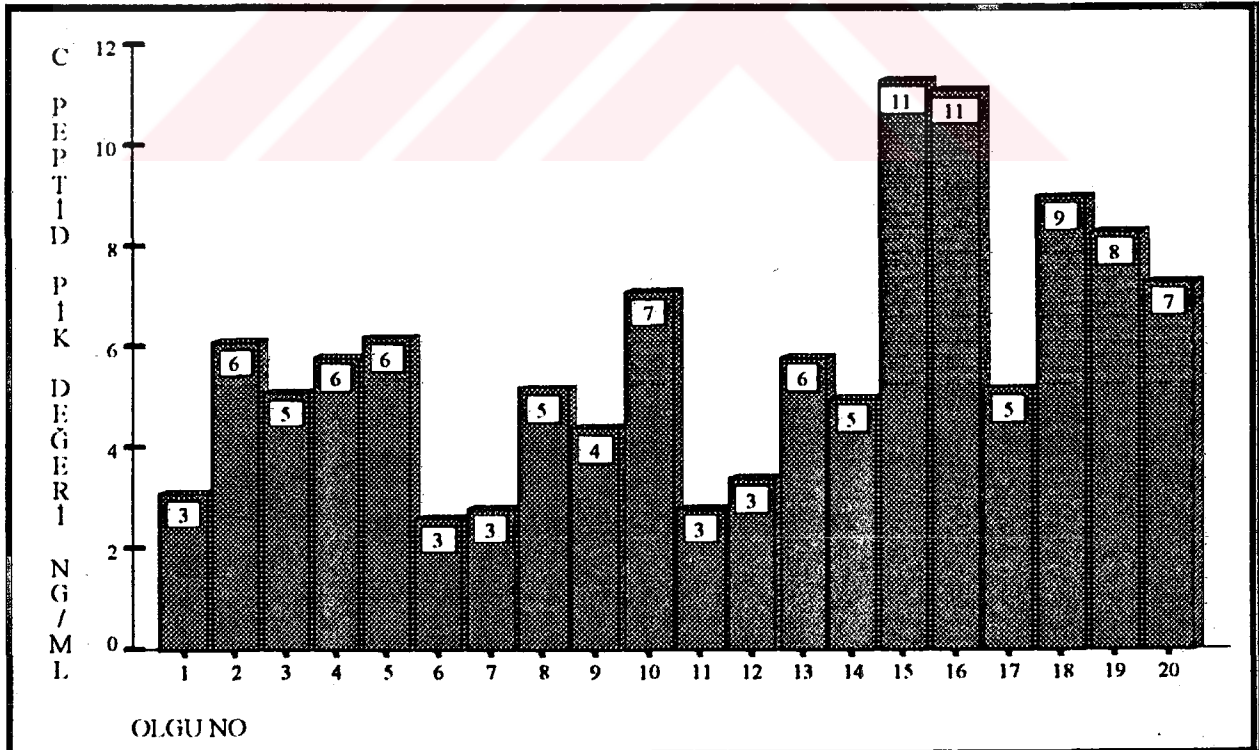
Grafik-8: 20 Olgunun OGTT Sonrası Ortalama İnsülin Değerleri (+SEM'le Birlikte)



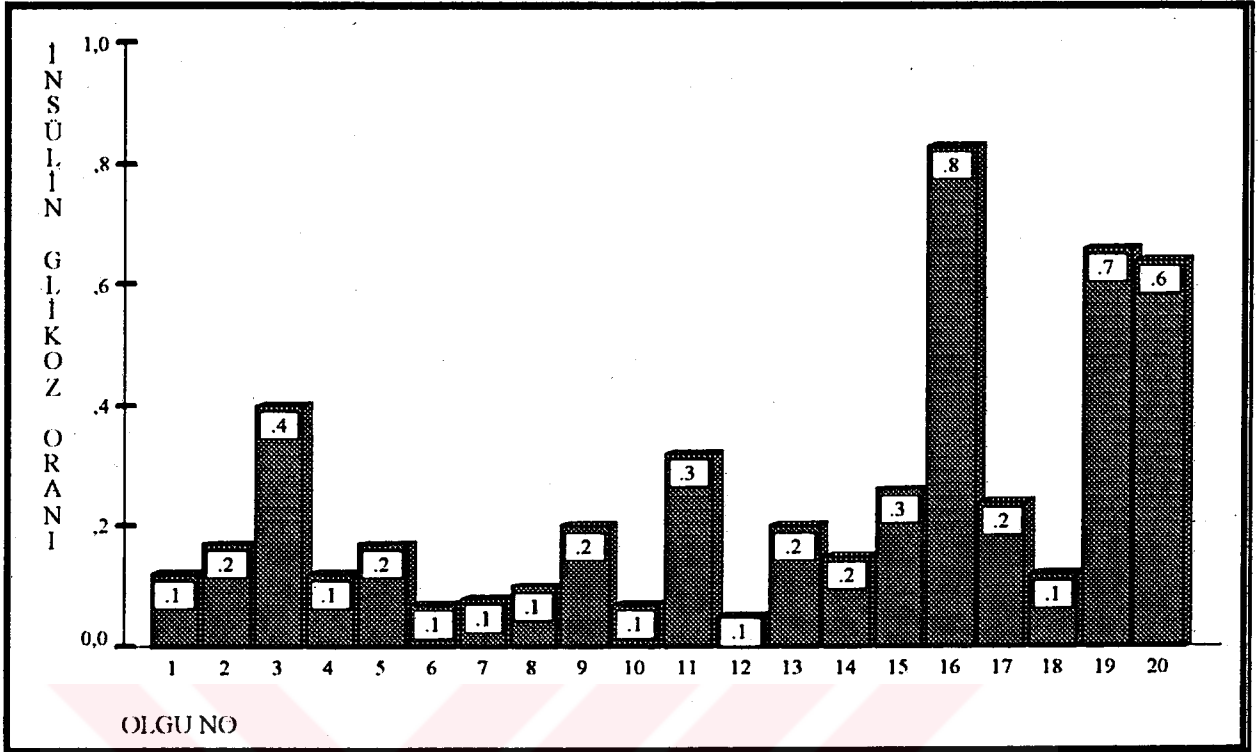
Grafik-9: 20 Olgunun OGTT Sonrası Ortalama C-Peptid Değerleri (+SEM'le Birlikte)



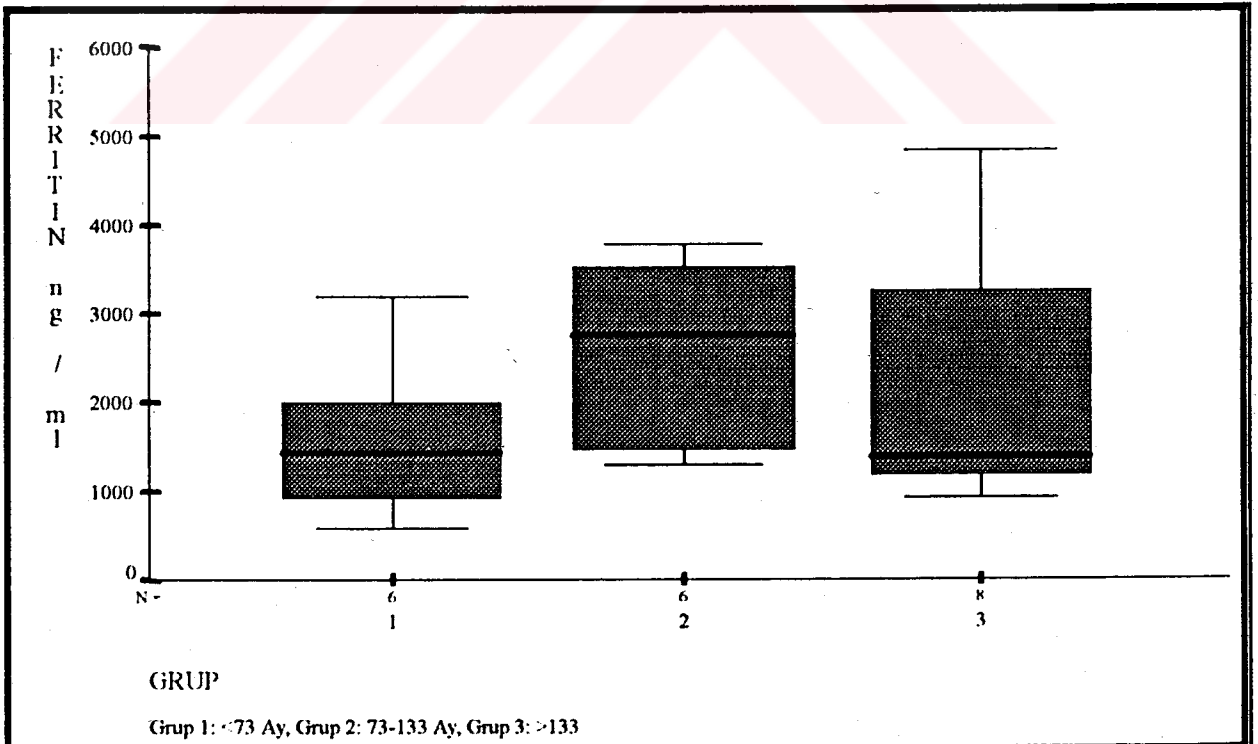
Grafik-10: Olguların OGTT Sonrası İnsülin Pik Değerleri



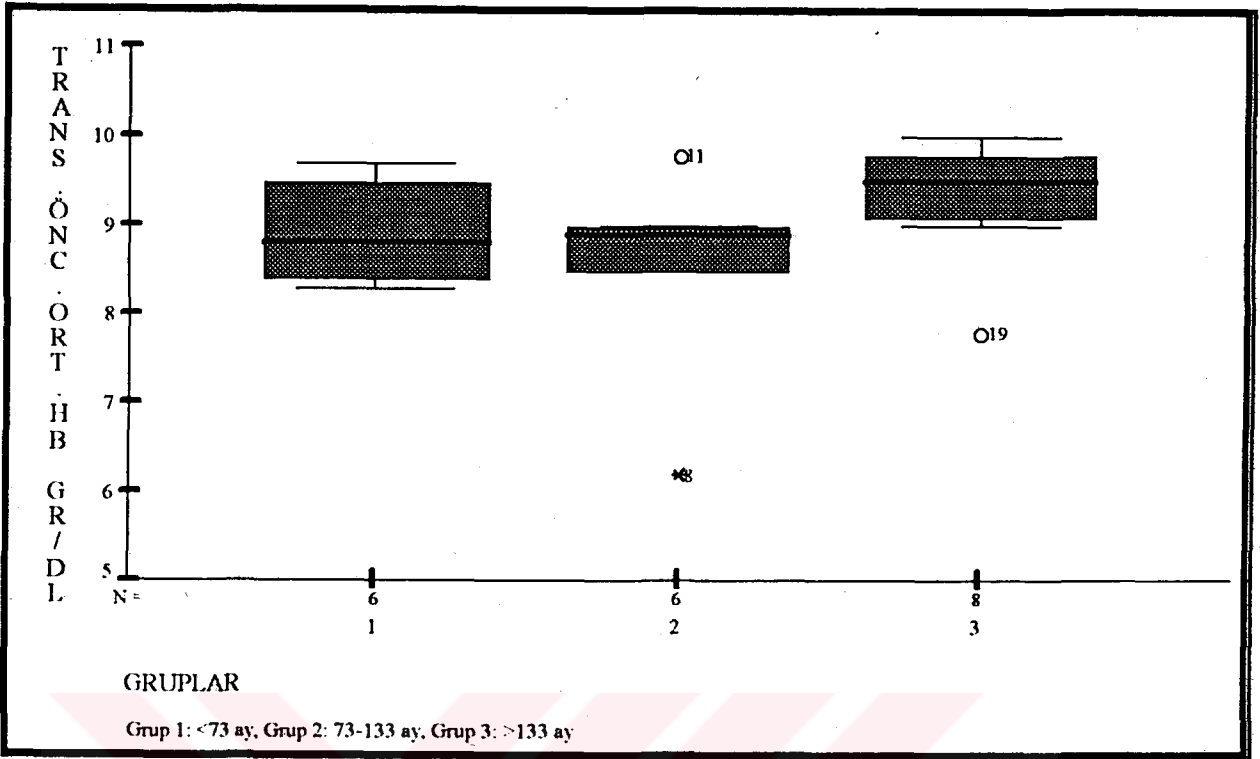
Grafik-11: Olguların OGTT Sonrası C-Peptid Pik Değerleri



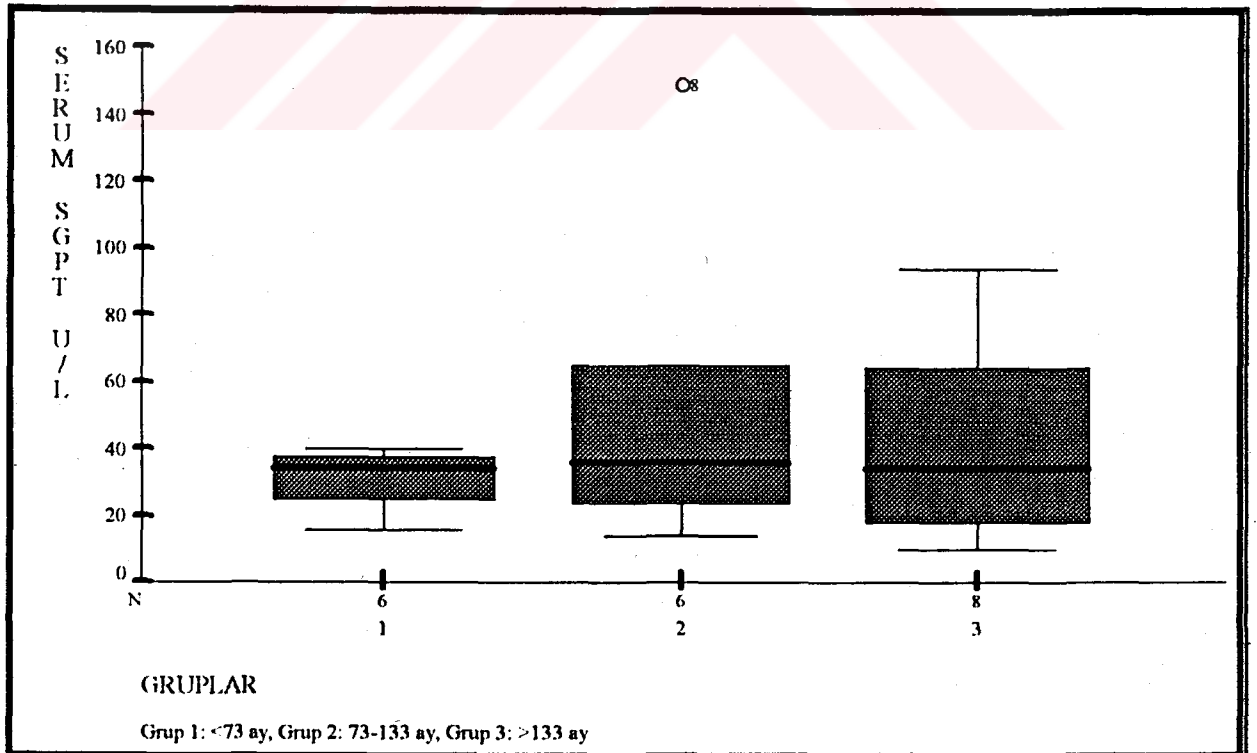
Grafik-12: Olguların OGTT Sonrası İnsülin Glukoz Oranı Değerleri



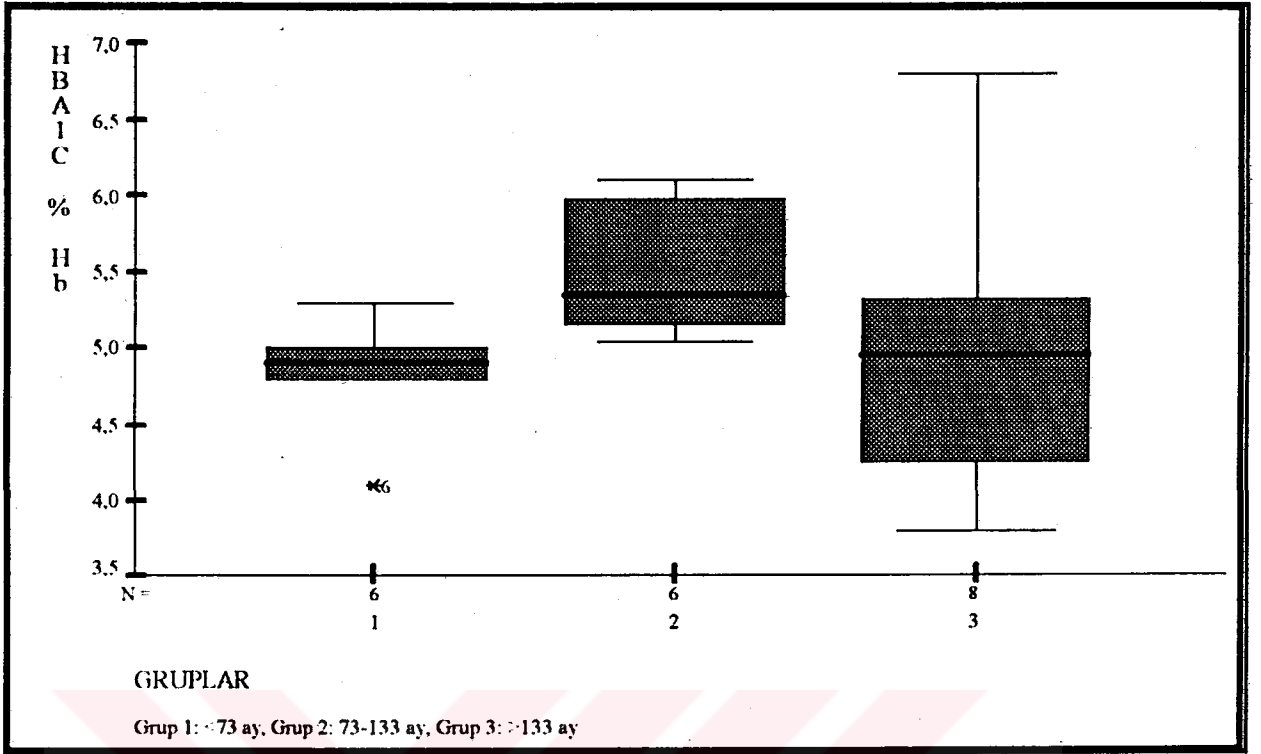
Grafik-13: Yaş Gruplarına Göre Serum Ferritin Değerleri Dağılımı



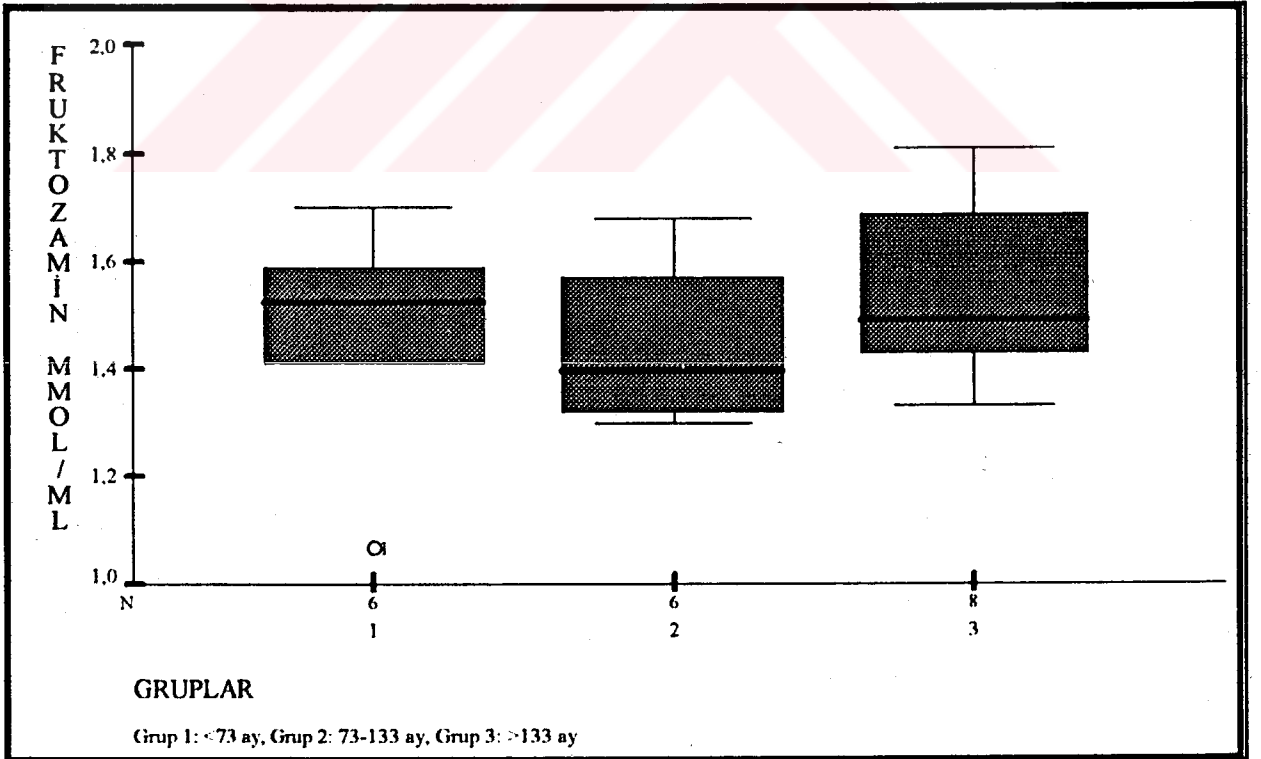
Grafik-14: Yaş Gruplarına Göre Transfüzyon Öncesi Ortalama Hb Değerleri Dağılımı



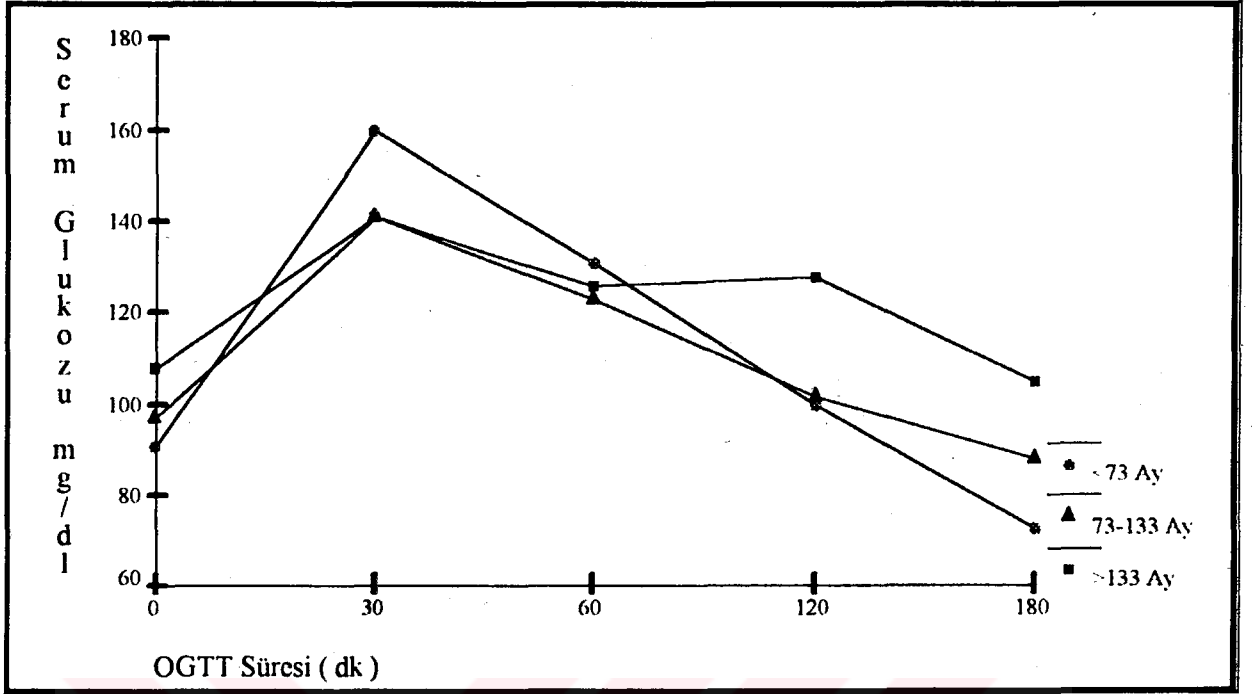
Grafik-15: Yaş Gruplarına Göre Serum ALT Değerleri Dağılımı



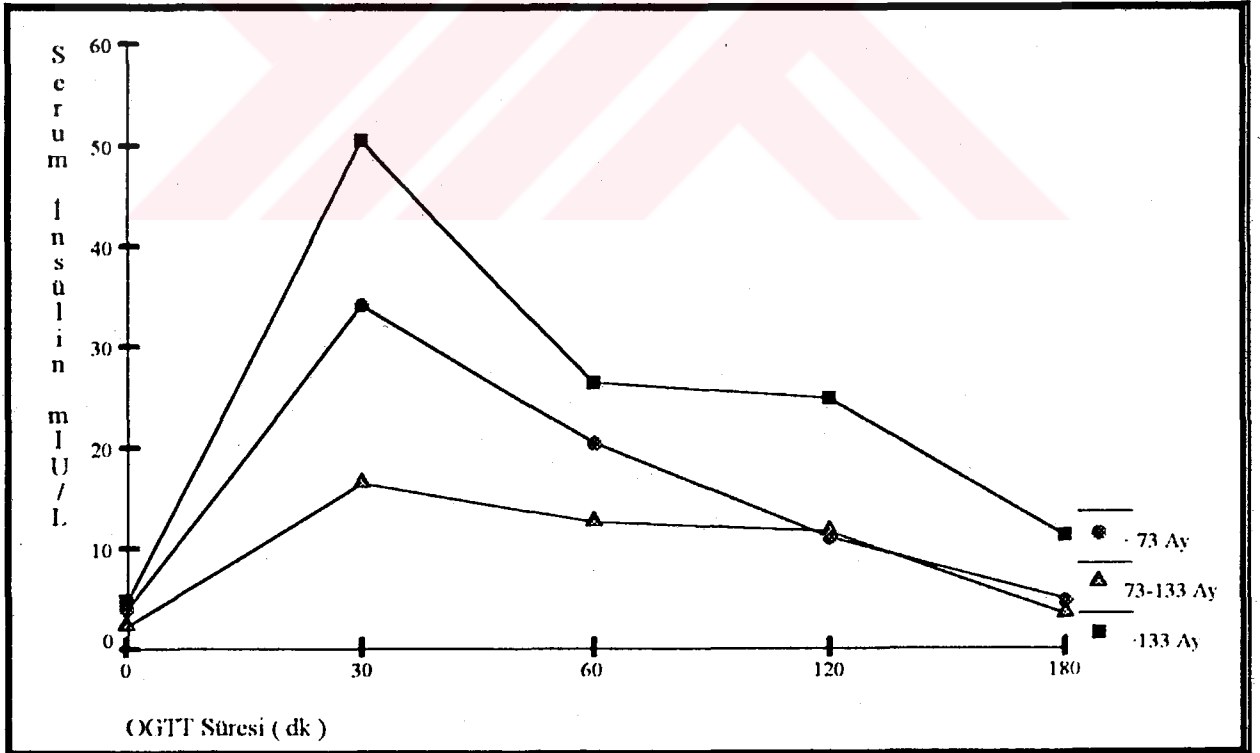
Grafik-16: Yaş Gruplarına Göre HbA1c Değerleri Dağılımı



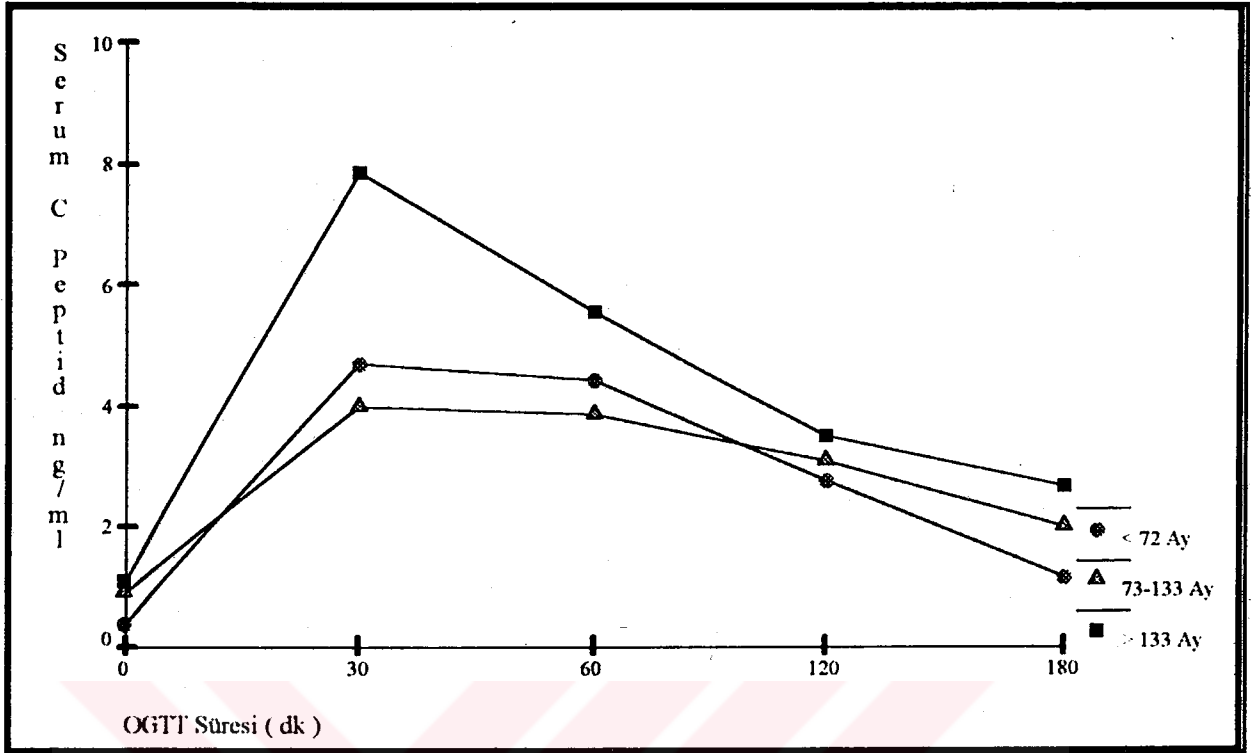
Grafik-17: Yaş Gruplarına Göre Fruktozamin Değerleri Dağılımı



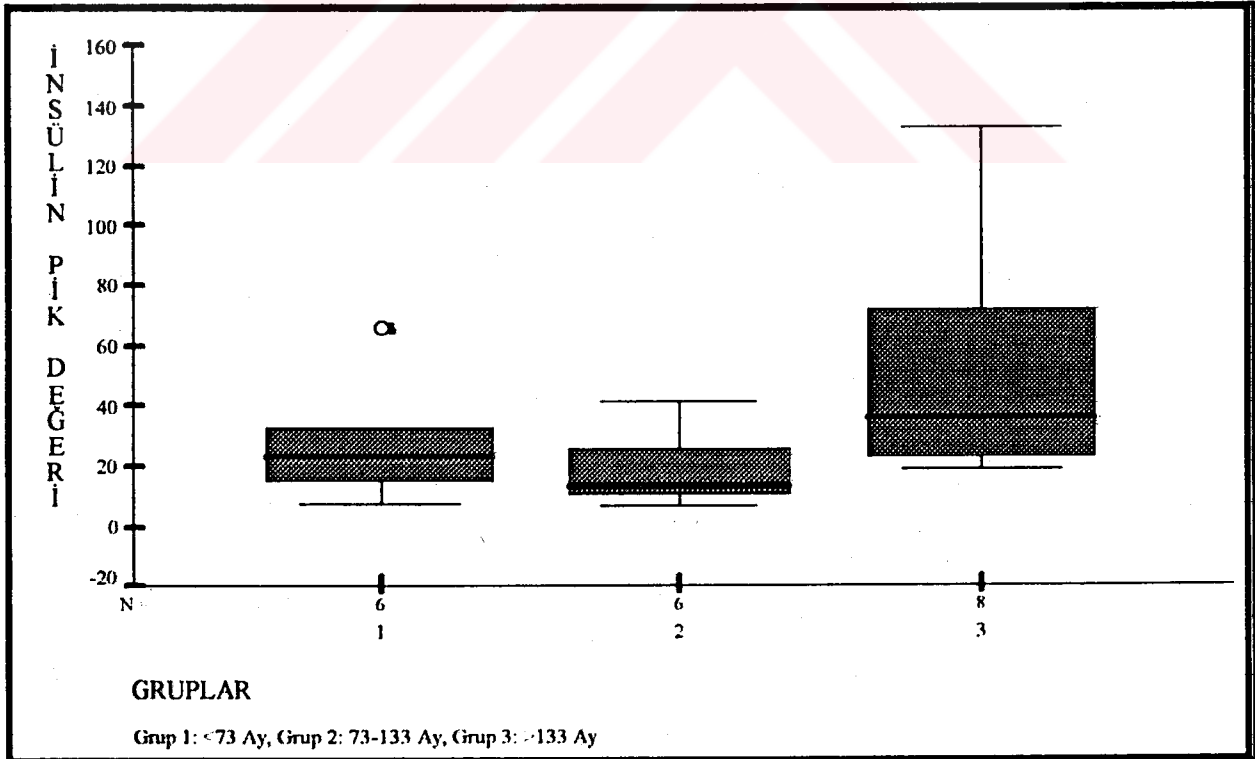
Grafik-18: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası Ortalama Serum Glukoz Değerleri



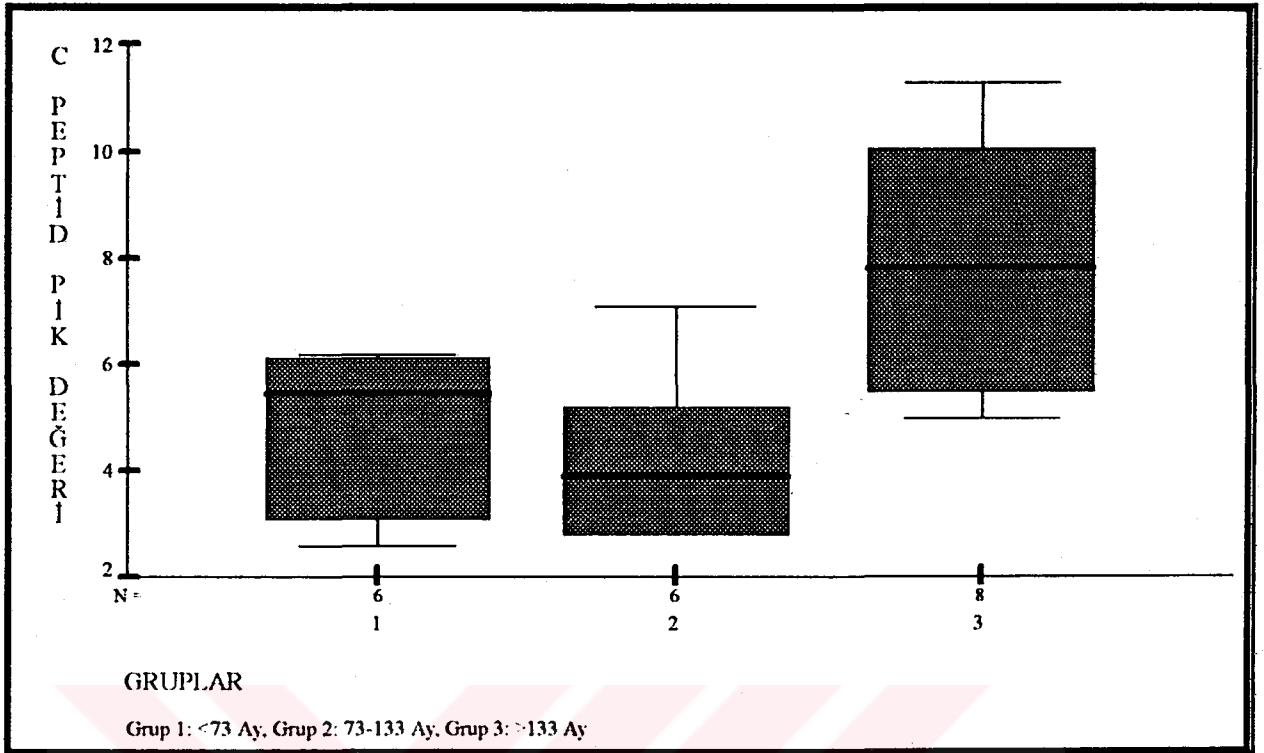
Grafik-19: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası Ortalama Serum İnsülin Değerleri



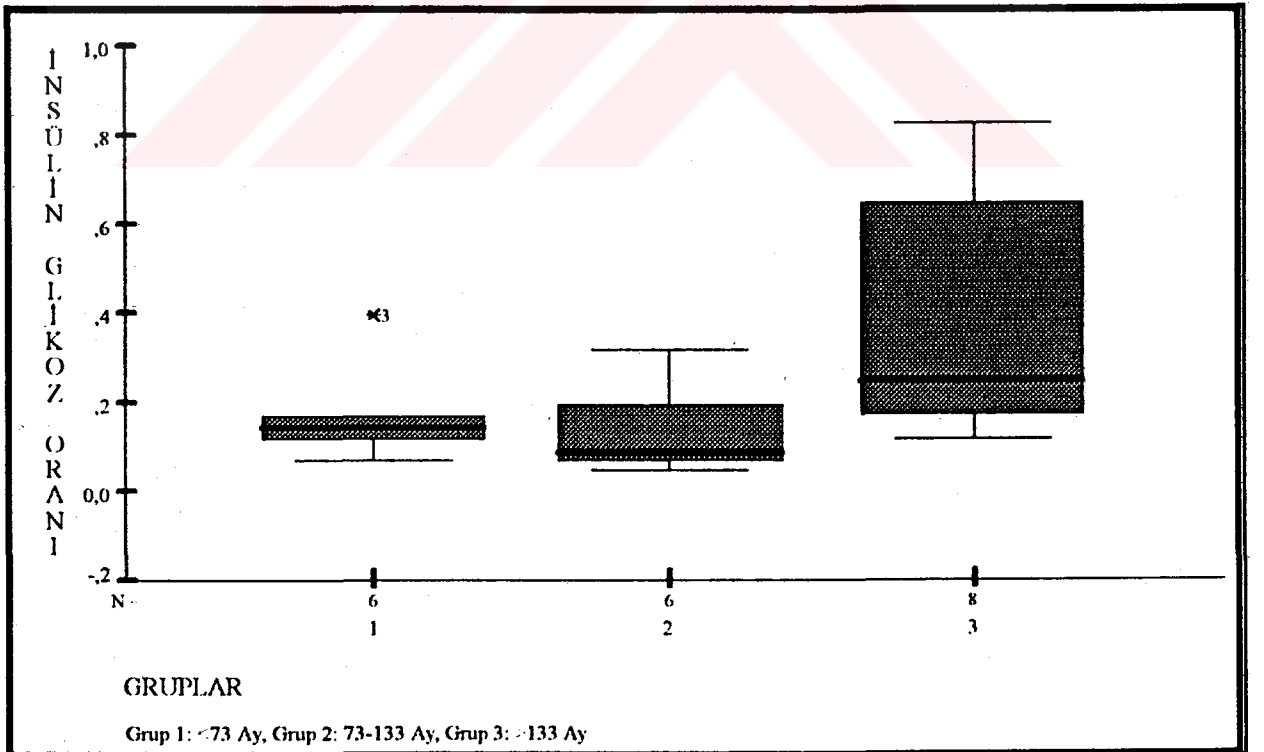
Grafik-20: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası Ortalama Serum C-Peptid Değerleri



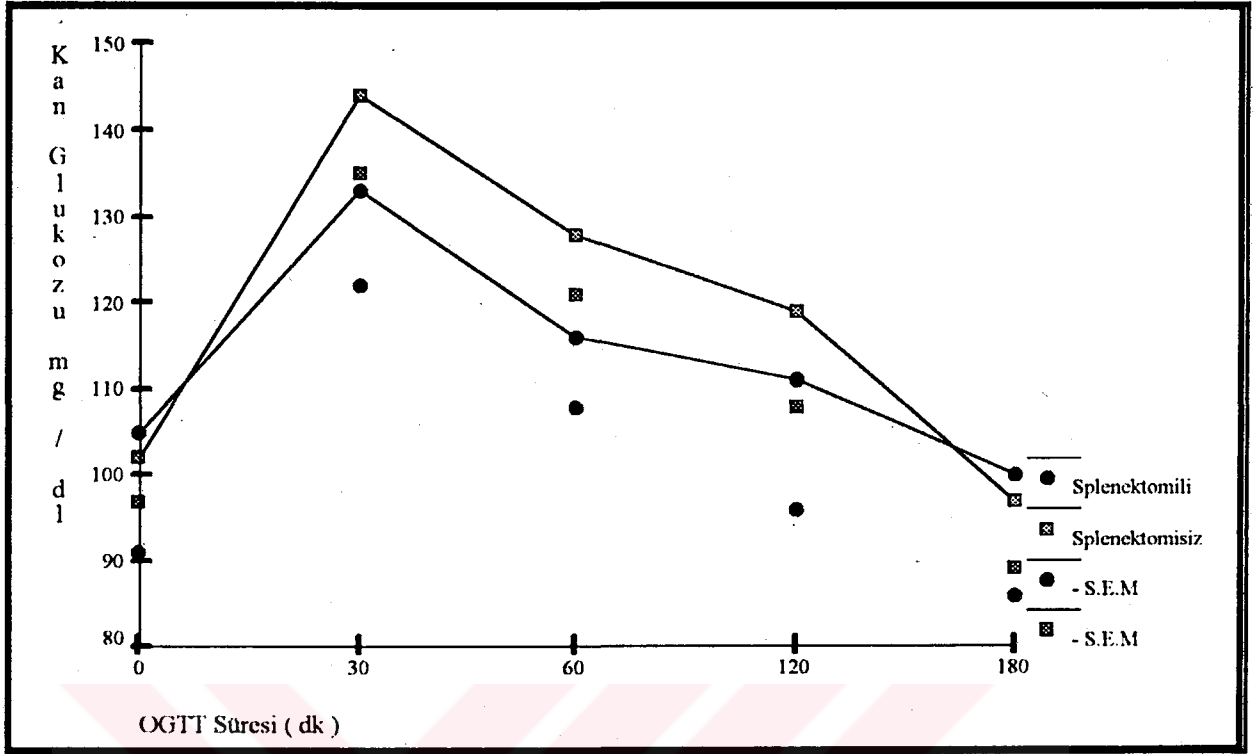
Grafik-21: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası İnsülin PİK Değerleri Dağılımı



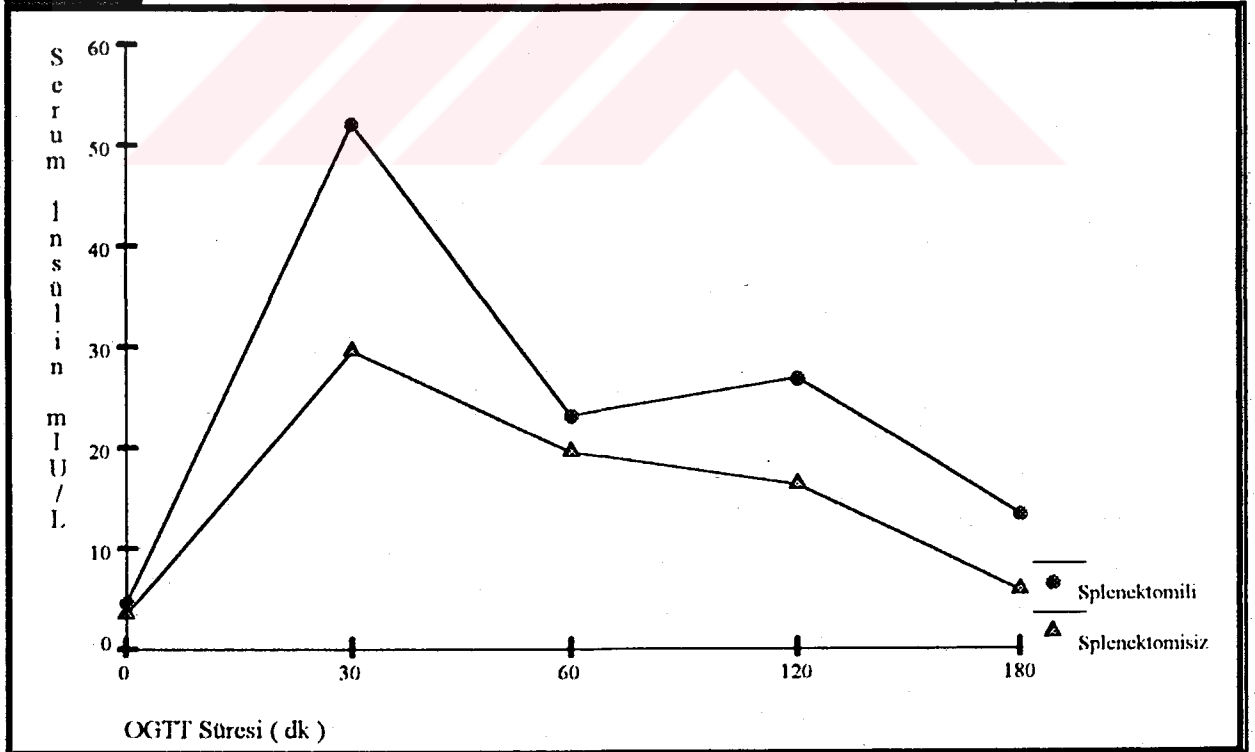
Grafik-22: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası C-Peptid Değerleri Dağılımı



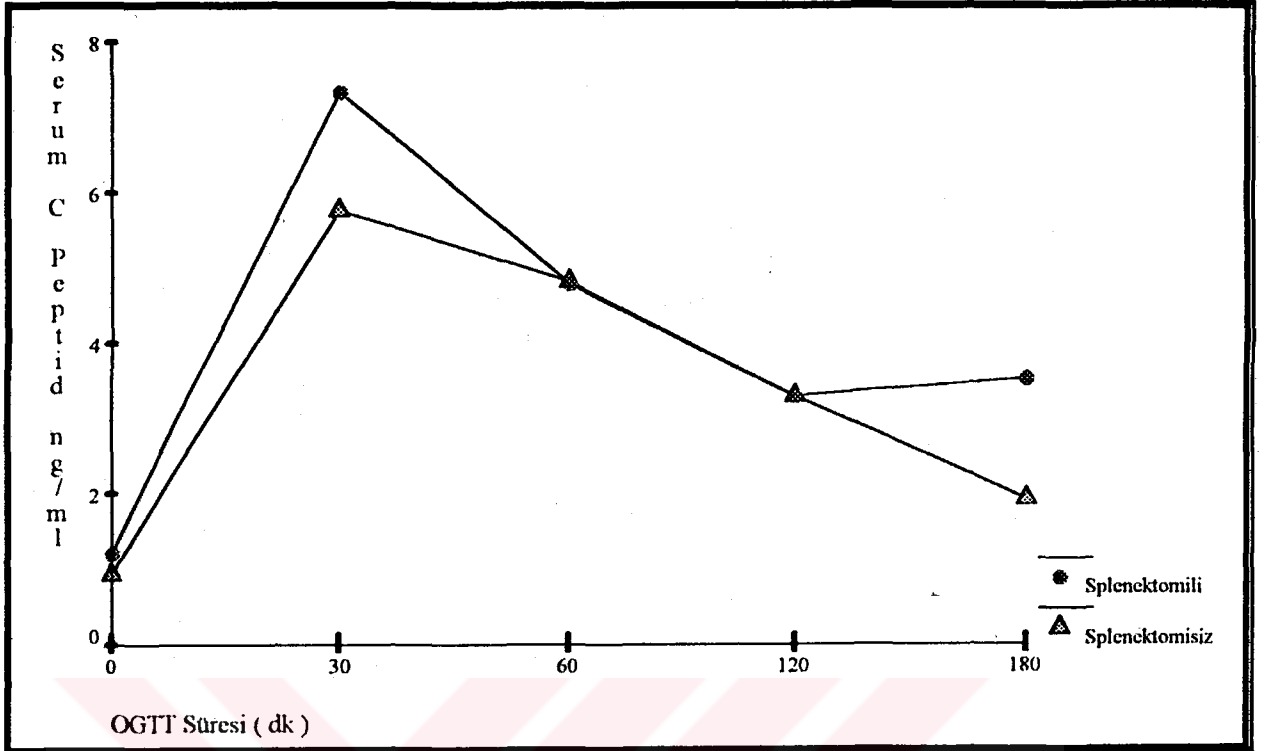
Grafik-23: Yaş Gruplarına Göre OGTT Sonrası İnsülin Glukoz Oranı Değerleri



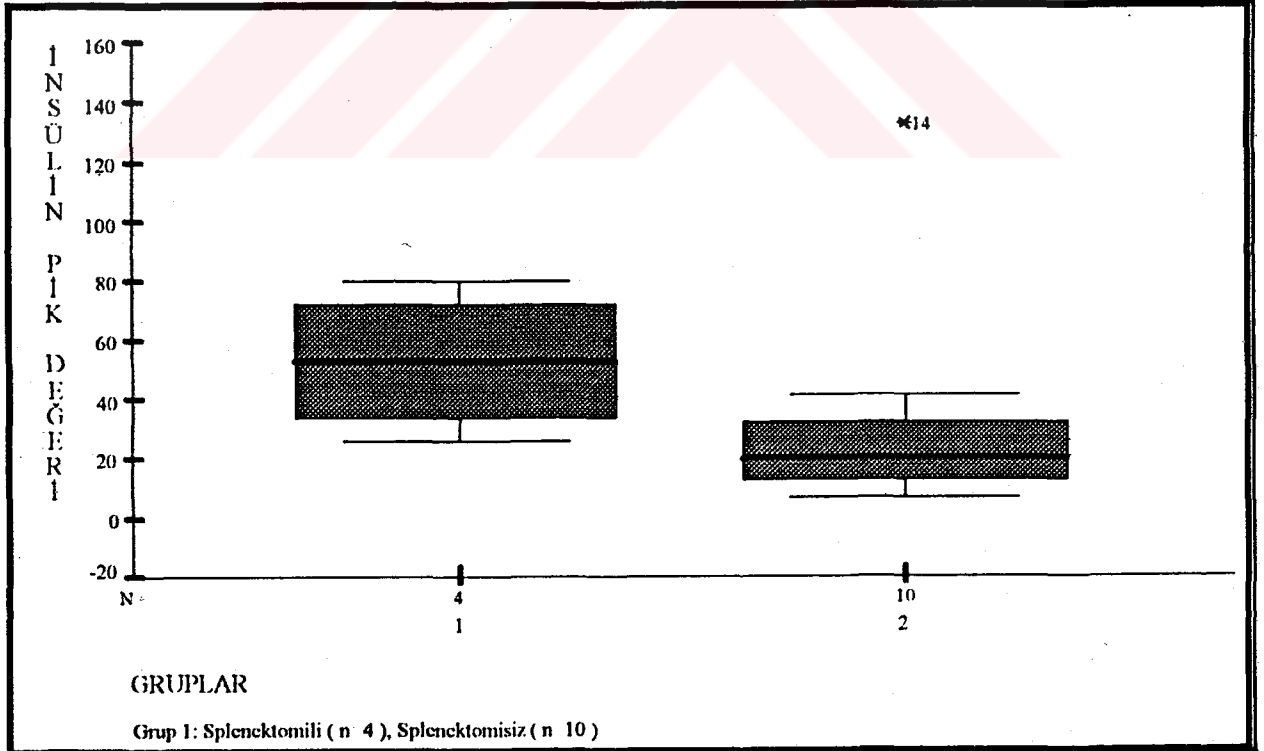
Grafik-24: Splenektomili (n=4) ve Splenektomiz (n=10) 6 Yaş Üstü Çocukların OGTT Sonrası Ortalama Serum Glukoz Değerleri (- SEM'le Birlikte)



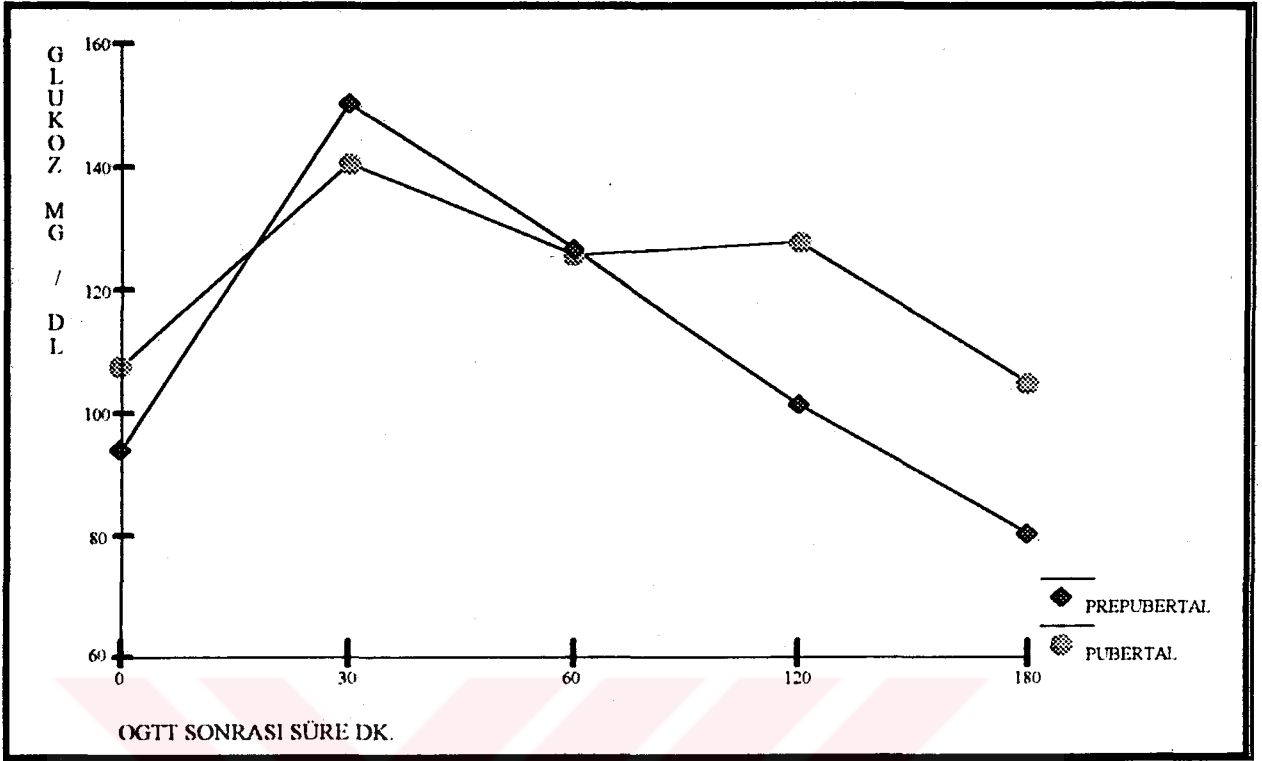
Grafik-25: Splenektomili (n=4) ve Splenektomiz (n=10) 6 Yaş Üstü Çocukların OGTT Sonrası Ortalama Serum İnsülin Değerleri



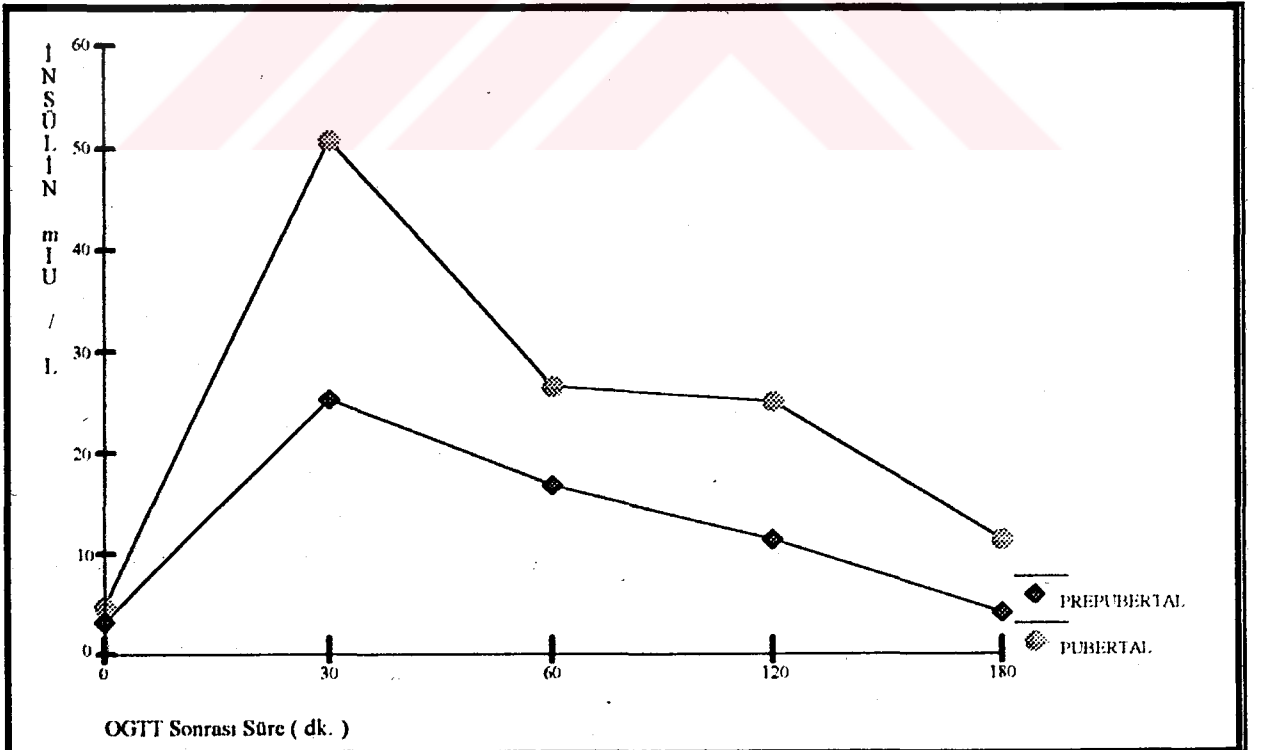
Grafik-26: Splenektomili (n=4) ve Splenektomisiz (n=10) 6 Yaş Üstü Çocukların OGTT Sonrası Ortalama Serum C-Peptid Değerleri



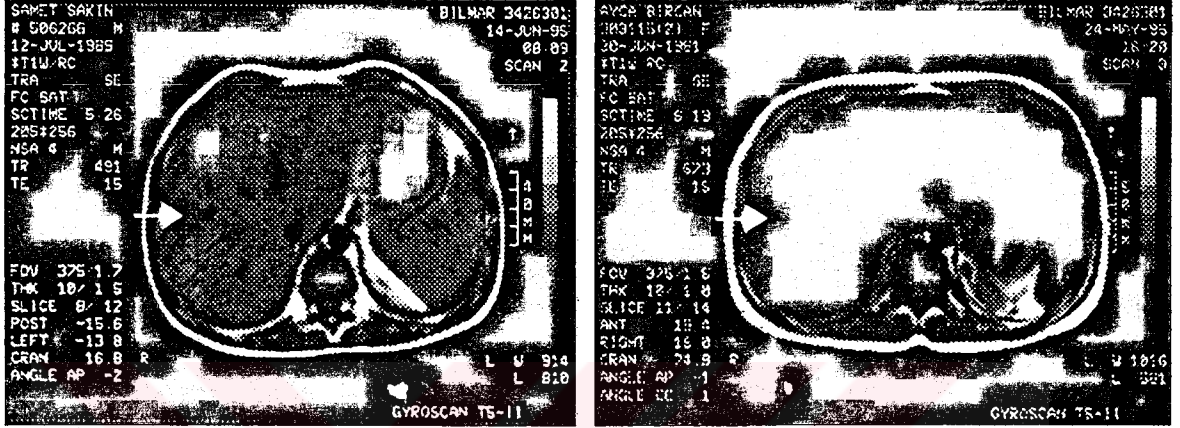
Grafik-27: Splenektomili (n=4) ve Splenektomisiz (n=10) 6 Yaş Üstü Çocukların OGTT Sonrası Ortalama İnsülin PİK Değerleri



Grafik-28: Prepubertal (n=12) ve Pubertal (n=8) Çocukların OGTT Sonrası Ortalama Serum Glukoz Değerleri



Grafik-29: Prepubertal (n=12) ve Pubertal (n=8) Çocukların OGTT Sonrası Ortalama Serum İnsülin Değerleri



FOTOĞRAF-1: Karaciğer MR Görüntüsü (sol normal, sağda yoğun demir birikimi)



FOTOĞRAF-2: Pankreas MR Görüntüsü (sol normal, sağda yoğun demir birikimi)

TARTIŞMA

Son yıllarda yeni tedavi protokollerinin uygulanmaya başlanmasıyla Thalassemia majorlu hastalarda endokrin fonksiyon bozuklukları daha belirgin bir şekilde dikkati çekmektedir (13,35,42,49).

Thalassemia majorlu çocuklarda pankreas β hücre fonksiyonlarını araştırdığımız bu çalışmada, çalışma kapsamına giren hastalarımızın yaş ortalaması $9\ 8/12 \pm 11/12$ yıldır (Bu değer Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise $8\ 6/12$ 'dir) (50).

Glukoz intoleransı ve İBDM, beta thalassemia majorlu hastalarda 15 yaş üstü en sık görülen komplikasyonlardan birisidir (5). Belirgin İBDM sıklığı % 6-10 oranlarında verilmekle birlikte, glukoz intoleransı gösteren prelinik olguların eklenmesiyle bu oran % 50 düzeyine çıkmaktadır (6, 7, 8, 9, 10, 12). Biz de hastalarımızın % 20'sinde glukoz intoleransı tespit ettik.

Sık transfüzyon alan thalassemia hastalarında diabet gelişiminin demirin pankreatik adacık hücrelerine direkt toksik etkisine ikincil meydana gelen insülin eksikliği sonucu olduğu düşünülmektedir (11,12,35,51). Bununla birlikte bu hastalarda glukoz yüklemesi sonrasında insülin cevabının düşük, normal veya yüksek olabildiği de gözlenmiştir (8,11,35,42,51). Thalassemiada belirgin bir diabetes mellitus olduğunda bu insülin eksikliğiyle birlikte dir. Normal glukoz toleransı olan hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda beta hücre kitlesinde artış olduğu görülmüştür. Thalassemik hastalarda hayatın ikinci dekadında insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi diabet patogenezinde önemli bir rol oynar. İnsülinin kronik hipersekresyonu, sonunda β hücresinde tükenmeyle sonuçlanır. Ve bunun da insülin eksikliği ve diabetes mellitus oluşumuna yol açtığı hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (51,52). Weir ve arkadaşları tarafından yakın zamanda kobaylarda yapılan bir çalışmada toksik etkiyle yapılan hasarın veya parsiyel pankreatektominin insülin salgısının ilk fazında bir azalmayla sonuçlandığı, bu yüzden de ikinci faz insülin sekresyonunda kompensatuar bir artış, insülin duyarlılığında azalış ve nihayetinde β hücre yetersizliği ve diabetes mellitus geliştiği gösterilmiştir.

Lee ve arkadaşları hastaları yaşlarına göre 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada bizim tespit ettiğimiz gibi yaşça büyük olan grubun insülin ve glukoz

düzeylerinin yaşı küçük olan gruplara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bunu da Rosenbloom'un rapor ettiği gibi yaşa bağlamışlardır (50). Biz hastalarda bu yüksekliğin diğer nedenleri arasında puberte ve insülin rezistansının da yer aldığını düşünmekteyiz. Yine Lee ve arkadaşları hastaları splenektomiye göre iki gruba ayırdıklarında, splenektomisi olan grupta daha yüksek serum insülin ve glukoz düzeyleri tespit etmişler ve bunun insülin rezistansını kolaylaştırıcı bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da splenektomisi olan çocuklarda 180. dk. insülin ve c-peptid değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Glukoz intoleransı ve İBDM patogeneğinde yer alan olası mekanizmalar şunlardır; Demir birikimine bağlı pankreatik β hücre hasarı sonucu gelişen insülin azlığı (53). Scanderberg ve arkadaşlarının karaciğer ve pankreastaki demir birikimini göstermek için tercih ettiği gibi biz de oldukça güçlü bir teknik olan NMR'ı kullandık (54). Hastalarımızın 18'inde (% 90) karaciğerde, 11'inde (% 55) pankreasta değişen derecelerde demir birikimi tespit ettik. Glukoz intoleransı olan toplam 4 hastanın hepsinin pankreas ve karaciğer MR'larında yoğun demir birikimi mevcuttu. Son yıllarda rapor edilen çalışmalardan birçoğunda OGTT'ye artmış insülin yanıtı bulunmuş, bu sonuç thalassemi de insülin rezistansının da rolü olabileceğini göstermiştir. Merkel ve arkadaşları demirin aşırı birikiminin insülin eksikliğinden önce insülin rezistansı oluşturduğunu vurgulamıştır (51).

Glukoz intoleransı saptadığımız 4 hastadan 2'sinde artmış insülin yanıtı mevcuttu. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda glukoz intoleransı ve İBDM ile daha sık karşılaşılmaktadır. Karaciğer hücrelerinde demirin birikimi sonucu gelişen fonksiyon bozukluğu ve siroza bağlı olarak insülin rezistansı gelişmekte ve bu durum kendini hiperinsülinizm şeklinde göstermektedir. Böyle durumlarda karaciğerde glukoz yapımına insülinin süprese edici etkisinin kaybolduğu gösterilmiştir (55). Glukoz intoleransı gösteren olgularımızda hem ALT, hem de AST değerleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Hiperinsülinizmin bir diğer nedeni de kaslarda demir birikimidir. Bu durumda kas dokusuna glukoz transportu azalır ve kan şekeri yükselir. Kompansasyon mekanizması olarak hiperinsülinizm gelişir. Bizim hastalarımızda glukoz toleransı normal bulunanlara baktığımızda Merkel ve arkadaşlarının bildirdiği gibi OGTT sonrası insülin ve c-peptid değerleri düşük, normal ve yüksek olanlar görülmektedir.

Genetik faktörlerde diabet gelişiminde önemli etkenlerden biridir. Glukoz intoleransı saptadığımız hastaların hiç birinde ailede diabet öyküsü yoktu. Fakat kardeş olan 5 ve 7 numarılı iki olgumuzun yaşları küçük olmasına ve pankreas MR'ları normal bulunmasına rağmen 2. saat kan şekeri değerleri 130'un üzerindeydi ve bunlar yakın zaman için glukoz intoleransına aday

vakalardı. Kardeş olan bu vakaların ailesinde diabet öyküsü vardı. Bu da bize demir birikiminin genetik faktörle birlikte oluşunun diabet gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olabileceğini göstermiştir.

Tüm bunlara rağmen bugün halen en önemli patogenetik mekanizma olarak demir birikiminin gerek karaciğer, gerekse de pankreas β hücrelerinde yarattığı hasar görülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda şelasyon tedavisi öncesi dönemde görülen İBDM sıklığının, düzenli şelasyon uygulamalarından sonra azaldığı gösterilmiştir (10). De Sanctis ve arkadaşları glukoz intoleransı ve İBDM gözlenen hastalarda ferritin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişler ve daha yoğun şelasyon tedavisinin doku hasarını önlemek için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (9,10,55). Bizim glukoz intoleransı saptadığımız olgularda serum ferritin değerleri daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi.

Hastaları serum ferritin değeri 1500 ng / ml üstü ve altı olarak 10'ar kişilik 2 gruba ayırdığımızda, yaş, kan şekeri, insülin, c-peptid, HbA_{1c}, fruktozamin, AST ve ALT değerleri, karaciğer ve pankreas MR sonuçları arasında anlamlı bir fark göremedik (Tablo-11).

Desferal tedavisi alan 10 yaş üzerindeki hastalarımızı, 5 yıl ve daha kısa ile 5 yıldan daha uzun süredir tedavi alan şeklinde iki gruba ayırdığımızda, gördük ki pankreas MR'ı iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı. Yaş grupları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen şelasyonu daha az süre alan grupta MR sonuçları diğer gruba göre normaldi (Tablo-12).

Pankreas MR'ı normal ve patolojik olacak şekilde hastaları 2 gruba ayırdığımızda; yaş, glukoz, insülin, c-peptid, ferritin, fruktozamin, HbA_{1c}, AST ve ALT değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo-13).

Glukoz toleransı değerlendirilmesine göre 10 yaş üstü hastaları 2 gruba ayırdığımızda; normal ve bozuk olan 2 grup arasında yaş, AST, ALT, 120 ve 180. dk. glukoz, 0 ve 180. dk. insülin değerleri ve pankreas MR'ları arasında anlamlı fark tespit ettik. Bu da bize glukoz toleransının bozulmasında, karaciğer ve pankreas fonksiyonlarının bozulmasının, insülin sekresyonunun artmasının, muhtemelen insülin rezistansının oluşmasının etkili olabileceğini bir kez daha gösterdi (Tablo-14).

Hastaları prepubertal ve pubertal olarak iki ayrı gruba ayırdığımızda ise Merkel ve arkadaşlarının tespit ettiği gibi insülin, c-peptid, insülin pik, c-peptid pik, insülin glukoz oranı değerlerini pubertal grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Merkel pubertal hastalarda belirgin hiperinsülinemiye rağmen karbonhidrat metabolizmasında bozukluk olduğunu göstermiştir. Bu da insülin rezistansı ve artmış insülin sekresyonunun diabetin yerleşmesinden önce geliştiğini destekler nitelikteydi (51,54,56) (Tablo-15).

OGTT'ye insülin pik yanıtına göre hastaları 30 μ U / ml altında ve üstünde yanıt veren iki gruba ayırdığımızda; yaş, kan şekeri, c-peptid, ferritin, fruktozamin, HbA_{1c}, puberte, AST, ALT değerleri, pankreas ve karaciğer MR sonuçları arasında anlamlı bir fark göremedik. Sadece insülin ve insülin glukoz oranı değerleri arasında anlamlı fark vardı (Tablo-16).

Scanderberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya paralel olacak şekilde biz de çalışmamızda karaciğer ve pankreas MR sonuçları ile fonksiyonları arasında bir korelasyon saptamadık (53).

Dmochowski ve grubu ferritin ve insülin arasında pozitif korelasyon tespit etmesine rağmen, Merkel ve Passariello istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmediğini bildirmişlerdir (13,51,57). Bizim çalışmamızda ise ferritin ile 30. dk. insülin, 0. ve 120. dk. c-peptid ve HbA_{1c} değerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlerken, ilk transfüzyon yaşıyla negatif bir korelasyon tespit ettik.

SONUC

İstanbul SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Ünitesinde Thalassemia Major tanısıyla izlenen 20 çocuk üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada;

1- Kemik yaşı ortalaması, kronolojik yaş ortalamasına göre $1\ 1/12 \pm 1/12$ yıl daha geriydi. Boy yaşı ortalaması, kronolojik yaş ortalamasına göre $1\ 6/12 \pm 2/12$ yıl daha geriydi.

2- Hastalardan 4'ünün glukoz tolerans testi bozuk bulundu. Bu hastaların hepsinin yaşları 14'ün üzerindeydi.

3- Ailesinde diabet öyküsü olan 4 hastanın glukoz tolerans testleri normal sınırlardaydı. Fakat yaşı 10'un altında olan 5 ve 7 numaralı 2 olgumuzda 2. saat kan şekeri değerleri 130'un üzerindeydi. Yakın zamanda glukoz tolerans eğrilerinin bozulacağı görülüyordu. Kardeş olan bu iki olgunun ailede diabet öyküsü müspet olduğu için thalassemia hastalarında genetik faktörlerinde katılmasıyla glukoz toleransının daha erken yaşta bozulabileceği görüldü.

4- Glukoz toleransı normal olan hastalarda tolerans testine insülin ve c-peptid cevabında normal, düşük ve yüksek yanıtlar alınmıştır.

5- Serum ferritin değerleriyle HbA_{1c} arasında pozitif ($r=0,47$; $p=0,03$), 30. dk. insülin değerleriyle pozitif ($r=0,49$; $p=0,02$), 0. dk. c-peptid değeriyle pozitif ($r=0,64$; $p=0,002$), ilk transfüzyon yaşıyla negatif ($r= -0,47$; $p=0,03$) korelasyon bulunmuştur. HbA_{1c} ile fruktozamin arasında korelasyon gözlenmemiştir.

6- Hastalarda yaş ilerledikçe insülin ve c-peptid sekresyonunun arttığını tespit ettik.

7- Splenektomiye göre 6 yaş üstü çocukları 2 gruba ayırdığımızda splenektomisi olan grubun 180. dk. insülin ve c-peptid değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Bu da splenektominin insülin rezistansı için bir risk faktörü olabileceğini ifade eden literatürlerle uyumluydu.

8- Hastalar serum ferritin değeri yıllık ortalaması 1500 ng /ml altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrıldığında, 2 grup arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik.

9- Glukoz toleransı normal ve bozuk olan 10 yaş üzeri çocukların karşılaştırılmasında AST, ALT, kan şekeri, insülin değerleri ve pankreas MR'ları arasında anlamlı bir fark gözledik.

10- Hastaları puberteye göre ayırdığımızda, pubertal grupta 180. dk. kan şekeri, 180. dk. insülin, 30. ve 60. dk. c-peptid, insülin pik, c-peptid pik insülin glukoz oranı anlamlı derecede yüksek bulundu.

11- OGTT'ye insülin pik yanıtlarına bakıldığında 11 hastada insülin pik değeri 30 μ U / ml'nin altı, 4 hastada da 50 μ U / ml'nin üstünde bulundu.

Normal OGTT'li Thalassemia Major'lu olgularda bile pankreas β -hücre fonksiyonları açısından büyük farklılıklar saptanmaktadır. Çalışmamızda glukoz intoleransı ortaya çıkmadan çok önce β -hücre fonksiyonlarının bozulmaya başladığı ve hatta insülin ve c-peptid düzeylerinin normalin de üzerinde olabildiği görülmüştür. Bu bulguların insülin klemp testleriyle insülin direnci araştırılarak netleştirilmesi ve β -hücre fonksiyonları ile insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, glukoz intoleransı ve İBDM'un önlenmesi için şelasyon tedavisinin uygun dozda ve düzenli olarak yapılmasının, ailede diabet hastalığı olanların erken yaşlarda, olmayanların 10 yaşından sonra yıllık OGTT ile izlenmelerinin, glukoz toleransı bozuk olan talassemik hastalarla birlikte, toleransı normal olan hiperinsülinemik hastalarında diyetetik rejime alınmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Beta Thalassemia Major, Akdeniz ülkelerinden başlayarak Orta Doğu ve Uzak Doğu' ya kadar uzanan bir kuşak içinde sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin beta zincirinin sentez hızının azalması veya olmaması sonucunda gelişen bir kan hastalığıdır.

Bu çalışma β Thalassemia Major'lu hasta grubundaki demir yükünün pankreas beta hücre fonksiyonları üzerine etkisini görmek ve glukoz intoleransı varlığını araştırmak amacıyla planlandı.

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Ünitesi tarafından izlenen, yaşları 3 4/12-17 yıl (ort. 9 8/12 \pm 11/12) arasında değişen; 13' ü kız 7' si erkek, 12' si prepubertal 8' i pubertal toplam 20 beta talasemi majorlü hasta çalışma kapsamına alındı.

OGTT sonrası serum glukoz, insülin ve c-peptid yanıtları ölçüldü. Karaciğer ve pankreas MR'ları demir birikimini değerlendirmek için çekildi. Yakın zamandaki glukoz profilini görmek için HbA_{1c} ve fruktozamin bakıldı. Hastalarımızın 4'ünde glukoz intoleransı tespit edildi. Glukoz eğrilerinden, yaşı küçük ve ailede diyabet öyküsü müspet olan kardeş iki olgumuzun glukoz toleransının yakın zamanda bozulacağı görüldü. Böylece ailede diyabet öyküsü müspet olan 10 yaş altındaki hastalarında OGTT ile izlenmesi gerektiği gösterildi.

Glukoz toleransı normal olan hastaların OGTT'ye insülin ve c-peptid yanıtlarının düşük, normal ve yüksek olabileceği görüldü. Puberteyle birlikte insülin ve c-peptid artışının meydana geldiği tespit edildi. Glukoz toleransının bozuk olduğu grupta pankreas MR'ının anlamlı derecede bozuk olduğu saptandı.

Glukoz intoleransı ve İBDM'un önlenmesi veya geciktirilmesi için şelasyon tedavisinin uygun dozda ve düzenli olarak yapılmasının, ailede diyabet hastalığı olanların erken yaşlarda, olmayanların 10 yaşından sonra yıllık OGTT ile izlenmelerinin, glukoz toleransı bozuk olan thalassemik hastalarla birlikte, toleransı normal olan hiperinsülinemik hastalarında diyetetik rejime alınması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- *Nienhuis AW, Wolfe L* : Disorders of Hemoglobin. The Thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA.(eds.). Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders Company. 1987 ; 699-778
- 2- *Cooley T.B., Lee, P.*: A Series of Splenomegaly in Children with Anemia and Peculiar Bone Changes. Trans. Amer. Pe J. Soc. 37:29 (1925)
- 3- *WHO Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases* : Report of a WHO Working Group On The Community Control of Hereditary Anemias. No HMG / WG / 81,4 WHO, Geneva, 1981
- 4- *Arcasoy A* : Türkiye'de Thalassemia Taşıyıcı Sıklığı. Ankara Thalassemia Derneği Yayını 1991
- 5- *Tutar Ercan H* : Thalassemia Majorlu Hastalarda Görülen Organ Komplasyonları. Türkiye Klinikleri. Pediatri Cilt 1 Sayı:3, 1992 s:128-134
- 6- *De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B., Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B* : Endocrine Complications in Thalassemia Major. Prog Clin Biol Res 1989; 54:276-81
- 7- *Gabutti V, Piga A, Sachetti L, Sandri A, et al.* : Quality and Life Expectancy in Thalassemic Patients with Complications. Prog Clin Biol Res. 1989; 309:35-41
- 8- *Costin G, Kogut MD, Hyman C, Ortega JA* : Carbohydrate Metabolism and Pancreatic Islet Cell Function in Thalassemia Major . Diabetes 1977; 26:230-40

- 9- De Sanctis V, D'Ascola G, Wonke B :** The Development of Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease in Long Term Chelated β Thalassemic Patients. *Postgrad Med J* 1986; 62:831-6
- 10- De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F :** Insülin Dependent Diabetes in Thalassemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62
- 11- Lassman MN, Genel M, Wise JK, Hendler R, Felig P :** Carbohydrate Homeostasis and Pancreatic Islet Cell Function in Thalassemia. *Ann Intern Med* 1974; 80:65-9
- 12- Saudek CD, Hamin RM, Peterson CM :** Abnormal Glucose Tolerance in β -Thalassemia Major. *Metabolism* 1977; 26:43-52
- 13- Dmochowski et al. :** Factors Determining Glucose Tolerance in Patients with Thalassemia Major. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:478-483.
- 14- Williams WJ, Beutler E., Erslev A.J. Lictman M.A (eds).:** 1990 *Haematology*, 4th Edition MacGraw-Hill, Newyork pp:510-49
- 15- Nienhuis AW, Anagnov NP, Ley TJ :** Rewiew; *Advances in Thalassemia Research*.*Blood* 63:738 1984
- 16- Anak S :** Thalassemia Sendromları, *Klinik Gelişim*, Cilt 4 Sayı 9 Eylül 1991 (1456-1460)
- 17- Neyzi O., Ertuğrul T., :** *Pediatri* Cilt 2 İst. 1990 sh: 1098
- 18- Lukens JN :** The Thalassemias and Related Disorders . İn: Lee GL, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lea and Febiger 1993; 1:1102-1145
- 19- Thompson RB, Practor J:** *A Short Textbook Of Hematology* ; London 1985
- 20- Lanzkowski P:** *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*; Newyork 1989; 115-119

- 21- Mohler DN, Thorup OA:** Hemolytic Anemia. In Thorup OA, (ed). Fundamentals Of Clinical Hematology Philadelphia. W.B. Saunders Company sh: 251, 1987
- 22- Willoughby Michael L.N. :** Pediatrik Hematoloji Çeviri: Prof.Dr. Lamia Ulukutlu, Uz. Dr. İnci Yıldız İstanbul 1982 s: 206-230
- 23- Nathan DG, Gunn RB:** Thalassemia: The Consequence Of Unbalanced Hemoglobin Synthesis. Am.J. Med. 41: 819,1966
- 24- Gordeuk VR, Bacon BR, Brittenham GM.:** Iron Overload Causes And Consequences, Ann. Rew. Nutr. 1987; 7-485-508
- 25- Risdon RA, Barry M, Flynn DM, :** Transfusional Iron Overload. The Relationship Between Tissue Iron Concentration And Hepatic Fibrosis In Thalassemia. j. Patholg. 116-83 (1979)
- 26- Fosburg MT, Nathan OG :** Treatment of Cooley's Anemia. Blood 1990; 76(3):435-44
- 27- Heinrich, H.C., Gabbe, E.E. Oppitz, K.H., Whang, D.H.:** Absorption of İnorganic and Food Iron in Homozygous β -Thalassemia. Z. Kinderheilk., 115=1 (1973)
- 28- Borgna-Pignatti C, Zurlo MG, et al :** Survival in Thalassemia with Conventional Treatment Prog. Clin. Biol. Res. 1989; 309:27-27
- 29- Buja LM, Roberts WC :** Iron in The Heart. Etiology and Clinical Significance. Am. J. Med 1971; 51:209-21
- 30- Sonakul D, Thakernpol K, Pacharea P :** Cardiac Pathology in 76 Thalassemic Patients. Birth Defects 1988; 23(5B):177-91
- 31- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al :** Survival and Causes of Death in Thalassemia Major. Lancet 1989; 1:27-9
- 32- Iancu TC, Neustein HB :** Ferritin in Human Liver Cells of Homozygous β -Thalassemia. Ultrastructural Observations. Br J Haematol 1977; 37:527-35

- 33- Politis C** : Complications of Blood Transfusion in Thalassemia. Prog. Clin. Biol. Res. 1989; 309:67-76
- 34- Ulukutlu L** : Thalassemia Sendromları, L.Ulukutlu Ahmet Aydın, Pediatri Ders Notları; İst. Üni. basımevi, İst 1991, s:756
- 35- Mc. Intosh N** : Endocrinopathy in Thalassemia Major. Arc. Dis Child. 1976; 51:195-201.
- 36- Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L et al** : Growth and Sexual Maturation in Thalassemia Major. J. Pediatr 1985; 106:150-5
- 37- Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, et al** : Effect of Age at The Start of Iron Chelation Therapy On Gonadal in β -Thalassemia Major. N. Engl. J. Med. 1971; 51:209-21
- 38- Kattamis C, Touliatos N, Haidas S, Matsanitos N** : Growth of Children with Thalassemia. Effect of Different Transfusion Regimens. Arch. Dis. Child. 1970; 45:502-5
- 39- Wang C, Tso SC; Todd D** : Hypogonadotropic Hypogonadism in Severe β -Thalassemia. Effect of Chelation and Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Therapy J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 68(3):511-6
- 40- De vernejoul MC, Girot R., Gueris J, et al** : Calcium Phosphate Metabolism and Bone Disease in Patients with Homozygous Thalassemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982 ; 54:276-81
- 41- Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R** : Adrenal Function in Thalassemia Major Following Long-term Treatment with Multiple Transfusions and Chelation Therapy. Am J. Dis. Child 1987; 141:327-30
- 42- Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE** : Hormonal Changes in Thalassemia Major. Arch. Dis. Child 1976; 51:828-36
- 43- Hatemi H. Prof. Dr.:** Diabetes Mellitus, İstanbul, Yüce Tıp Kitapları 1988; sayfa 1-6
- 44- Candan Gülden Doç. Dr.:** Diabetes Mellitus, Prof. Dr. Hüsrev Hatemi İstanbul, Yüce Tıp Kitapları 1988; sayfa 123-124

- 45- Laron Z, Karp M :** Diabetes Mellitus İn Children and Adolescents, Pediatric Endocrinology, Williams and Wilkins Company, 1993; cp.44 s.603
- 46- Sizonenko P.C.:** Glucose Metabolism Biochemistry and Pysiology, Pediatric Endocrinology, Williams and Wilkins Company, 1993; cp.42 s. 573-578
- 47- Greulich WW, Pyle SI.:** Radiographic Atlas of Skeletal Development of The Hand and Wrist (6th ed). New York: Stanford University Press, 1970.
- 48- Ulusal Konsensus Kararları :** Diyabetolojide Tanıyı, Takibi ve Prognozu Belirleyen. Tedaviyi Yönlendiren Kriterlerin Standardizasyonu 27-28 Mayıs 1993 İstanbul s.2-6
- 49- Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, et al :** Endocrine evaluation in Thalassemia Major. Ann. NY. Acad. Sci. 1974; 232:226-37
- 50- Lee BW, Tan SH, Lee WK, Yap HK, Aw SE, Wong HB :** Glucose Tolerance Test and İnsülin Levels in Children with Transfusion-dependent Thalassemia. Annals of Tropical Pediatrics, 1985,5,215-218
- 51- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al :** İnsülin Resistance and Hyperinsülinemia in Patients with Thalassemia Major Treated by Hypertransfusion. The New Engl. J. of Med. 1988;318:809-14
- 52- Jones TW, Boulware SD, Caprio S, Merkel P, et al :** Correction of Hyperinsülinemia by Glyburide Treatment in Nondiabetic Patients with Thalassemia Major. Pediatr. Res. 1993;33:497-500
- 53- Scanderberg AC, Vanelli M, et al :** β -cell Pancreatic Function in Thalassemia Major : Which Role of Iron Overload ? Workshop on Endocrine Problems in Thalassemia (TADAD). 1990, San Marco Editrice; 75-80 Padova
- 54- Landou H, Glaser B, Admon G, et al :** Diabetes Mellitus in Thalassemia Major : Clinical Study and Review of The Literature. Workshop on Endocrine Problems in Thalassemia (TADAD). 1990 San Marco Editrice; 67-74, Padova

55- Atti G, Capra L, De Sanctis V, et al : Beta Cell Function Assessed by Plasma C-Peptide Evaluation in Diabetic Thalassemic Patients. *Helv. Pediatr. Acta*, 1993; 38:123-132

56- Caprio S, Amiel SA, Merkel P, Tamborlane WV : Insulin Resistant Syndromes in Children. *Horm. Res.* 1993; 39(suppl 3):112-114

57- Passariello N, Paolisso G, et al : Role of α and β Cells in The Impaired Glucose Tolerance of Thalassaemic Subjects. *Diabete and Metabolisme Paris* 1987,13,436-440

