

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TALASEMİ MAJOR'LU HASTALARDA
ANTROPOMETRİK DEĞERLER İLE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ-1, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3 VE FERRİTİN
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar BALSAK

TEZ DANIŞMANI

Y.Doç.Dr. Mustafa TAŞKESEN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2008

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TALASEMİ MAJOR'LU HASTALARDA
ANTROPOMETRİK DEĞERLER İLE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ-1, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3 VE FERRİTİN
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar BALSAK

TEZ DANIŞMANI

Y.Doç.Dr. Mustafa TAŞKESEN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2008

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca yetişmemde büyük emeği geçen ve her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali TAŞ, Dekanımız Prof. Dr. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ, Doç. Dr. Selahattin KATAR, Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇCİOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Sultan ECER MENTEŞ'e ayrı ayrı teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez konusu seçimi ve çalışmalarının yürütülmesinde değerli katkı ve yardımlarını sunarak deneyimlerini paylaşan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN'e, tezimin istatistik analizinde bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Prof. Dr. Yusuf ÇELİK'e saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Olguların toplanmasında özveriyle çalışan Dr. Erdal ÇAKMAK ve Dr. Velat ŞEN'e, bunun yanında beraber çalışmaktan zevk duyduğum tüm pediatri araştırma görevlisi, hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım ve tez yazma süresi içerisinde sürekli beni destekleyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Belma'ya sonsuz teşekkürler.

Bize bahşedilen en büyük ödül, kızım Begüm Ece'ye

Serdar BALSAK

Diyarbakır 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür.....	iii
İçindekiler.....	iv
Şekiller.....	vi
Tablolar.....	vii
Grafikler.....	viii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. Talasemi Major.....	3
1.1. Patofizyoloji.....	3
1.1.1. Mutasyonun Spesifik Yapısı.....	3
1.1.2. Dominant Beta-Talasemi.....	3
1.1.3. Hb F Sentezini Artıran Genetik Belirleyiciler.....	4
1.2. Klinik Bulgular.....	5
1.2.1. Kemik değişiklikleri.....	6
1.2.2. Hepatik bulgular.....	6
1.2.3. Kardiyak bulgular.....	6
1.2.4. Endokrin bulgular.....	7
1.3. Beta Talasemi Tedavisi.....	9
1.3.1. Kronik Transfüzyon Rejimi ve Transfüzyon Tedavisinin Amacı.....	9
1.3.2. Transfüzyon Tedavisinin Prensipleri.....	9
1.3.3. Transfüzyon Komplikasyonları.....	10
1.3.4. Beta Talasemi Major’da Splenektomi.....	11
Splenektomi Endikasyonu.....	11
Splenektomi Operasyonu.....	12
Splenektomi Komplikasyonları.....	12
1.3.5. Beta Talasemi Major’da Demir Şelasyonu.....	12

1.3.6. Demir Şelatörleri ve Klinik Kullanımı.....	14
Desferrioksamin.....	14
Deferipron.....	15
Deferasirox.....	16
2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler.....	18
2.1. Tarihçesi.....	19
2.2. Biyokimya.....	20
2.2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri.....	20
2.2.2. IGF Genleri ve Yapısı.....	21
2.2.3. IGF Gen Ekspresyonunun Regülasyonu.....	21
2.2.4. IGF Reseptörleri.....	21
2.3. IGF Bağlayıcı Proteinler.....	23
2.4. IGF-1'in Regülasyonu ve Diğer Faktörlerle Etkileşimi.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
1. Araştırmanın Türü.....	28
2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme.....	28
3. Verilerin Toplanması.....	28
3.1. Demografik Bulgular.....	28
3.2. Talasemi ile İlgili Bulgular.....	28
3.3. Antropometrik Ölçümler.....	28
3.4. Hemogloblin ve Biyokimyasal Analizler.....	29
4. Olgularda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	29
5. İstatistiksel Analiz.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	45
KAYNAKLAR.....	47

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Beta-talasemide patofizyoloji.....5

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Beta-talasemide büyüme geriliğine neden olan faktörler	7
Tablo 2: Deferasirox doz şeması.....	17
Tablo 3: İnsülin like growth faktör sistemi	19
Tablo 4: IGF ligantları ve reseptörleri	21
Tablo 5 : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler.....	24
Tablo 6: Her üç grupta incelenen değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri ve karşılaştırma test sonuçları.....	31
Tablo 7: Grup I ve Grup II’de incelenen değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri ve karşılaştırma test sonuçları	32
Tablo 8: Çalışmaya alınan olgulara ait değişkenler arasındaki korelasyon değerler..	35

GRAFİKLER

Sayfa

Grafik 1: Üç gruptaki olguların ortalama VKİ (kg/m^2) değerlerini gösteren çubuk grafiği.....	32
Grafik 2: Üç gruptaki olguların ortalama boy z-skoru değerlerini gösteren çubuk grafiği.....	33
Grafik 3: Üç gruptaki olguların cinsiyet dağılımını gösteren çubuk grafiği.....	33
Grafik 4: Grup I ve Grup II'ye ait olguların ortalama IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) değerlerini gösteren çubuk grafikleri.....	34
Grafik 5: Grup I ve Grup II'ye ait olguların ortalama ferritin (ng/mL) ve demir ($\mu\text{g}/\text{dL}$) değerlerini gösteren çubuk grafikleri.....	34
Grafik 6: Grup I ve Grup II'ye ait olguların ortalama tedavi süreleri.....	35
Grafik 7: Transfüzyon süresi ile IGFBP-3 arasındaki korelasyon.....	36
Grafik 8: Transfüzyon süresi ile ferritin arasındaki korelasyon.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAS:** Atomik Absorbsiyon Spektrometri
ACTH: Adrenocorticotropichormon
AES: Atomik Emisyon Spektrometri
ark. : Arkadaşları
BH: Büyüme Hormonu
BMI: Body Mass İndex
CRH: Cortocotropin Releasing Hormon
DFO: Desferrioksamin
DFP: Deferipron
ECM: Extraselüler Matrikse
FNHTR: Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonları
GHTR: Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler
IRS: İnsulin Reseptör Substrate
KBB: Kan Beyin Bariyeri
LH: Lüteinizan Hormon
MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSH: Melanin Stimulating Hormon
NSILA: Nonsuppressible İnsülin Like Activity
PDGF: Platelet Derivated Growth Factor
PPARg: Paroxison Proliferatör Aktive Edici Reseptör
SDS: Standart Deviasyon Skoru
SQUID: Superconducting Quantum Interference Device
TK: Tirozin Kinaz
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TRALI: Transfusion-Related Acute Lung İnjury
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi major; yaşamını sürdürebilmek için düzenli aralıklar ile kan transfüzyonuna gereksinim gösteren, ağır beta(β)-talasemili olgular için kullanılan klinik bir terimdir. Genetik olarak her iki β -globin geninde de mutasyon vardır ve olgular homozigot veya çift heterozigottur. β -globin genindeki mutasyona bağlı olarak β - globin zincir sentezinde azalma söz konusudur. Hastalığın klinik şiddeti, alfa(α) zinciri ile total α dışı globin biyosentez oranındaki (α/β) dengesizliğe bağlıdır (1) .

Eritrositlerde artmış demir ve serbest plazma demiri de hücre membranında lipid peroksidasyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile hücre ölümüne yol açarlar. Bu olaylar, hem eritrositlerde hemolize hem de kemik iliğinde inefektif eritropoeze neden olarak anemiye yol açmaktadır. Kronik anemi eritropoietin sentezini artırarak kemik iliğinde inefektif eritropoezi daha çok artırmakta ve dolayısıyla medüller aralık genişlemektedir. Ayrıca artmış demir yükü de hem eritrositlerde hem de diğer organlarda hücre hasarına yol açarak komplikasyonlara neden olmaktadır.

Çocuk büyüdükçe anemi ve düzenli kan transfüzyonu sonucu vücuttaki demir yükünün artışına bağlı gelişen komplikasyonlar klinik bulgulara eklenir (6,7). Talasemi majörlü olguların %50'sinden fazlasında büyüme ve gelişmede gerilik gözlenir (15,16). Olguların boyları genellikle yaş ve cinse göre -2 SD'nin altındadır. Bazı olgularda büyüme hormonu normal olmasına karşın karaciğerde sentez edilen ve kartilaj büyümesi için gerekli olan "somatomedin" eksikliği de tanımlanmıştır (17).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) genellikle lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsülinine benzeyen küçük peptidlerdir. Yapısal ve fonksiyonel olarak growth faktörler ailesi içerisinde yer alırlar.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), growth hormonun(GH) büyümeyi hızlandırmada major mediatörü olarak görev alan ve 7647 dalton ağırlığında küçük bir peptidtir. IGF-1'in %99'undan fazlası proteinlere bağlı olarak bulunur. IGF-1, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana salınır (55).

IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) altı yüksek afiniteli protein ailesinin bir üyesidirler. Bu ailenin bir veya daha fazla üyesi bütün ekstraselüler sıvılarda bulunur ve bunlar IGF-1 ve IGF -2'nin reseptöre bağlanmasını kontrol ederler. IGFBP'lerin başlıca fonksiyonu IGF taşınmasıdır. IGFBP-3 plazmada en fazla bulunanıdır ve IGF-1 için afinitesi en yüksek olanıdır (75).

Bu çalışma kronik demir toksisitesinin beta-talasemi hastalarında büyüme ve gelişme üzerine olan etkilerini incelemek üzere planlandı. Hastaların antropometrik değerleri ile insülin benzeri büyüme faktörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 ve ferritin arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. Talasemi Major

Talasemi major; yaşamını sürdürebilmek için düzenli aralıklar ile kan transfüzyonuna gereksinim gösteren, ağır beta(β)-talasemili olgular için kullanılan klinik bir terimdir. Genetik olarak her iki β -globin geninde de mutasyon vardır ve olgular homozigot veya çift heterozigottur.

1.1. Patofizyoloji

β -globin genindeki mutasyona bağlı olarak β - globin zincir sentezinde azalma söz konusudur. Hastalığın klinik şiddeti, alfa(α) zinciri ile total α dışı globin biyosentez oranındaki (α/β) dengesizliğe bağlıdır (1). Bu biyosentez oranını etkileyen önemli 3 ana faktör vardır:

1. Mutasyonun spesifik yapısı
2. α -globin ekspresyonunu artıran veya azaltan faktörler
3. Hb F sentez kapasitesi

1.1.1. Mutasyonun Spesifik Yapısı

Her toplumda etnik farklılıklara göre değişik mutasyonlar vardır. Ancak, olguların çoğunda β - globin geninde çift heterozigot mutasyon söz konusudur. Bu mutasyonlar sonucunda β -globin gen sentezi ya hiç yoktur ya da değişik miktarlarda β^+ %10 civarında üretim olduğunu, β^{++} ise β -globin zincir sentezinde azalmanın sınırlı olduğunu gösterir (2).

1.1.2. Dominant Beta-Talasemi

Genetik yapı beta-talasemi taşıyıcılığında olduğu gibidir ve β -globin geninde heterozigot mutasyon vardır. Ancak olgular β -talasemi minör gibi klinik bulgu vermezler. Ağır β -talasemi major klinik bulgularına sahiptirler ve düzenli kan transfüzyonu gerektirirler (3,4). Bu olguların genetik yapısı 2 tiptir:

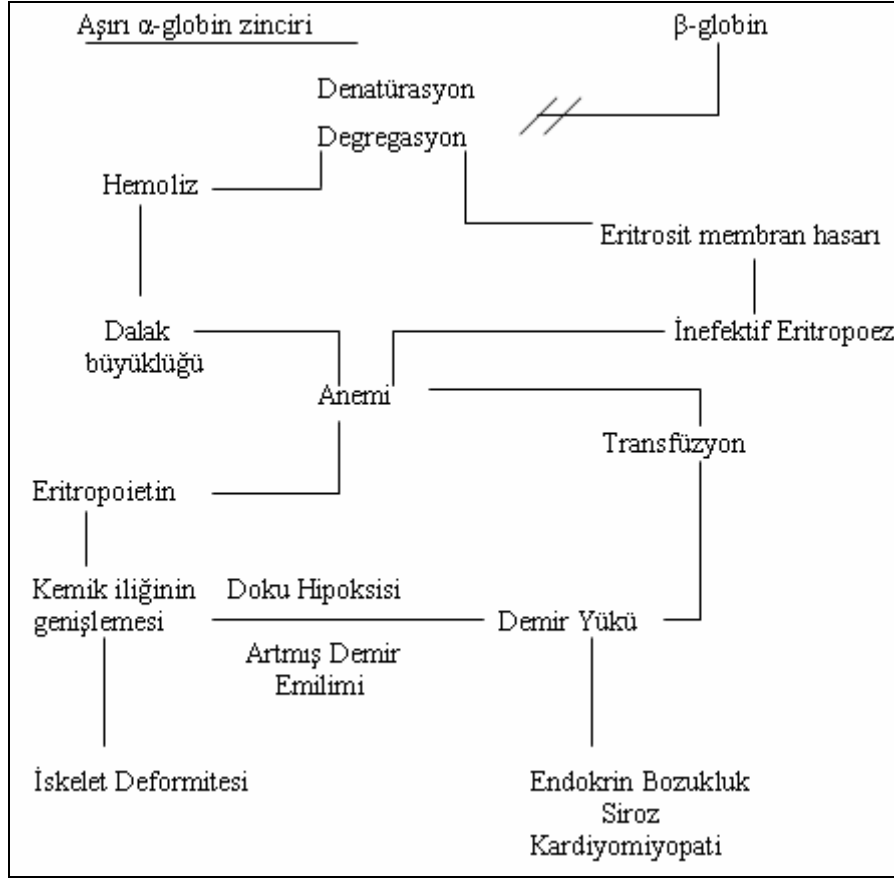
a. β -globin geninde ekzon 3'de var olan mutasyon dengesiz β -globin zincir sentezine yol açar. Periferik yaymada normoblastlarda inklüzyon cisimleri görülebilir. Bu cisimler hem α -globin hem de dengesiz β -globin zinciri içermektedir. Hücre membranında biriken agregatlar oksidatif hasara neden olurlar.

b. α -globin geninde triplikasyon vardır ve α zincir sentezinde aşırı artış, dominant β - talasemi kliniğine neden olur.

1.1.3. Hb F Sentezini Artıran Genetik Belirleyiciler

β -globin gen ve gama-globin gen promotor bölgelerindeki mutasyonlar gama-globin zincir sentezinde artma yapabilir (5). Hb F sentezindeki bu artış klinik bulguların şiddetini azaltmaktadır. Bu nedenle, talasemili olguların bazıları gama globin sentezini artıran ilaçlardan yarar görebilir.

Yukarıdaki faktörlere bağlı olarak değişen alfa(α) / α -dışı zincir oranında dengesizlik oluşur. Normalde 1/1 olan oran, β -talasemili olgularda β zincirindeki sentez eksikliğine bağlı olarak alfa zinciri lehine artar ve alfa zinciri baskın hale geçer. Serbest olan ve β ya da diğer globin zincirlerine bağlanamayan α zinciri, eritrosit nükleusu ve sitoplazmasında birikerek inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Inklüzyon cisimcikleri membrandan iyon geçişini bozarak eritrositin ölümüne neden olurlar. Ayrıca eritrositlerde artmış demir ve serbest plazma demiri de hücre membranında lipid peroksidasyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile hücre ölümüne yol açarlar. Bu olaylar, hem eritrositlerde hemolize hem de kemik iliğinde inefektif eritropoeze neden olarak anemiye yol açmaktadır. Kronik anemi eritropoietin sentezini artırarak kemik iliğinde inefektif eritropoezi daha çok artırmakta ve dolayısıyla medüller aralık genişlemektedir. Ayrıca artmış demir yükü de hem eritrositlerde hem de diğer organlarda hücre hasarına yol açarak komplikasyonlara neden olmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Beta-talasemide patofizyoloji

1.2. Klinik Bulgular

Talasemi majorlu olgularda klinik bulguları iki döneme ayırabiliriz;

- İlk tanı sırasında ve infant dönemindeki bulgular
- Yaşı büyük ve vücut demir depoları artmış olan olgulardaki bulgular

Talasemi majorlü bebekler ilk yenidoğan döneminde bulgu vermezler. Bu durum fizyolojik olarak fetal yaşamda dominant olan gama-globin zincir sentezinin halen yüksek düzeyde olmasına bağlıdır. Klinik bulgular genellikle gama-zincir sentezinin azalmaya başladığı 6. aydan sonra ortaya çıkar. Bu olguların bazıları başlangıçta fizyolojik anemi olarak düşünülse de; hemoglobin düzeyinde giderek belirginleşen azalma, solukluk, beslenmede azalma, halsizlik, büyüme ve gelişmede duraklama, yineleyen enfeksiyonlar, splenomegali hastalığı düşündürmelidir. Etkin ve zamanında kan transfüzyonu yapılmadığında hemoglobin düzeyi 2 g/dl' ye kadar azalabilir ve olgularda kalp yetmezliği bulguları gelişebilir. Tanısı geciken olgular kaybedilebilir. İnefektif eritropoez nedeniyle anemiyi düzeltmeye çalışan kemik

iliğinde eritropoetik aktivite belirgin artmıştır. Bu nedenle periferik kanda normoblastlarda artış ve retikülositoz saptanır. Ayrıca periferik kanda eritrositler mikrositerdir ve anizositoz, target hücreleri vardır.

Çocuk büyüdükçe anemi ve düzenli kan transfüzyonu sonucu vücutta demir yükünün artışına bağlı gelişen komplikasyonlar klinik bulgulara eklenir (6,7).

Bu bulgular;

1.2.1. Kemik değişiklikleri

Kemik iliğinde artmış eritropoez medüller aralıkta genişleme ve kortekste incelmeye yol açarak kemik deformitelerine neden olur. Bu nedenle giderek belirginleşen talasemik yüz görünümü gelişir. Büyük çocuklarda ise ağır osteoporoz tabloya eklenir (8,9). Düzenli kan transfüzyonları ile hemoglobin düzeyinin 10 gram/dl'nin üzerinde tutulması eritropoezi baskılar ve ağır kemik değişikliklerinin oluşmasını engeller. Ancak osteoporoz düzenli kan transfüzyonu alan olgularda da görülmektedir. Desferrioksamin kullanımının da osteoporotik etkisi vardır (10). Osteoporoz gelişiminin engellenmesinde D vitamini, kalsiyum ve bifosfanatların etkinliği çok kanıtlanamamıştır (2).

1.2.2. Hepatik bulgular

Kronik transfüzyon nedeniyle gelişen hemosiderozis hepatosplenomegaliye yol açar. Sıklıkla 10 yaşından sonra daha çok belirginleşir. Bu olgularda karın şişliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde viral hepatit olmaksızın artış vardır (11). Transfüzyon sonucu gelişen viral hepatit B ve/veya C ilerleyen kronik karaciğer hastalığına yol açtığından mutlak sağaltım gerektirir. Radyolojik incelemelerde (ultrason ve komputere tomografi) artmış demir depolanmasına bağlı parankim değişiklikleri ve ekstramedüller hematopoez odakları görüntülenebilir. Son yıllarda hepatik manyetik rezonans T2 görüntülemesinde elde edilen sonuçların karaciğer biyopsisi ile saptanan demir miktarı ile çok iyi korele olduğu ve vücut demir yükünü göstermede iyi bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (12). Etkin bir şelasyon sağaltımı ile karaciğer demir yükü iyi bir şekilde azaltılabilir.

1.2.3. Kardiyak bulgular

Bulgular kronik kan transfüzyonuna bağlı myokarda demir depolanması sonucu gelişen kardiyak hemosiderozise bağlı gelişir. Genellikle 100 U eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra kalpte demir depolanması oluşur (13).

Kardiyak toksisitenin önlenmesi hem iyi bir şelasyon ile demir yükünün azaltılması hem de kanda sürekli yeterli düzeyde şelatör seviyesine ulaşılması ile mümkündür. Talasemi majorlülüklerde en önemli ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Son yıllarda geliştirilen T2 manyetik rezonans görüntülemesi ile kardiyak hemosiderozis iyi bir şekilde gösterilebilmekte ve şelasyon sağaltımı daha etkin olarak düzenlenebilmektedir (14).

1.2.4. Endokrin bulgular

Endokrin bulgular kronik hemosiderozis veya şelasyon sağaltımının yan etkisine bağlı yavaş bir şekilde gelişir ve en sık 10 yaştan sonra bulgu vermeye başlar (15).

Büyüme ve gelişme: Talasemi majorlülüklerin %50'sinden fazlasında büyüme ve gelişmede gerilik gözlenir (15,16). Olguların boyları genellikle yaş ve cinse göre -2 SD'nin altındadır. Büyüme geriliğinin nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Büyüme geriliği olan olguların bir kısmında büyüme hormon (BH) eksikliği de gösterilmiştir ve bu olgularda BH tedavisi büyümeyi hızlandırır (17). Ancak, final boy değeri değişmeyebilir. Bazı olgularda büyüme hormonu normal olmasına karşın karaciğerde sentez edilen ve kartilaj büyümesi için gerekli olan "somatomedin" eksikliği de tanımlanmıştır. Ayrıca tiroid hormonları ve adrenal androjen sentezindeki yetmezlikler de büyüme geriliğinin gelişimine katkıda bulunurlar.

Tablo 1: Beta-talasemide büyüme geriliğine neden olan faktörler (18).

1. Artmış inefektif eritropoez
2. Osteoporoz
3. Azalmış iştah ve yetersiz beslenme
4. Hipotalamus-hipofiz aksındaki disfonksiyon
5. Hipotiroidi
6. Adrenal yetmezlik
7. Hipoparatiroidi

Puberte: Beta-talasemi majorlülüklerin büyük bir çoğunluğunda geç puberte saptanır.(18) Örneğin kızlarda meme gelişimi normal olmakla birlikte,

menarş yaşı gecikir. Çoğunda giderek artan demir depolanmasına bağlı ikincil amenore söz konusudur. Cinsel olgunlaşmadaki yetersizlik, hipotalamik-pituiter aksdaki disfonksiyona bağlıdır (19).

Tiroid bezi: Tiroid bezindeki demir depolanmasına karşın, hormonal disfonksiyon genellikle çok belirgin hipotiroidiye ait klinik bulgu vermeyebilir. Hipotiroidi sağaltımı klinik ve/veya laboratuvar ile desteklenen olgularda yapılmalıdır (20). Erkeklerde androjen sağaltımı ile de tiroid fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (6).

Adrenal bez: Adrenal bezinde hem mineralokortikoid sentezinin yapıldığı zona glomerülüza, hem de zona fasikülata da demir depolanması gösterilmiştir. Yaşı büyük olan talasemi majorlularda sabah alınan bazal adrenokortikotropik hormon (ACTH) değeri normalden 3 ile 10 kat fazla, kortizol düzeyi ise düşük bulunmuştur. Olguların yılda bir kez sabah alınan kortizol düzeylerine bakmak ve şüpheli olgularda ACTH uyarı testi yapmak gerekir (21). Gelişen akut adrenal yetmezlik öldürücü olabilir.

Pankreas: Diabetes mellitus hem pankreas yetmezliğine hem de insülin direncine bağlı sıklıkla gelişen bir komplikasyondur (22). Olgulara yılda en az bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan olgularda mutlak “glukoz yükleme” testi yapılması önerilmektedir.

Paratiroid bez: Genellikle klinik bulgu veren hipoparatiroidi nadir görülür (23). Saptanan olgularda sağaltım için kalsiyum ve kalsitriol kullanılır. Yan etki olarak nefrokalsinozis gelişebilir.

Psikolojik bulgular: Psikolojik sorunlar hastalığın ve yan etkilerinin iyi ve etkin sağaltımını engelleyen en önemli faktördür. Bu nedenle kronik hastalıklı hastaya yaklaşımı bilen uzman psikolog veya hekim düzeyinde bu sorunlara çözüm üretmek çok önemlidir.

Talasemi major sağaltımında son yıllarda geliştirilen oral şelatörler ile daha etkin bir şelasyon sağlanarak hastalığın en önemli yan etkisi olan hemosiderozis ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar daha iyi bir şekilde kontrol edilebilmektedir. Özellikle kök hücre nakil olanağı olmayan olgularda, klinik bulguların ciddiyeti etkin transfüzyon ve şelasyon ile azaltılabilir ve yaşam kalitesi belirgin olarak artırılabilir.

1.3. Beta Talasemi Tedavisi

1.3.1. Kronik Transfüzyon Rejimi ve Transfüzyon Tedavisinin Amacı

İnefektif eritropoez ile birlikte, eritroid aktivitede normalin 5 katından daha fazla artışın, demirin gastrointestinal emiliminde artış ve progresif demir birikimi ile birlikte olduğu bilinmektedir (24). Bu seviyelerde artmış eritroid ekspansiyona kemik yapımında bozulma da eşlik etmektedir (25). Dalak, üretilen defektif eritrositlerin temel yıkım alanı olarak büyümektedir. Bu nedenle beta talasemide transfüzyon, sadece anemiye düzeltmek için değil, aynı zamanda eritropoezi baskılayarak, iskelet deformiteleri ve hipersplenizmi önlemek ve mide barsak sisteminden demir emilimini azaltmak üzere uygulanır.

1.3.2. Transfüzyon Tedavisinin Prensipleri

a. Optimum hemoglobin seviyesi ne olmalıdır?

Transfüzyondan hemen önceki hemoglobin seviyesinin 10 gram/dl'nin üzerinde sürdürüldüğü "hipertransfüzyon" ve 12 gram/dl'nin üzerinde sürdürüldüğü "süpertransfüzyon" rejimlerinin bu amaçları sağladığı ancak ciddi ölçüde transfüzyonla ilişkili demir birikimi oluşturduğu gözlenmiştir (26,27). Transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerinin 9-9.5 gram/dl civarında tutulduğu ılımlı transfüzyon politikası ile kemik iliği ekspansiyonunun normalin 2-3 katı ile sınırlandırıldığı, yeterli eritroid baskılamının yanı sıra, görece daha az transfüzyonlarla ilişkili demir birikimi olduğu gösterilmiştir (28). Beta talasemi major olguları, hemoglobin seviyeleri 9-9,5 gram/dl seviyesine ulaştığında, transfüzyon sonu Hb 15 gram/dl'yi aşmayacak şekilde transfüze edilirler. Transfüzyon sonu hemoglobin seviyesinin 15 gram/dl'yi aşması, hiperviskozite ve tromboza neden olabilir.

b. Hangi sıklıkla transfüzyon uygulayalım?

Beta-talasemi major olguları, ihtiyaç duydukları sıklıkta [ortalama 3-4 haftada bir (2-6 hafta arasında değişir)] düzenli olarak transfüze edilirler. Kilo başına 3 ml/kg eritrosit süspansiyonu, hemoglobin seviyesini 1 gram/dl artırır. Kilo başına 7 ml/kg tam kan ile hemoglobini 1 gram/dl yükseltmek mümkündür.

Transfüzyon volümü, bir uygulamada 15-20 ml/kg'ı ve transfüzyon hızı ise 5 ml/kg/saati aşmamalıdır. Kardiyak yetmezlikli olgularda transfüzyon hızı 2 ml/kg/saatin üzerinde olmamalıdır.

c. Hangi kan ürünüyle transfüzyon yapalım?

Beta-talasemi major olguları, donasyon tarihi 7 günden eski olmayan, ABO-Rh(D) [tercihen Rh (CcEe)-Kell fenotip] uygun, lökosit filtresi ile filtre edilmiş, eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilirler (29).

1.3.3. Transfüzyon Komplikasyonları

Talasemi major olguları, diğer kronik transfüzyona bağımlı olgular gibi, transfüzyon komplikasyonları için risk taşımaktadırlar (30). Transfüzyon komplikasyonları başlıca 3 başlık altında toplanabilir:

a. Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar:

Tüm talasemik olgular, transfüzyon öncesi HBV immünizasyonu açısından değerlendirilmeli ve anti-HBs negatif olanlar aşılanmalı ve düşük pozitif (<10 mU/L) bulunanlara tek doz rapel aşı yapılmalıdır. Gönüllü ve sürekli donör programları, donör değerlendirme basamağının titizlikle gerçekleştirilmesi ve donör kanında viral serolojik değerlendirmenin (HBV, HCV, HIV ve Sifiliz), güvenliği yüksek testlerle yapılması kan güvenliğini arttırıcı yaklaşımlardır. Kronik transfüzyon olguları HBV, HCV ve HIV serolojileri bakımından 6 ay aralarla test edilmelidir.

b. Transfüzyon reaksiyonları:

Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR): Talasemi major olguları, lökositli filtre edilmiş eritrosit süspansiyonları ile transfüze edilmelidirler. Bu amaçla eritrosit için lökosit filtresi kullanılmaktadır. Transfüzyon sırasında gelişen febril reaksiyonda;

1. Transfüzyon durdurulur
2. Damar yolu % 0.9 NaCl ile açık tutulur
3. Antipiretik verilir

4. Akut hemolitik reaksiyon, transfusion-related acute lung injury (TRALI) veya septik reaksiyon olmadığından emin olunur. FNHTR olduğuna emin olunduktan ve ateş kontrol altına alındıktan sonra transfüzyona devam edilebilir.

Allerjik/anaflaktik reaksiyon: Sadece kaşıntılı cilt lezyonları (ürtiker) şeklinde bir allerjik reaksiyonda;

1. Transfüzyon durdurulur
2. Damar yolu % 0.9 NaCl ile açık tutulur

3. Antihistaminik i.v. uygulanır
4. Reaksiyon gerileyince transfüzyona devam edilir.

Ancak reaksiyonun şiddetli (solunum yolu obstrüksiyon bulguları, anjionörotik ödem, hipotansiyon gibi anaflaktik reaksiyon bulguları) olduğu durumlarda, antihistaminik ve deksametazon (gerekirse i.m. veya i.v. adrenalin) ile reaksiyona müdahale edildikten sonra reaksiyon gerilese dahi o ünite ile transfüzyona devam etmemek daha sağduyulu bir yaklaşım olur.

Allerjik reaksiyon geliştiren olgularda transfüzyon öncesi antihistaminik ile profilaksi uygulanabilir. Buna karşın yineleyen ürtiker veya bir kez dahi şiddetli allerjik/anaflaktik reaksiyon geliştiren olgularda yıkanmış eritrosit süspansiyonu uygulanması gereklidir.

Eritrosit alloimmünizasyonu: Talasemi major olgularında bir diğer sık karşılaşılan transfüzyon reaksiyonu, eritrosit alloimmünizasyonu ile ilişkili geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR) dur. En sık alloimmünizasyon CcDEe, Kell, Kidd, Dufy ve MNS eritrosit antijenik yapılarına karşı gelişmektedir. Özellikle 1 yaşından sonra transfüzyon uygulanan olgular, alloantikör geliştirmeye daha yatkındır (31). Bu olguların transfüzyonlarında, başlangıçtan itibaren, ABO ve Rh(D) yanı sıra, CcEe ve Kell uygun ürün seçimi önerilir. Yani, hastanın bu eritrosit antijenleri (CcEe, Kell) içinde negatif olduklarına karşı, donör kanı da negatif olmalıdır. Kişi bir kez alloimmünizasyon geliştirirse, geliştirdiği antikör tanımlanmalı ve yaşamı boyunca antikörün geliştiği eritrosit antijeni için negatif kan alınmalıdır.

c. Hemosiderozis:

Her bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Şelasyon tedavisi olmaksızın, düzenli transfüzyon programı uygulanan talasemi major olgularında günde 0,4 mg/kg ve 70 kg'lık bir erişkin olguda yılda yaklaşık 10 gram demir birikimi olmaktadır.

1.3.4. Beta Talasemi Major'da Splenektomi

Splenektomi Endikasyonu:

Beta-talasemi major'da etkin transfüzyon rejimi splenomegali ve hipersplenizm gelişimini geciktirmektedir. Böylece splenektomi yaşamın 2. dekadı ve hatta sonrasına ertelenebilmektedir. Postsplenektomi enfeksiyon riski nedeniyle

5 yaş öncesinde splenektomi yapılmamalıdır. Splenektomi kararı transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerini 9-9.5 gram/dl seviyelerinde sürdürmek için gerekli eritrosit süspansiyonu tüketimi 200-250 ml/kg/yılı aştığında verilir (32,33). Yıllık kan tüketim hızındaki artışın hipersplenizm lehine değerlendirilebilmesi için, GHTR varlığı ve Hb içeriği düşük eritrosit süspansiyonu olasılıkları dışlanmalıdır.

Splenektomi Operasyonu:

Splenik embolizasyon ve parsiyel splenektomi, hipersplenizmin nüksü ile sonuçlandığından önerilmemektedir (34,35). Total splenektomi, laparoskopik veya açık teknikle gerçekleştirilebilir (36). Operasyon sırasında varsa aksesuar dalak uzaklaştırılmalı, kolesistektomi dikkate alınmalı ve karaciğer biyopsisi de yapılarak, karaciğer demir tayini ve histopatolojik inceleme gerçekleştirilmelidir.

Splenektomi Komplikasyonları:

Postsplenektomi enfeksiyonlar:

Sepsisten en sıklıkla kapsüllü bakteriler (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*) sorumludur. Hastalar splenektomiden en az 15 gün önce polivalan pnömokok, haemophilus influenzae tip B, meningokok ve influenza aşılı ile aşılanmalıdır. Pnömokok aşısı 10 yaş altı olgularda 3 yılda ve 10 yaş üstü olgularda 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Splenektomi sonrası en az 2 yıl ve 16 yaşına kadar penisilin veya amoksisilin veya eritromisin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Ateşli durumda erken antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Nedeni bilinmeyen yüksek ateşte parenteral ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır (37).

Splenektomili olguların %75'inde genellikle ılımlı, semptomsuz trombositoz izlenir. Splenektomi sonrası $1000 \times 10^3/L$ üzerinde trombositoz olgularında düşük doz aspirin (100 mg/gün) kullanılması önerilir (38).

1.3.5. Beta Talasemi Major'da Demir Şelasyonu

Retiküloendotelial sistemin 10-15 gram civarında olan depolama kapasitesi aşılnca, demir makrofajlardan plazma transferrinine verilir ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarına neden olur.

Demir Şelasyon Tedavisinin Amacı:

i. Demir yükünü toksik etkisinin olmadığı, güvenli doku demir seviyelerinde sürdürmek ve

ii. Bu amaca ulaşıncaya kadar aşırı demiri detoksifiye ederek, organizmayı demir toksisitesinden korumaktır (39,40,41).

Demir Yükünün Saptanması:

Optimum demir şelasyon tedavisinin sürdürülebilmesi için, vücut demir yükünün doğrulukla saptanması gerekir. Bu amaçla demir birikiminin direk ve indirek göstergelerinden yararlanılır.

Serum ferritin düzeyi: Vücut demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Üç-dört ay aralarla tekrarlanan, uzun süreli ferritin izlemi, vücut demir yükü hakkında doğru fikir verecektir. Serum ferritin düzeylerinin 500-1000µg/L düzeyinde korunması hedeflenir.

Karaciğer demir yoğunluğunun ölçümü: Vücut demir yükünün en güvenilir göstergesi olduğuna inanılır. Karaciğer biyopsi preparatında demirin atomik absorpsiyon veya emisyon spektrometri (AAS, AES) ile kimyasal ölçümü sağlanabilir (42). Bu yüzden karaciğer demirini doğrulukla ölçen non-invaziv bir teknik tercih nedenidir. Her ne kadar, Superconducting Quantum Interference Device (SQUID), karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik olarak kabul edilmekteyse de çok pahalı ve uygulaması zor bir teknolojidir. Bu nedenle yaygın klinik kullanıma uygun değildir (43). Magnetik rezonans görüntüleme (R2 MRI), 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptayan bir teknik olarak standardizasyon ve validasyonunu tamamlamıştır.

Kardiyak demir birikimi: Talasemik olgularda kalp demir birikimi ile ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliği en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Bu yüzden myokardiyal demir birikimini ölçen non-invaziv teknikler, kardiyak riski belirlemede yardımcı olabilir. Kardiyak T2* MRI, gradient echo görüntülerle kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve validiye bir yöntemdir.

Serum ferritin seviyeleri (yılda 3-4 kez) yanı sıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer demir yoğunluğu ve kalp demir yoğunluğu (>10 yaş) izleminin, optimum demir şelasyon yönetiminin şekillendirilmesine katkı sağlayabilir.

Demir Şelasyonuna Başlama:

Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır.

Demir Şelasyonunun Sürdürülmesi:

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir. Serum ferritin seviyelerinin 15 yıl boyunca, ölçümlerin >2/3'ünde <2500 µg/L kaldığı olgularda, kardiyak hastalıksız yaşam şansı %91 ve >2500 µg/L bulunanlarda %20 olarak bildirilmektedir (44).

1.3.6. Demir Şelatörleri ve Klinik Kullanımı

Desferrioksamin (DFO) (Desferal®, Novartis, İsviçre)

DFO kimyasal yapısı: DFO (6 dişli) bir demir şelatörüdür. Tek bir Desferal molekülü, bir demir atomunun 6 koordinasyon alanının tamamını bağlar ve stabil demir:şelatör kompleksi (1:1) oluşturur. DFO hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı olup oral emilimi yoktur. Plazma klirensi çok hızlıdır. Bu nedenle standart uygulama, subkutan (s.c.) ve uzun süreli infüzyon yoluyla yapılır. DFO idrar ve feçes yoluyla atılır.

DFO'nin uygulanması: DFO 500 mg'lık flakonlarda bulunur ve distile su ile sulandırılarak hazırlanır. Bunun için 500 mg DFO flakona 1 ml distile su eklenir ve iyice çalkalanır. Ardından 4 ml distile su eklenerek 5 ml'ye tamamlanır ve böylece %10'luk berrak solüsyon haline getirilir. DFO bu haliyle kullanıma hazırdır. %10'luk solüsyon halinde 7 gün süreyle fiziksel olarak stabildir. DFO hazırlanmasını izleyerek 24 saat (steril koşullarda hazırlanmış ise 7 gün) süreyle kullanılabilir.

DFO solüsyonu konvansiyonel pilli pompalar ile 8-12 saat veya daha hafif, sessiz balon pompalar (infüsor) ile 24-48 saat devamlı subkutan veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir.

İntravenöz infüzyon için periferik damar yolları kullanılmamalıdır. DFO periferik damarlarda tromboflebitis ve fibrozis oluşturur. İntravenöz kullanılması ancak santral venöz katater aracılığıyla (port katater) uygundur. Subkutan infüzyon, "kelebek iğne no:21" veya "Thala-set" ile sağlanır. İnfüzyon yerinin ve iğnenin 24 saat aralarla değiştirilmesi gerekir.

Doz ve sıklığı: Düzenli transfüzyon programındaki demir yüklü olgularda ideal DFO sağaltımı, haftanın 7 günü ve 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulamadır. Bununla beraber haftanın mutlaka en az 5 günü uygulanması yaşamsaldır (45). DFO infüzyonu küçük çocuklarda 25-35 mg/kg dozda başlatılmalı ve 5 yasından sonra en fazla 40 mg/kg'a ve büyüme tamamlandıktan sonra 50 mg/kg'a kadar yükseltilmelidir (46).

Kalp yetmezliği, ciddi aritmi veya LVEF <%50 bulunan olgularda, konvansiyonel DFO dozu ile (50-60 mg/kg) haftanın 7 günü, 24 saat sürekli DFO şelasyonu önerilir. Bu uygulama eğer tölere edilebilirse subkutan yolla veya "Porte katater" yerleştirilerek intravenöz yolla sağlanır (47).

C vitamini: Demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunur. Bu amaçla sadece DFO infüzyonuna başlamadan hemen önce 200 mg p.o alınır.

Kan transfüzyonu ile eş zamanlı i.v. DFO İnfüzyonu: Yüksek demir yüklü (ferritin >2000 µg/L) olgularda kan transfüzyonlarıyla eş zamanlı olarak aynı sürede ve aynı damar yolundan (aynı setten), 40 mg/kg DFO (total 1-2 gr), 100 cc izotonik sodyum içinde, i.v. infüzyon yoluyla verilir (48).

DFO'nin istenmeyen etkileri ve izlenmesi: Düşük demir yükünde, yüksek DFO dozları, yüksek frekanslarda sensori-neural işitme kayıplarına neden olabilir. DFO şelasyonuna başlanmadan önce ve sonrasında yılda bir kez odimetri yapılması önerilmektedir (48). Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikleri kapsayan, görme ile ilgili problemler genellikle düşük demir yükünde yüksek dozlarda DFO uygulaması ile ilişkilidir. DFO şelasyonunda, yılda bir kez fundoskopi ve elektoretinografi ile subjektif yakınmalar başlamadan önce oküler toksisite saptanır (49).

Deferipron (DFP) (Ferriprox®, ApoPharma, Kanada, Kelfer®, Cipla, Hindistan)

Türkiye'de 2004 yılından beri ruhsatlı demir şelatörüdür ve 2006'da T.C. Sağlık Bakanlığı, demir yüklü olgularda ilk basamak tedavi olarak kabul etmiştir. Halen sadece tablet formunda bulunduğundan 6 yaş altı çocuklarda deneyim bulunmamaktadır.

DFP'nun kimyasal yapısı: DFP bidentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 3 deferipron molekülü (1:3) gerekir. Glukuronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yoluyla atılır.

DFP'nun uygulanması: DFP 500 mg bölünebilir tablet formunda bulunmaktadır. 75-100 mg/kg/g bölünmüş dozlarda (8 saat aralarla), ana öğünlerle, bol su ile alınması ve her gün kullanılması önerilir. Hastanın demir yükü ile ilişkili olarak, konvansiyonel dozlarda (40-60 mg/kg/g) DFO, haftanın 2 ila 7 günü DFP ile beraber kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi, eş zamanlı veya ardışık (gündüz DFP, gece DFO infüzyonu) düzenlenebilir (50). Kombinasyon tedavisi, gebelik veya kök hücre nakline hazırlık gibi demir yükünün hızla uzaklaştırılması istenen durumlar için de iyi bir şelasyon modelidir.

DFP yan etkileri:

1. Agranülositoz/Nötropeni (50,51); DFP kullanımı sırasında 7-10 gün aralarla hemogram kontrolü önerilir.

2. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma; enzim seviyelerini izleme almak ve ALT>10 normalin üst seviyesini asarsa DFP'nu geçici olarak sonlandırmak ve başka bir etiyolojik faktörün varlığını (viral) araştırmak uygun olur.

3. Bulantı ve kusma; DFP'nun en sık yan etkisidir. Toleransı arttırmak amacıyla günlük ilaç dozu 4'e bölünür ve/veya geçici olarak azaltılır.

4. Artralji/artrit; serum ferritin seviyelerinin yüksek olduğu olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (52). Nonsteroid antiinflamatuar eklenir.

Deferasirox (ICL670) (Exjade®, Novartis)

Deferasirox, Kasım 2005'te, 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (53).

Deferasirox kimyasal yapısı: Fe⁺³'e afinitesi yüksek, tridentate demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 Deferasirox molekülü (1:2) gerekir. Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanımı, 24 saat yeterli şelasyon etkinliğini sağlar. Hepatik alım ve metabolize edilmesini izleyerek başlıca biliyer yolla ince barsağa atılır (<%10 idrarla atılmaktadır).

Deferasirox'un uygulanması: 125, 250 veya 500 mg tablet formda bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Terapötik amaca ve gereksinime uygun Deferasirox dozları Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2: Deferasirox doz şeması

Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gün		
Başlangıç dozu aşağıdaki özellikler dikkate alınarak modifiye edilebilir		
Eritrosit Transfüzyonu	Terapötik amaç	Deferasirox dozu
>14 ml/kg/ay	Vücut demirini azaltmak	30 mg/kg/gün
<7 ml/kg/ay	Aynı demir düzeyini korumak	10 mg/kg/gün

Deferasirox yemekten 30 dk önce 100-200 ml suda (elma veya portakal suyu olabilir) eritilerek süspansiyon haline getirilir. Karbonatlı içecekler ve süt ile alınmamalıdır. Karbonatlı içeceklerde köpürür ve sütte yavaş çözünür. Eritilirken metal kaşık kullanılmamalıdır. İçildikten sonra, geride kalan ilaç partikülleri, az suda çalkalanıp yutulur. Alüminyumlu antiasidlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Aylık serum ferritin seviyeleri ile ilaç yanıtının değerlendirilmesi önerilir. Üç-altı aylık izlem sonunda, serum ferritin seviyeleri temelinde gerekirse doz ayarlaması yapılabilir. Doz ayarlamaları 5-10 mg/kg/g dozlarda artırma veya azaltma şeklinde gerçekleştirilir. 40 mg/kg/g dozların üzerinde deneyim sınırlıdır.

Deferasirox'un yan etkileri:

1. Serum kreatinin düzeylerinde artış: Klinik çalışmalarda ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış hastaların %36'da gözlenmiştir (53). Altta yatan renal hasarı bulunan olgularda böbrek yetmezliği bildirilmektedir. Bazal serum kreatinini ölçülmeli ve ayda bir kez serum kreatinin izlemi yapılmalıdır. Pediyatrik olgularda serum kreatinin normalin üst sınırını aşarsa doz 10 mg/kg/gün azaltılır ve 2 hafta sonra kontrol edilir. Serum kreatininde progresif artış gözleniyorsa, ilaç sonlandırılır ve duruma göre daha düşük dozdan tekrar başlanması düşünülebilir (53).

2. Karaciğer fonksiyon testlerinde $>5x$ normalin üst sınırında yükselme durumunda, 1 hafta sonra testin tekrarı uygundur. ALT seviyesinde düşüş olmaması veya yükselmenin devamı halinde, olası nedenlerin gözden geçirilmesi (viral etyoloji) ve başka bir nedene bağlanamazsa ilaç dozunun 10 mg/kg azaltılması önerilir. ALT $>10x$ normalin üst sınırı olması halinde ilaç geçici olarak sonlandırılır ve testlerin normale dönmesini izleyerek daha düşük dozdan tekrar başlanabilir.

3. Sitopeni: Agranülositoz, trombositopeni gelişmesi halinde ilacın sonlandırılması ve sitopeni düzeldikten sonra tekrar ve dikkatli olarak başlanması önerilir.

4. Lens opasitesi ve işitme kaybı: Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında (bazal) ve sonra yılda bir kez fundoskopi ve yarı lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odometri ile kulak bakışı önerilir (54).

2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF) genellikle lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsülinine benzeyen küçük peptidlerdir. Yapısal ve fonksiyonel olarak growth faktörler ailesi içerisinde yer alırlar. Kısmen büyüme hormonuna (GH) bağımlı ve GH'nın anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur (Tablo 3).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), growth hormonun büyümeyi hızlandırmada major mediatörü olarak görev alan ve 7647 dalton ağırlığında küçük bir peptittir. Postnatal yaşam boyunca dolaşımda anlamlı seviyelerde bulunur ve insüline benzer dozlarda glukoregülatuar ve mitojenik özellik gösterir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) de yapısal olarak IGF-1'e benzer fakat başka bir gen tarafından kodlanmıştır. IGF-2'nin fetal büyüme üzerine önemli etkilerinin olduğu ve doğumdan sonra da birçok dokuda büyümeyi ve diferensiyasyonu artırdığı düşünülmektedir.

Tablo 3: İnsülin like growth faktör sistemi

1. Hormonlar	3. Bağlayıcı Proteinler
a. IGF-1	a. IGFBP-1
b. IGF-2	b. IGFBP-2
c. İnsülin	c. IGFBP-3
2. Reseptörler	d. IGFBP-4
a. IGF-1	e. IGFBP-5
b. IGF-2/M-6-P	f. IGFBP-6
c. İnsülin	

IGF-1, serumda yüksek afiniteli bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşımında bulunur. IGF-1'in %99'undan fazlası proteinlere bağlı olarak bulunur. IGF-1, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana salınır. IGF-1 kemik gibi periferel dokularda da otokrin/parakrin sentezlenebilmektedir. IGF-1'in bu sentezi GH ve bu dokuların etrafındaki hücre tiplerince lokal olarak sentez edilen faktörlerce kontrol edilir. IGF-1, IGF-1 reseptörleri aracılığı ile etki gösterir (55). Bu reseptörler geniş olarak dağılmışlardır. Pek çok organ ve doku arasında büyüme dengesinin koordinasyonu kanda taşınan IGF-1 aracılığı ile bu reseptörler vasıtasıyla sağlanır.

2.1.Tarihçesi

IGF'ler (veya somatomedinler) kısmen GH bağımlı ve GH'nun anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden peptid grubunun bir üyesidirler. 1957 yılında GH'nun in vivo şartlarda kartilaj hücrelerine sülfat bağlanmasını aktive ettiği, ancak in vitro şartlarda aynı etkiyi göstermediği tespit edilmiş ve in vitro şartlarda GH'nun etkisi altında olan ve sülfat bağlanmayı aktive eden "sülfatasyon faktörü" adı verilen bir faktörün olduğu bildirilmiştir (56). Klinik çalışmalar GH fazlalığında sülfatasyon faktörünün arttığını, eksikliğinde ise azaldığını ortaya koymuştur. Daha sonraki çalışmalar sülfatasyon faktörünün kondrositlerde DNA, RNA, protein ve hidroksiprolin sentezini artırdığını; hücre çoğalmasını aktive ettiğini ve insülin benzeri etkisinin olduğunu gösterdi. 1963 yılında GH'nun etkileri araştırılırken "insülin benzeri aktivite" bulundu. Ortama aşırı miktarda anti-insülin antikörlerinin

eklenmesiyle insülin benzeri aktivitenin %90'ının etkilenmediği görüldü. Bu etki “baskılanmayan insülin benzeri etki (Nonsuppressible İnsülin Like Activity- NSILA)” olarak adlandırıldı. Bu etkinin asid etanol soluble (NSILA-s) ve presitable (NSILA-p) alt grupları bulundu. Sonraki çalışmalar NSILA'nin düşük moleküler ağırlıklı (7-kd) iki soluble formu olduğunu göstermiş, bunlar NSILA-I ve NSILA-II olarak adlandırılmıştır (57,58). Daha sonraları NSILA-s'nin somatomedin'lerle aynı etkiyi gösterdiği, yapısal olarak aynı madde olduğu ortaya konuldu. İnsan serumundan iki protein pürifiye edilerek aminoasit dizilimleri ortaya konuldu. Literatürde yenilenmeye gidilerek insülin like growth faktör-1 ve -2 isimleri verildi. Somatomedin-C IGF-1 ve Somatomedin-A da IGF-2 olarak isimlendirildi (59,60).

2.2. Biyokimya

2.2.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

IGF-1 ve -2'nin aminoasit (aa) dizilimleri ortaya konulmuş olup, yapısal olarak proinsülin ile benzerlik gösterir. Yapısal olarak bu benzerlik insülin benzeri aktiviteyi açıklar. Bu benzerlik genetik olarak da mevcut olup, genin duplikasyonu sonucudur.

Proinsülin gibi IGF-1 ve -2, üç disülfid bağı içeren tek bir polipeptid zinciri içerir. IGF-1 ve -2 sırasıyla 70 ve 62 kalıntı içerir ve birbirleri ile % 62 oranında benzerlik gösterir. IGF-1 ile proinsülin arasında 26, IGF-2 ile proinsülin arasında ise 25 kalıntı benzerdir. Üç disülfid bağı da her üç peptidde aynı pozisyonadadır. IGF zincirleri A,B,C peptid bölgeleri içerir. C bölgesi IGF-1 de 12, IGF-2'de 8 ve proinsülinde ise 35 aminoasit içerir ve IGF'ler ile proinsülin arasında bu bölgede benzerlik bulunmaz. IGF'lerin proinsülinde bulunmayan, karboksi terminal uzantısından oluşmuş bir “D bölgesi” de bulunmaktadır. Bu bölge, IGF-1'de 8, IGF-2 de ise 6 aminoasit içerir. Matur IGF-1 70 aminoasit içerir ve IGF-2 ise 67 aa'ten ibaret hafif asidik bir peptiddir. Proinsülinin daha uzun bir C peptidi vardır. İnsülinle yaklaşık %50 yapısal benzerliğe sahiptir. Bu yapısal benzerlikten dolayı IGF'ler insülin reseptörlerine, insülin de IGF reseptörlerine bağlanabilmektedir (61,62). IGF-1 ve 2, 8 ve 6 aa' nin uzantıları D domain içerir. Tek zincirli protein olarak sekrete edilir. 24, 60 ve 31. tirozinler IGF-1'in reseptör tarafından tanınması için önemlidir. A zincirinin 49, 50 ve 51. kalıntıları altı IGF bağlayıcı proteinin dördünün tanınması için önemlidir (63).

2.2.2. IGF Genleri ve Yapısı

IGF-1, IGF-2 ve insülin genleri aynı ailenin parçalarıdır (64). IGF genleri embriyo, fetüs, çocukluk ve yetişkinde farklıdır (63,65). IGF-1 ve -2'nin her ikisini de tek bir gen kodlar. IGF-1 geni kompleks bir gendir. İnsanlarda IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. En az altı tane ekson içerir. Olgun peptid 3. ve 4. eksonlarda kodlanır. IGF-1 mRNA'nın birkaç formunun kopyası çıkarılmıştır. IGF-2 geni 11. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Dokuz ekson içerir (66,67).

2.2.3. IGF Gen Ekspresyonunun Regülasyonu

IGF-1 gene ekspresyonunun esas düzenleyicisi GH'dur. IGF-1 gen ekspresyonunu etkileyen bir diğer faktör olan östrojen, uterusu IGF-1 mRNA'sını stimüle ederken, karaciğerde inhibe etmektedir (68,69). IGF-2 ekspresyonunun regülasyonunu etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir (70). Wilms tümörü, nöroblastoma, feokromasitoma, hepatoblastoma ve kolon Ca gibi mezansimal ve embriyonik tümörlerde IGF-2 mRNA'sı fazla miktarda bulunmaktadır. Bu tümörler tarafından fazla olarak yapılan büyük IGF-2 hipoglisemiye neden olabilmektedir. Doğumdan sonraki ilk on yıldaki büyüme ve gelişme büyük ölçüde GH ve tiroid hormonlarının kontrolü altındadır (60,61,71).

2.2.4. IGF Reseptörleri

IGF-1 ve IGF-2'nin birbirinden ayrı reseptörleri vardır. İnsülin ve IGF-1 reseptörleri yaklaşık olarak %38 oranında benzerlik göstermektedir (Tablo 4).

Tablo 4: IGF ligantları ve reseptörleri

Reseptör	Relatif Ligant Afinitesi		
IGF-I reseptör	IFG-I	>	IGF-II> İnsülin
IGF-II reseptör	IFG-II	>>	IGF-I> İnsülin
İnsülin reseptör	İnsülin	>>	IFG-II >IGF-I
Hybrid reseptör	rIGF-I	>>	İnsülin

IGF-1 reseptörleri, IGF-1'in fizyolojik etkilerinin primer düzenleyicisidir. IGF-2/mannose-6 fosfat reseptörleri daha az önemlidir.

IGF-1 Reseptörleri

IGF-1 reseptörleri IGF-1'in fizyolojik etkilerinin primer düzenleyicisidir. IGF-1 reseptörleri pek çok doku ve organda bulunur. Simetrik büyüme dengesinin sağlanmasında IGF-1'in etkisi muhtemelen buna bağlıdır (55). Reseptör sayısı GH, tiroksin tarafından düzenlenir ve her hücre için 20 ila 35000 reseptör arasında sıkıca kontrol edilir. Platelet derivated growth factor (PDGF) ve fibroblast growth factor gibi diğer growth faktörler de ayrıca IGF-1 reseptörlerinin sayısını artırır.

IGF-1 reseptörlerinin biyokimyasal yapısı insülin reseptörleri ve diğer growth faktör reseptörlerine benzerdir. IGF-1 reseptörleri iki alfa subüniti ve iki beta subüniti olan heterotetramerik glikoprotein yapısındadır. IGF için tip 1 reseptör; 135 kd ağırlığında iki alfa subünit ile 90 kd ağırlığında 2 beta subünitten oluşan 300 kd ağırlığındadır. Tip II reseptör ise tirozin kinaz aktivitesi olmayan 250 kd ağırlığında tek zincirli bir proteindir (55).

Alfa subüniti IGF-1 için $10^{(-9)}$ M sabit afiniteli IGF bağlayıcı domain içerir. Bunun afinitesi IGF-2 için altı kat ve insülin için 200-300 kat daha düşüktür. Beta subüniti bir tirozin kinaz (TK) domainini takiben bir transmembran domain içerir. Bu domain bir ATP bağlayıcı birim ve 1003. pozisyonunda bir katalitik lizin içerir. Bu TK aktivitesi için gereklidir.

Reseptör Aktivasyonu

Reseptörün alfa subünitine ligantın bağlanması ile reseptörün dimerizasyon ve şekil değişiklikleri tetiklenir. TK aktivitesinin otoaktivasyonuna yol açar, 1149, 1150 ve 1151. pozisyonundaki üçlü tirozin motifleri de dahil altı tirozinin otoaktivasyonu takip eder. Bu tirozinlerin mutasyonu IGF-1 sinyallerinin ortadan kaybolmasıyla sonuçlanır.

Reseptörlerin aktivasyonu ile insülin reseptör substrate- 1 ve -2 (IRS-1 ve -2) fosforilize olur. Bunlar ayrıca insülin reseptörlerince de fosforilize edilir (72). Fosforilasyonu takiben IRS-1 tirozine 950 de reseptöre bağlanır. Bu Grb-2 ve PI 3-kinaz gibi diğer kinazlar adaptör proteinleri bağlar. Ayrıca Shc, Crk ve Grb-10 gibi diğer sinyal proteinleri direkt fosforilize edilebilir. Kimerik reseptörlerin IGF- 1 ve insülin reseptörünün alfa-beta dimerlerini içerdikleri tanımlanmıştır. Bu reseptör

subtiplerinin fizyolojik önemi iyi bilinmemektedir. Fakat IGF-1'in insülin benzeri etkisine aracılık edebilir.

Reseptörün fosforilasyonunu takiben, IRS-1 diğer sinyal proteinlerini bağlar. Grb-2, SOS proteini ve Ras bir kompleks oluşturur. Bu kompleks p21 Ras aktivasyonuna yol açar. Bu da Mitogen Activated Protein Kinase (MAP kinase) yolunu aktive eder. Bu yolun aktivasyonu IGF-1'ce hücre büyümesinin stimülasyonu için önemlidir.

IRS-1 aktivasyonu PI 3 kinazın aktivasyonuna yol açar. Bu PI 3 ve protein tiroisine kinase-B aktivasyonun uyarır. Bu kinazlar p70/S6 kinaz ve GSK-3'Ü aktive edebilir bu da protein sentezinin ve glukoz transportunun stimülasyonu için önemlidir. Bu yolak bir de apoptozisin inhibisyonu ve hücre hareketlerinin IGF-1 stimülasyonu için önemlidir. Reseptörün aşırı uyarılması hücrede transformasyonla sonuçlanabilir (73).

IGF-2/Mannose 6- Fosfat Reseptörü

IGF-2/mannose 6 fosfat reseptörü büyümenin uyarılması için daha az önemlidir. Fakat GH ve IGF-2 aktivitelerinin düzenlenmesi için önemlidir. Yapısı IGF-I reseptörlerinin yapısından farklıdır. Tek bir zincirli protein içerir. Bu lizozomal enzimler üzerindeki mannose 6- fosfat kalıntıları kuvvetlice bağlar. Bu reseptörler IGF-2'yi IGF-1'den 80 kat daha fazla afinite ile bağlar ve insülin bağlamaz (74).

2.3. IGF Bağlayıcı Proteinler

IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) altı yüksek afiniteli protein ailesinin üyesidirler. IGF-1 ve -2 için afinitesi IGF-1 reseptörlerinden daha fazladır (75). Bu ailenin bir veya daha fazla üyesi bütün ekstraselüler sıvılarda bulunur ve bunlar IGF-1 ve -2'nin reseptöre bağlanmasını kontrol ederler. Pek çok vakada, plazmada toplam IGF-I'in %1'den azı serbest durumdadır.

IGFBP'lerin başlıca fonksiyonu IGF taşınmasıdır. IGFBP-3 plazmada en fazla bulunanıdır ve IGF-1 için afinitesi en yüksek olanıdır. Genellikle doymuş durumdadır. IGFBP-2 ikinci en bol bulunanıdır. Daha az konsantrasyonda olmasına rağmen, IGFBP-1 serbest IGF-1'deki en büyük değişikliklere neden olanıdır, genellikle doymamıştır. Seviyesinde 24 saat süresince beş kat kadar dalgalanmalar olabilir (Tablo 5).

Yapısal Farklılıklar:

Bu proteinlerin her birinin yaygın görünüşlerine ilaveten bazı kendilerine özel yapıları da vardır. Bu yapıları fizyolojik farklılıkların belirleyicisidir (75).

IGFBP-1, amino terminal ucunda Arg-Gly-Asp içerir. Bu alfa-5-beta-1 integrin bağlanmasını sağlar; bu bağlanma hücre göçünü uyarır ve protein yıkımını durdurur. 7. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (76). Gebeliğin erken dönemlerinde serumda başlıca bulunan IGFBP'dir. IGFBP-1 seviyelerini insülin baskılamakta, glukokortikoidler artırmaktadır.

IGFBP-2, IGFBP-2 geni 2 kromozomun uzun kolunda lokalizedir. IGFBP-2 sekreteruar endometriyum ve endometriyal tümörlerde eksprese edilmiştir. Seminal sıvıdaki bulunan major IGFBP'dir.

IGFBP-3, N- glikolizedir ve plazmada major IGF bağlayıcı proteindir. Bu protein dolaşımdaki IGF-1'in %75'inden fazlasını bağlar. IGFBP-3 geni 7. kromozomdadır. Matur IGFBP-3 proteini 29 kd moleküler ağırlığındadır. IGFBP-3 GH bağımlıdır. IGFBP-3 konsantrasyonları GH uyarısı ile artar. IGFBP-3 asid labile subünit (ALS) gibi diğer plazma proteinlerini de bağlar. Bu yarı ömrünü uzatır ve IGF-I'i stabilize eder. Yarı ömrü 16 saat kadar artar.

IGFBP-4, sıklıkla IGF aktivitesini engeller. IGFBP-4 geni 17. kromozomda lokalizedir. Bu protein IGFB'lerin en küçüğüdür (77).

IGFBP-5, extraselüler matrikse (ECM) bağlanır. ECM bağlı IGFBP- 5 IGF-1 aktivitesini potansiyelize eder.

IGFBP-6, pek çok biyolojik test sistemlerinde inhibitör etkilidir. Geni 12. kromozom üzerindedir (78).

Tablo 5: İnsülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı proteinler

	Spesifik özellikler	IGF afinitesi	IGF üzerine etkileri
IGFBP-1	Arg-Gly	IGF-I=IGF-II	Azaltır/artırır
IGFBP-2	RGD sequence	IGF-II>IGF-I	Azaltır
IGFBP-3	N-glikozilasyon	IGF-I=IGF-II	Azaltır/artırır
IGFBP-4	Ektra sisteinler	IGF-I=IGF-II	Azaltır
IGFBP-5		IGF-II>IGF-I	Artırır
IGFBP-6	O- glikozilasyon	IGF-II>IGF-I	Azaltır

Plazma IGFBP'lerinin Düzenlenmesi

IGFBP-3: Plazmada en bol bulunan IGFBP'dir. Bunu IGFBP-2 ve -1 takip eder. Testosteron, östrojen ve tiroksin hormonları ayrıca IGFBP-3 sentezini düzenler. Plazma IGFBP-3, bu üç hormonun her birinin eksikliği durumunda azalır ve bu hormonların replasmanı ile normale geri döner.

IGFBP-2: IGF-1 için, IGFBP-2'nin afinitesi IGFBP-3 ve IGFBP-2'den daha düşüktür. Yarı ömrü daha kısadır. Bu da dolaşımdaki IGF-1'in %75'inden daha fazlasının IGFBP-3 tarafından bağlanmasını açıklar (79).

IGFBP-1: Plazma konsantrasyonu üçüncü en bol bulunan IGFBP'dir. Akut olarak insülinle düzenlenir. Plazma IGFBP-1 düzeyi açlıkla beş-altı kat artar. IGFBP-1, insülin salınımını inhibe eder. Yemekle veya insülin uygulamasıyla azalır. İnsülin direnci olan durumlarda artar (80).

IGFBP-4: Serum IGFBP-4 konsantrasyonları oldukça düşüktür. Paratiroid hormon ile korelasyon gösterir. Kemik turnoverini değiştirir.

2.4. IGF-I'in Regülasyonu ve Diğer Faktörlerle Etkileşimi

Dolaşımdaki IGF-I 'in Regülasyonu

IGF'lerin asıl sentez yeri karaciğerdir. Plazma IGF-1'in pek çoğunun (%75) kaynağı karaciğerdir. Sentezden sonra IGF'ler depolanmaz ve en iyi rezervuarı olan seruma salınırlar. Karaciğer yanında birçok doku ve hücrede de IGF sentezlenmektedir. IGF-1'in karaciğerden sentez ve salınımı başlıca GH ve IGF-1'in plazma konsantrasyonları gibi değişkenler tarafından düzenlenmektedir. Bu değişkenler serum IGFBP-3'nü de düzenlemektedirler (81).

Büyüme Hormonu

GH plazma IGF-1 seviyelerinin major belirleyicisidir. GH eksikliği olan çocuklarda plazma IGF-1 konsantrasyonları 95 persentil güvenlik aralığından daha düşüktür. GH eksikliği olan bireylere GH uygulanması ile IGF-1 konsantrasyonlarında altı ile yedi kat artış olur. Akromegalik hastalarda plazma IGF-1 değerleri normal yaş ile uyumlu kişilere göre yedi kat daha fazladır (82) ve IGF-1 anormalliklerinin şiddeti yumuşak doku büyümesinin miktarı ile korelasyon gösterir.

Beslenme Durumu

Beslenme durumu plazma IGF-1'in önemli bir belirleyicisidir. Açlıkta hem protein alımının azalması hem de enerji alınımının azalması nedeni ile doku IGF-1 mRNA seviyesi azalmaktadır. Günlük enerjinin en az 20 kcal/kg yiyecek olacak şekilde alınması ve proteinin 0.6 g/kg olması normal plazma değerlerinin sürdürülmesi için gereklidir. Hepatik yetmezlik, inflamatuvar barsak hastalıkları ve böbrek yetmezlikleri gibi malnütrisyonun eşlik ettiği hastalıklarda da IGF-1 seviyelerinde düşme gözlenir.

Diğer Hormonlar

Tiroid hormonları, hipofizer GH yapımını artırarak IGF-1 konsantrasyonunu artırır. Plazma IGF-1, hipotiroidizmde düşer ve T4 replasmanı ile artar. Östrojen ve andojenlerin IGF-1 üzerine etkileri GH yapımı üzerinden olmaktadır. Östrojenlerin plazma IGF-1 üzerine minimal etkisi vardır. Glukokortikoidler post reseptör seviyede IGF-1'lerin büyümeyi artırıcı etkilerini inhibe ederler (83,84).

İnsulin, IGF-1 konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli faktörlerden birisidir. Kötü kontrollü Tip 1 diyabetiklerde düşük-normal IGF-1 seviyesi gözlenirken, uygun tedavi ile IGF-1 seviyesi normal sınırlara gelmektedir. Şiddetli insülin direnci olan durumlarda IGF-1 seviyesinde azalma görülmektedir (85).

Doku IGF-1'nin Düzenlenmesi

IGF-1, karaciğer gibi periferel dokularda sentez edilir ve periferel doku sentezi plazma konsantrasyonlarına katkıda bulunur (86). Kemik ve kıkırdak, IGF-1 mRNA'nin iki önemli iskelet kaynağıdır. GH bir de osteoblast ve kondrositlerce IGF-1 sentezini artırır. Büyüme regülasyonuna katkısını desteklemektedir. IGF-1 iskelet kasında myoblast ve uydu hücrelerde sentez edilir. Travmayı takiben IGF-1 sentezi dalgalanır bu da onarıcı hücre bölünmesiyle koreledir (87).

IGF-1'in Major Fizyolojik Etkileri

İn vivo IGF-1'in etkileri sağlam hayvanlarda, IGF-1 gen ekspresyonunun eksikliği (delesyonu) insanlarda analiz edilmiştir.

Sağlam hayvan modellerinde, hipofizektomize hayvanlara IGF-1 uygulandığında, IGF-1 bütün dokularda büyüme dengesini uyandır. Büyümenin uyarılmasında, IGF-1 etkisi için hız sınırlayıcı bir faktör hipogliseminin

indüklenmesidir. Eğer hipoglisemiden kaçınılırsa IGF-1'in uygulanması lineer büyüme üzerine GH etkisini taklit edecektir.

IGF-1 yara iyileşmesini artırır, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve bütün vücut proteinlerini stimüle eder. Eğer IGFBP-3, IGF-1'le birlikte uygulanırsa, tek başına IGF-1 uygulamasıyla karşılaştırıldığında kemik mineralizyonunu ve lineer büyümeyi daha fazla artırır.

İnsanlarda IGF-1 Uygulanmasının Etkileri

IGF-1 infüzyonu, kalori kısıtlanmış insanlarda nitrojen dengesini normalleştirir. Benzer şekilde, GH ve IGF-1'in birlikte uygulanması kalori kısıtlanmış insanlarda pozitif nitrojen dengesini sağlar (88).

IGF-1 Uygulamasının Diğer Etkileri

IGF-1 bütün vücut protein sentezini uyarır, proteolizisi inhibe eder. Protein sentezi üzerine glukokortikoidlerin katabolik etkilerini kısmi geri döndürür. Kemikler üzerine anabolik etkileri vardır (88).

İn vitro IGF-1, DNA sentezinin güçlü bir uyarıcısıdır (89).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma, eritrosit transfüzyonu yapılan beta-talasemi major hastalarının antropometrik verileri ile serum insülin benzeri büyüme faktörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, ferritin ve demir arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan prospektif, klinik bir çalışmadır.

2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji polikliniğinde beta-talasemi major nedeniyle takip edilen ve eritrosit transfüzyonu alan prepubertal 50 hasta dahil edildi. Beş yıldan daha uzun süre transfüzyon alan 25 hasta (10 kız, 15 erkek) Grup I, 2 ile 5 yıl arasında transfüzyon alan 25 hasta (10 kız, 15 erkek) Grup II şeklinde sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak da Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniği'ne kontrol amacıyla başvuran ve hematolojik problemi olmayan 25 sağlıklı çocuk (10 kız, 15 erkek) Grup III adıyla seçildi. Antropometrik değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Biyokimyasal analizler ise Grup I ile Grup II arasında karşılaştırıldı.

3. Verilerin Toplanması

3.1. Demografik Bulgular

Her üç grupta yer alan vakaların cinsiyetleri ve ailelerinden alınan bilgi ve doğum tarihleri esas alınarak yaşları belirlendi.

3.2. Talasemi ile İlgili Bulgular

Grup I ve Grup II'de yer alan olguların transfüzyon süreleri ve şelasyon süreleri dosya kayıtlarından tesbit edildi.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Her üç grupta yer alan olguların boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü:

1-Boy: 60 cm ile 210 cm arasında ölçüm yapan Harpenden Stadiometre (Haltain LTD, İngiltere) kullanıldı. Denek ayakkabısız, topukları birbirine değecek biçimde, ayaklar 45 derece açık, kollar yana sarkık hazır ol vaziyette, baş frank-fort planında iken ölçüm alındı. Olguların mastoid çıkıntıları hafifçe aşağıdan yukarıya doğru itildi. Stadiometrenin baş kısmının olgunun başında en yüksek noktaya temas etmesine özen gösterildi. Ölçüm değeri metre(m) olarak belirlendi.

2-Ağırlık: 100 grama hassas duyarlı standart tartı aleti kullanılarak ölçüm yapıldı. Olguların mümkün olduğu kadar üstünde hafif giysi olmasına dikkat edildi. Ölçüm değeri kilogram(kg) olarak belirlendi.

3.4. Hemoglobin ve Biyokimyasal Analizler

Grup I ve Grup II'de yer alan olguların IGF-1, IGFBP-3, ferritin, serum demiri ve hemoglobin değerlerinin ölçümü yapıldı.

IGF-1 ve IGFBP-3: Immulite® 2000 (Siemens, Deutschland) cihazında ticari kit kullanılarak kemiluminesans yöntemiyle 2 ml serumda çalışıldı. IGF-1 ng/mL, IGFBP-3 µg/mL olarak ölçüldü.

Ferritin: Modular Analytics® E170 (Roche, USA) sistemde kemiluminesans yöntemiyle 2 ml serumda çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak ölçüldü.

Serum Demiri: Architect® c16000 (Abbott, USA) oto analizöründe ticari kit kullanılarak enzimatik kolorometrik yöntemle 2 ml serumda spektrofotometrik olarak çalışıldı. Sonuçlar µg/dL olarak ölçüldü.

Hemoglobin: Celldyn® 3700 (Abbott, USA) cihazında optik scatter ve empedans yöntemiyle 2 ml plazmada çalışıldı.

4. Olgularda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması

Her üç grupta yer alan olguların takvim yaşları, cinsiyetleri, vücut ağırlığı ve boyu tesbit edildi. Vücut Kitle İndeksi(VKİ) hesaplandı. VKİ ve boy değerleri aynı yaş ve cinste sağlıklı bir çocuğun 50. percentildeki vücut kitle indeksi (body mass index, BMI) ve boy değeri ile karşılaştırılarak VKİ standart deviasyon skoru (SDS= z-skor) ve boy SDS (z-skor) değerleri hesaplandı. Hesaplamalarda aşağıdaki formüller kullanıldı:

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ): Ağırlık (kg) / Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

$$\text{BoySDS : } (a - b) / SD$$

Kullanılan formülde SDS: Standart Deviasyon Skoru a: Hastanın boyu b: Aynı yaş ve cins için 50. percentildeki boy SD: Standart Deviasyon

Araştırmamızda VKİ ve boy SDS değerleri kontrol grubu (Grup III) ile karşılaştırıldı. Diğer parametreler Grup I ve Grup II arasında karşılaştırıldı.

5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS 15.0) istatistik paket programı kullanıldı (Borland USA).

Tanımlayıcı istatistikler için, ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) değerleri kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında "Student's t testi", çapraz tabloların analizinde Khi-kare testi kullanıldı.

Üç grup ortalamasının karşılaştırmasında ANOVA testi ve ANOVA testinde önemli bulunan grup ortalamaları çoklu karşılaştırma testlerinden Post Hoc testi olan Benferroni testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonların hesaplanmasında Pearson Korelasyon yöntemi kullanıldı.

Analizlerdeki hipotezler çift yönlü kabul edilip, istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamızda yer alan her üç gruptaki olgulara ait yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, boy z-skoru değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistiklerden ortalama ve standart sapma ($\bar{x} \pm SD$) değerleri Tablo 6’da sunuldu. Tablo 6’da sunulan üç grupta yer alan vakalara ait değişkenlerden VKİ ve boy z-skoruna ait ortalama değerleri ANOVA yöntemi ile analiz edildi. Üç grupta VKİ ortalama değerlerinin istatistiksel olarak önemli farklılık göstermediği ($p > 0.05$) fakat boy z-skoru ortalama değerlerinin istatistiksel olarak önemli farklılık gösterdiği belirlendi ($p < 0.001$). Boy z-skoru ortalama değerlerinin üç grup arasında farklılık göstermesi nedeniyle farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Post Hoc testlerinden Benferroni testi kullanıldı. Benferroni testi sonucuna göre Grup I ile Grup III ortalama değerleri arasında önemli fark olduğu bulundu ($p < 0.001$). Aynı şekilde Grup II ile Grup III ortalama değerleri arasında da önemli fark olduğu görüldü ($p = 0.006$). Ancak Grup I ve Grup II’ye ilişkin ortalama değerleri arasında önemli bir fark olmadığı belirlendi ($p = 0,636$). Her üç gruba ait olguların ortalama VKİ değerleri Grafik 1’de, ortalama boy z-skoru değerleri Grafik 2’de gösterilmiştir.

Tablo 6: Her üç grupta incelenen değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri ve karşılaştırma test sonuçları

Değişken	Grup I n=25 $\bar{x} \pm SD$	Grup II n=25 $\bar{x} \pm SD$	Grup III n=25 $\bar{x} \pm SD$	f	P
Yaş(yıl)	7,5±2,5	5,3±1,7	6,9±3,7		
VA(kg)	24,4±5	16,7±2,7	23,7±4,5		
Boy(m)	1,25±0,12	1,04±0,08	1,21±0,22		
VKİ(kg/m ²)	15,25±1,39	15,16±1,22	16,04±1,87	2.53	0.08
Boy z-skoru	-1,52±1,09a	-1,22±1,39b	-0,14±1,02	9,47	<0,001

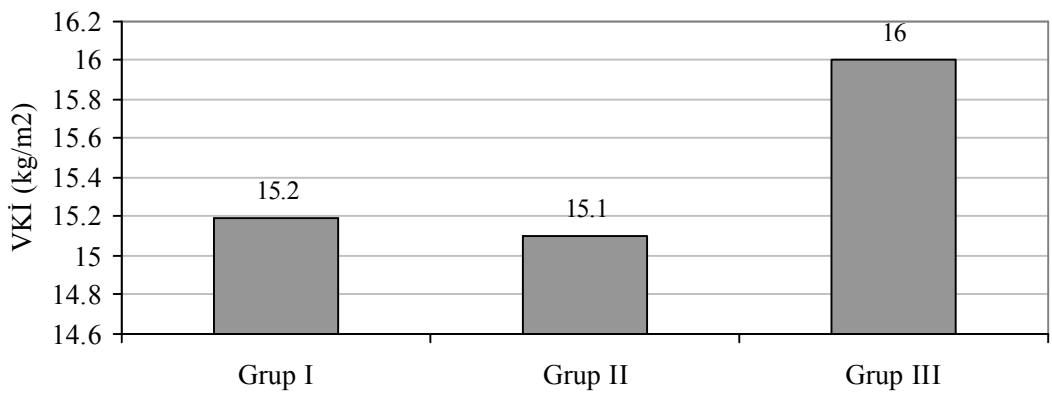
a Boy Z-skoru değişkeni Grup I ile Grup III ortalama değerleri arasında Benferroni çoklu karşılaştırma testine göre önemli fark olduğu bulundu ($p < 0.001$)

b Boy Z-skoru değişkeni Grup II ile Grup III ortalama değerleri arasında Benferroni çoklu karşılaştırma testine göre önemli fark olduğu bulundu ($p = 0.006$)

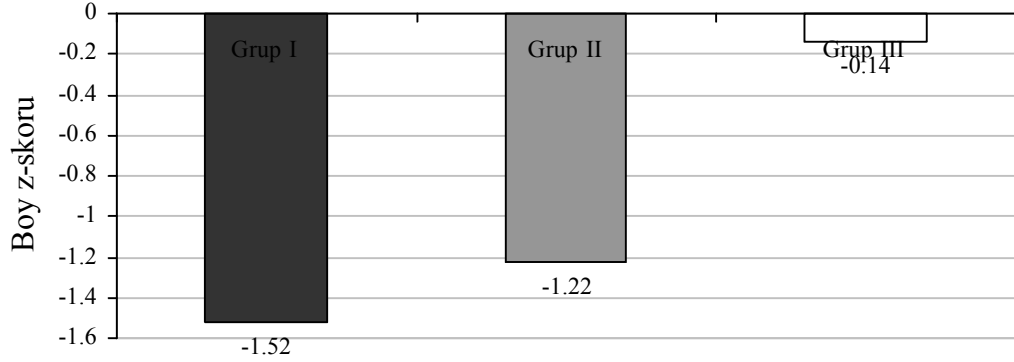
Grup I ve Grup II’de yer alan olgulara ait transfüzyon süresi, şelasyon süresi, IGF-1 (ng/mL), IGFBP-3 (µg/mL), ferritin (ng/mL), demir (µg/dL) ve Hb(gr/dL) değişkenlerine ilişkin $\bar{x} \pm SD$ değerleri Tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7: Grup I ve Grup II’de incelenen değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri ve karşılaştırma test sonuçları

Değişken	Grup I n=25 $\bar{x} \pm SD$	Grup II n=25 $\bar{x} \pm SD$	Grup I + Grup II n=50 $\bar{x} \pm SD$		
Transfüzyon süresi	8,3±2,4	3,3±0,8	5,8±3,1		
Şelasyon süresi	6,2±2,4	1,9±0,9	4,5±2,8	t	P
IGF-1 (ng/mL)	37,36±16,04	52,96±31,64	45,16±26,05	2,19	0,03
IGFBP-3 (µg/mL)	1,39±0,46	1,78±0,75	1,58±0,65	2,20	0,03
Ferritin (ng/ml)	4250±2297	2794±1193	3522±1955	2,81	0,007
Demir (µg/dL)	156±72	148±61	152±66	0,42	0,67
Hb (gr/dL)	8,03±1,93	8,17±2,29	8,10±2,10		

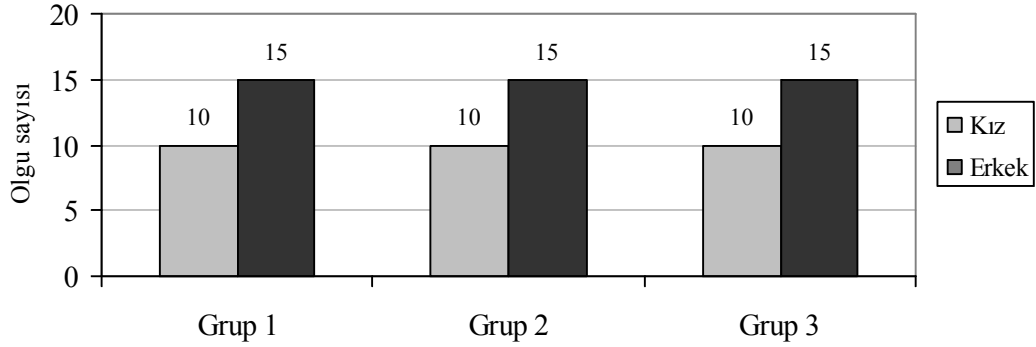


Grafik 1: Üç gruptaki olguların ortalama VKİ (kg/m²) değerlerini gösteren çubuk grafiği



Grafik 2: Üç gruptaki olguların ortalama boy z-skoru değerlerini gösteren çubuk grafiği

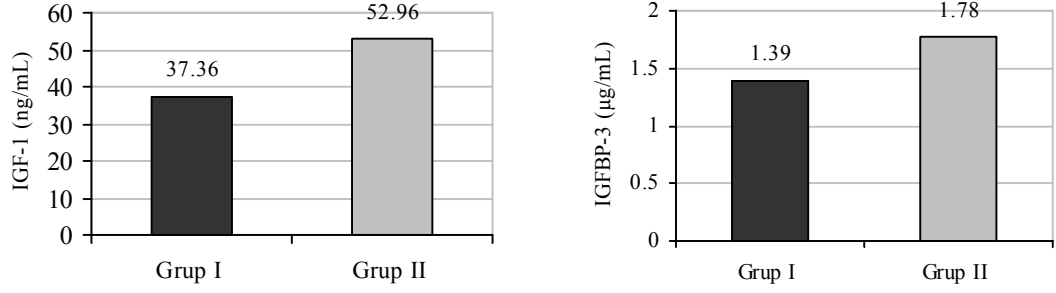
Olguların cinsiyet açısından dağılımı her üç grupta aynı olup (Kız: 10, Erkek: 15) Grafik 3’te çubuk grafiklerle gösterilmiştir.



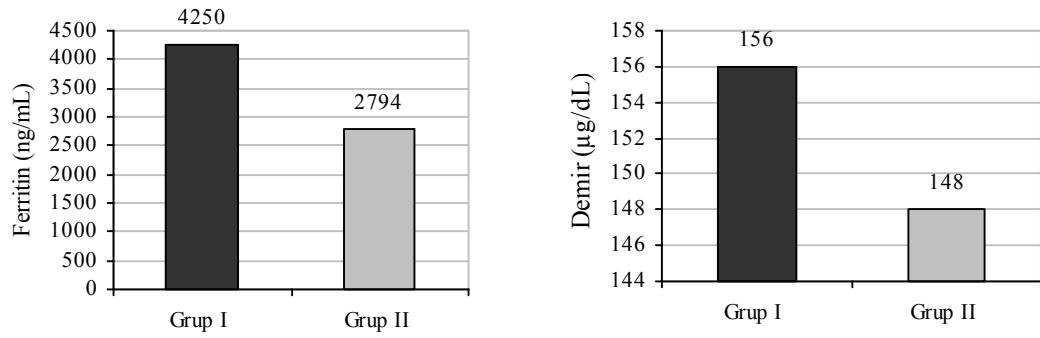
Grafik 3: Üç gruptaki olguların cinsiyet dağılımını gösteren çubuk grafiği

Tablo 7’ de yer alan Grup I ve Grup II olgularına ilişkin IGF-1 (ng/mL), IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$), ferritin (ng/ml) ve demir ($\mu\text{g/dL}$) değişkenlerinin ortalama değerleri bağımsız iki ortalamayı test eden Student’s t testi ile analiz edildi. Analiz edilen IGF-1 (ng/mL), IGF BP-3 ($\mu\text{g/mL}$) ve ferritin (ng/ml) değişkenlerine ilişkin ortalama değerleri açısından iki grup (Grup I ve Grup II) arasında önemli fark bulundu ($p < 0.05$). Ancak her iki grupta yer alan demir ($\mu\text{g/dL}$) değişkeni için ortalama değerlerin önemli farklılık göstermediği bulundu ($p = 0.67$). Her iki gruptaki ortalama IGF-1 (ng/mL) ve ortalama IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$) değerleri

Grafik 4’te, ortalama ferritin (ng/mL) ve demir ($\mu\text{g}/\text{dL}$) değerleri Grafik 5’te çubuk grafiklerle gösterilmiştir.

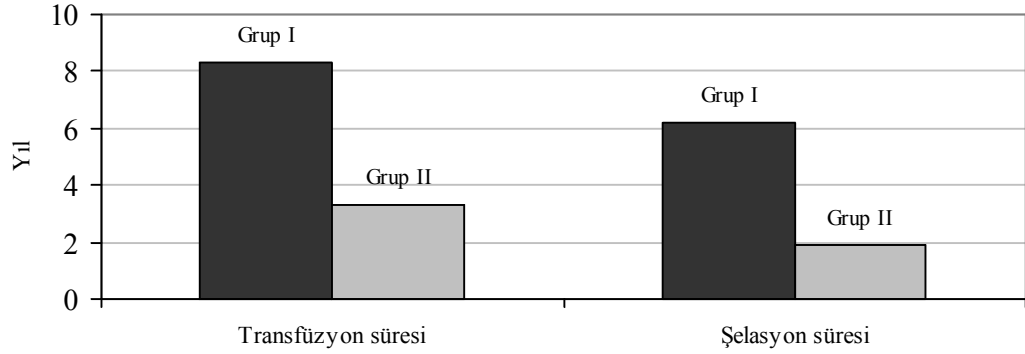


Grafik 4: Grup I ve Grup II’ye ait olguların ortalama IGF-1 (ng/mL) ve IGFBP-3 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) değerlerini gösteren çubuk grafikleri



Grafik 5: Grup I ve Grup II’ ye ait olguların ortalama ferritin (ng/mL) ve demir ($\mu\text{g}/\text{dL}$) değerlerini gösteren çubuk grafikleri

Grup I ve Grup II’de yer alan olguların transfüzyon süreleri ve şelasyon süreleri ile ilgili ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Her iki gruba ait adı geçen değişkenlerin ortalama değerleri Grafik 6’da görülmektedir.



Grafik 6: Grup I ve Grup II’ ye ait olguların ortalama tedavi süreleri

Tablo 8: Çalışmaya alınan olgulara ait değişkenler arasındaki korelasyon değerleri

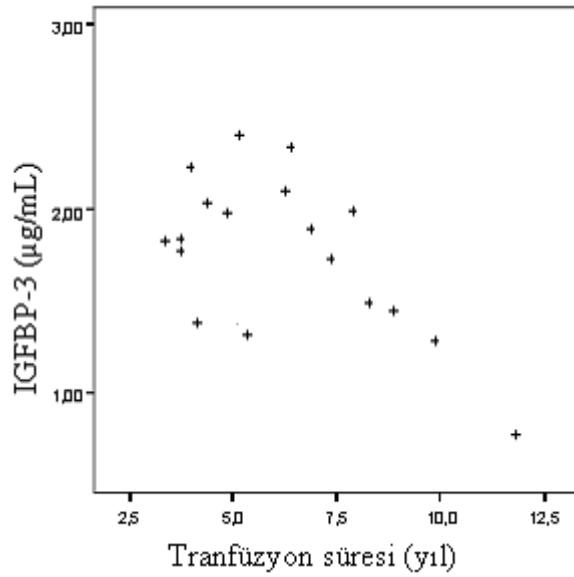
		IGFBP-3 (µg/mL)	Transfüzyon süresi (yıl)	Şelasyon süresi (yıl)	Ferritin (ng/ml)	Demir (µg/dL)	Boy z- skoru
IGF-1 (ng/mL)	r	0,76(**)	-0,27	-0,28	-0,05	-0,02	-0,02
	p	0,001	0,05	0,06	0,70	0,84	0,85
IGFBP-3 (µg/mL)	r	1	- 0,28(*)	-0,27	-0,05	0,12	0,23
	p		0,04	0,07	0,71	0,40	0,09
Transfüzyon süresi (yıl)	r		1	0,97(**)	0,55(**)	0,08	-0,22
	p			0,001	0,001	0,54	0,12
Şelasyon süresi (yıl)	r			1	0,47(**)	-0,04	- 0,35(*)
	p				0,002	0,75	0,02
Ferritin (ng/ml)	r				1	0,13	-0,07
	p					0,34	0,58
Demir (µg/dL)	r					1	0,06
	p						0,68

r: Pearson korelasyon katsayısı p: Önemlilik düzeyi

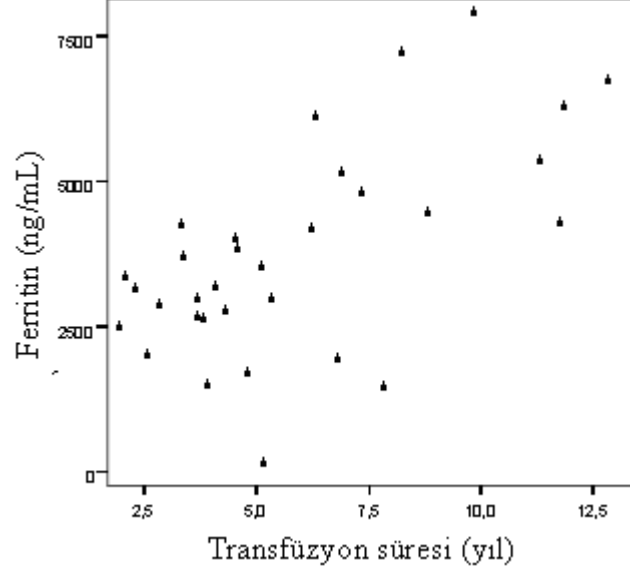
Grup I ve Grup II'deki olguların verileri dikkate alınarak korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri hesaplanarak sonuçlar Tablo 8'de verildi. Korelasyon katsayıları Pearson korelasyon katsayısı yöntemine göre hesaplandı.

Tablo 8'deki korelasyon sonuçları incelendiğinde transfüzyon süresi ile IGFBP-3 (Grafik 7) arasında negatif ve önemli korelasyon, transfüzyon süresi ile ferritin (Grafik 8) arasında pozitif önemli korelasyon olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Aynı tabloda şelasyon süresi ile boy z-skoru (Grafik 9) değişkenleri arasında ise negatif ve önemli korelasyon olduğu bulunmuştur ($p=0.02$).

Transfüzyon süresi ile IGF-1, transfüzyon süresi ile boy z-skoru arasında negatif korelasyon saptanmış, ancak istatistiksel olarak fark önemli bulunmamıştır. Benzer şekilde ferritin ile hem IGF-1, hem boy z-skoru arasında negatif korelasyon saptanmış fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Grafik 7: Transfüzyon süresi ile IGFBP-3 arasındaki korelasyon
($r = - 0,28$ $p= 0,04$)



TARTIŞMA

Beta-talasemi major'da büyüme ve gelişme geriliği kronik hemosiderozise bağlı olarak yavaş bir şekilde gelişir ve en sık 10 yaştan sonra bulgu vermeye başlar (15). Büyüme geriliği olan olguların bir kısmında büyüme hormon (BH) eksikliği de gösterilmiştir ve bu olgularda BH tedavisi büyümeyi hızlandırır (17). Beta-talasemi'de büyüme geriliğine neden olan faktörler içerisinde artmış inefektif eritropoez, iştah azalması ve yetersiz beslenme, osteoporoz gibi nedenlerin yanında hipotalamus-hipofiz aksındaki disfonksiyon da önemlidir (18).

Bir çalışmada 15 prepubertal talasemili hastada Klonidin ve Glukagon ile uyarılmış GH cevabı araştırılmıştır (90). Ferritin ile IGF-1 ($r = -0.47$ $p < 0.01$) ve ferritin ile IGFBP-3 ($r = -0.42$ $p < 0.01$) arasında negatif ve anlamlı korelasyonun saptandığı bu çalışmada beta-talasemili hastalarda GH-IGF-1-IGFBP-3 aksında defekt olduğu vurgulanmıştır (90). Bizim çalışmamızda Grafik 2'deki görüldüğü gibi 5 yıldan daha uzun süreli transfüzyon yapılan grupta (Grup I) boy z-skoru ortalama değeri, 2-5 yıl arasında transfüzyon alan gruptan (Grup II) daha düşük saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat hem Grup I, hem de Grup II'de yer alan olguların boy z-skoru ortalama değerleri kontrol grubuna (Grup III) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca çalışmamızda kısa süreli transfüzyon alan grup (Grup I) ile uzun süreli transfüzyon alan grupta (Grup II) IGF-1, IGFBP-3 ve ferritin ortalama değerleri karşılaştırılmıştır. (Grafik 4, Grafik 5) Bu karşılaştırmada IGF-1 ve IGFBP-3 ortalama değerleri uzun süreli transfüzyon alan grupta istatistiksel olarak daha düşük, ferritin ortalama değerleri ise istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.005$). Transfüzyon süresi ile bu değişkenler arasındaki korelasyon (Tablo 8) incelendiğinde; transfüzyon süresi ile IGF-1 arasında negatif korelasyon saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($r = -0.27$ $p = 0.05$), transfüzyon süresi ile IGFBP-3 arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.28$ $p = 0.04$). Transfüzyon süresi ile ferritin arasındaki ilişki incelenmiş anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.55$ $p = 0.001$). Ayrıca çalışmamızda ferritin ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasındaki korelasyon negatif bulunmuş, fakat anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Talasemi hastalarının izleminde antropometrik değerleri -2 SDS'nin altında olan

büyüme hormonu veya mediatörlerinin eksikliği saptanan seçilmiş olgularda BH bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Karamifar ve ark.larının (2004) çalışmasında 10-15 yaş arasında 92 (46 erkek ve 46 kız) transfüzyon bağımlısı beta-talasemili hastada IGF-1 düzeyleri çalışılmış ve %73,9'unda düşük bulunmuştur. Neden olarak GH parsiyel duyarsızlığı, nörosekretuar disfonksiyon ve düşük GH biyoaktivitesi gösterilmiştir (91).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada (Sağlamer ve ark. 1992) 2-10 yaş aralığındaki 14 prepubertal (9 erkek, 5 kız) talasemili hastada IGF-I düzeyleri incelenmiş, IGF-I düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (92). Başka bir çalışmada (Low et al. 1998) ise 2-20 yaş arasında 46 transfüzyona bağımlı beta-talasemili hastasında IGF-1, IGFBP-3 ve GH tedavisinin etkisi araştırılmış, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda IGF-1 ile IGFBP-3 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.79$ $p=0.0001$). Fakat bu çalışmada boy z-skoru ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışma ile bu hastalarda GH ve IGF-1 aksında disregülasyonun açıklanamayacağı ifade edilmiştir (93). Biz de çalışmamızda hem IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini uzun süreli transfüzyon alan grupta daha düşük bulduk, hem de Tablo 8'de görüldüğü gibi IGF-1 ile IGFBP-3 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık ($r=0.76$ $p=0.001$). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi boy z-skoru ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Soliman ve ark.larının (1999) yaptığı bir çalışmada gelişme geriliği olan 27 prepubertal beta-talasemili hastada IGF-I ve GH sekresyonu incelenmiştir. Bu hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ferritin ile IGF-1 ($r=-0.47$ $p<0.01$) ve ferritin ile IGFBP-3 ($r=-0.43$ $p<0.01$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Kraniyal MR incelemelerinin de yapıldığı bu çalışmada 27 hastanın 7'sinde pitüiter gland ve ortabeyinde demir depolanmaları gösterilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ferritin ile hem IGF-1, hem da IGFBP-3 arasında negatif korelasyon saptanmış, fakat istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8). Talasemi hastalarının izleminde

kronik demir birikimi nedeniyle antropometrik deęerlerinde dūşme olan seçilmiş olgularda Kraniyal MR ile takibi uygun olabilir.

İnefektif eritropoez ile birlikte, eritroid aktivitede normalin 5 katından daha fazla artışın, demirin gastrointestinal emiliminde artış ve progresif demir birikimi ile birlikte olduğu bilinmektedir (24). Dalak, üretilen defektif eritrositlerin temel yıkım alanı olarak büyümektedir. Bu nedenle, beta talasemide transfüzyon, sadece anemiye düzeltmek için değil, aynı zamanda eritropoezi baskılayarak, iskelet deformiteleri ve hipersplenizmi önlemek ve mide barsak sisteminden demir emilimini azaltmak üzere uygulanmaktadır (26).

Talasemi major sağaltımında son yıllarda geliştirilen oral şelatörler ile daha etkin bir şelasyon sağlanarak hastalığın en önemli yan etkisi olan hemosiderozis ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar daha iyi bir şekilde kontrol edilebilmektedir. Transfüzyondan hemen önceki hemoglobin seviyesinin 10 gram/dl üzerinde sürdürüldüğü “hipertransfüzyon” ve 12 gram/dl üzerinde sürdürüldüğü “süpertransfüzyon” rejimlerinin bu amaçları sağladığı ancak ciddi ölçüde transfüzyonla ilişkili demir birikimi oluşturduğu gözlenmiştir (26,27). Transfüzyon öncesi hemoglobin seviyelerinin 9-9.5 gram/dl civarında tutulduğu ılımlı transfüzyon politikası ile kemik iliği ekspansiyonunun normalin 2-3 katı ile sınırlandığı, yeterli eritroid baskılamamanın yanı sıra, görece daha az transfüzyonlarla ilişkili demir birikimi oluşturuğu gösterilmiştir (28). Beta-talasemi major olgularının hemoglobin seviyeleri 9- 9,5 gram/dl seviyesine ulaştığında, transfüzyon sonu Hb 15 gram/dl’yi aşmayacak şekilde transfüze edilmeleri önerilir (29). Bizim çalışmamızda transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin seviyesi 8.1 ± 2.1 gram/dl bulunmuştur. Kronik transfüzyona bağlı yan etkilerin minimize edilmesi için transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesinin 9-9.5 gram/dl ve üstünde olacak şekilde hastaların takip ve tedavilerinin yapılması gerekmektedir.

Demir yükünün saptanmasında serum ferritini demir depolarının en sık kullanılan indirek göstergesidir. Üç-dört ay aralarla tekrarlanan, uzun süreli ferritin izlemi, vücut demir yükü hakkında doğru fikir verecektir. Serum ferritin düzeylerinin 500-1000 $\mu\text{g} / \text{l}$ düzeyinde korunması hedeflenir. Serum ferritin seviyeleri (yılda 3-4 kez) yanı sıra, yılda 1 (en fazla 2) kez karaciğer demir yoğunluğu ve kalp demir yoğunluğu (>10 yaş) izleminin, optimum demir şelasyon yönetiminin

şekillendirilmesine katkı sağlayabilir. Demir şelasyonu, düzenli transfüzyon 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritini 1000 µg/L düzeyine ulaştığında başlatılır. Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin 500-1000 µg/L seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir (44). Çalışmamızdaki hastalarımızın demir şelasyonu almalarına rağmen ortalama ferritin düzeyleri 3522±1955 ng/mL saptanmıştır. Hastalara demir şelatörü başlanırken, ilacın temini ve doğru kullanımı ile ilgili aile ile işbirliğinin sağlanması gerekmektedir. Hem kullanılan şelatörlerin yan etkilerinin, hem de serum ferritin düzeylerinin düzenli takip ve kayıtlarla izlenmesi efektif şelasyon açısından son derece önemlidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması Grup I'de $9,5\pm 2,5$ yıl, Grup II'de $5,3\pm 1,7$ yıl bulundu.

2. Boy z-skoru (boy SDS) ortalama değerleri analiz edildiğinde; uzun süre transfüzyon alan grupta (Grup I), kısa süre transfüzyon alan grup (Grup II)'a göre daha düşük olduğu, fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü. Ancak hem Grup I ile Grup III (kontrol grubu), hem de Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında transfüzyon alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı.

3. VKİ ortalama değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

4. Grup I ve Grup II'deki tüm olguların ortalama Hb değerleri $8,10\pm 2,10$ g/dL saptandı.

5. Ferritin ortalama değerleri 3522 ± 1955 ng/mL bulundu.

6. Ferritin düzeyleri uzun süre transfüzyon alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

7. Transfüzyon süresi ile IGF-1 arasında anlamlı negatif korelasyon, transfüzyon süresi ile ferritin arasında ise anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

8. IGF-1 ve IGF-1BP-3 düzeyleri uzun süre transfüzyon alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı.

Transfüzyona bağımlı beta-talasemi hastalarının takibinde hastaların antropometrik değerlerin belirli aralıklarla ölçülmesi, büyüme eğrilerinde duraklama veya gerileme olan olguların IGF-1 ve IGF-1BP-3 düzeylerinin çalışılması ve seçilmiş olgular için büyüme hormonu tedavisinin bir yaklaşım olabileceği düşünülebilir.

Hastaların takip ve tedavileri, transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyleri 9-9.5 gram/dL olacak şekilde planlanmalıdır. Bu uygulama ile hem yeterli eritroid baskılama sağlanabilir, hem de görece daha az transfüzyonla ilişkili demir birikimi oluşur.

Serum ferritin düzeyleri 3-4 ay aralıklarla takip edilmeli ve serum ferritin düzeyi 1000 $\mu\text{g/L}$ 'ye ulaştığında demir şelasyon tedavisi açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir.

ÖZET

AMAÇ: Beta-talasemi major'da kronik transfüzyona bağlı vücutta demir yükünün artması nedeniyle endokrin organlarda yetmezlik ve büyüme gelişme geriliği görülmektedir. Bu çalışma kronik demir toksisitesinin beta-talasemi hastalarında büyüme ve gelişme üzerine olan etkilerini incelemek üzere planlandı. Hastaların antropometrik değerleri ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), ferritin ve serum demiri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Beta-talasemi major tanısı ile takip edilen ve transfüzyon alan prepubertal 50 hasta (Grup I: Transfüzyon süresi > 5 yıl, Grup II: Transfüzyon süresi: 2-5 yıl) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak 25 sağlıklı çocuk alındı. Her üç grubun ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boy z-skor değerleri hesaplandı. Grup I ve Grup II' deki olguların IGF-1, IGFBP-3, ferritin, demir ve hemoglobin değerleri ölçüldü.

BULGULAR: Üç gruba ait VKİ ve boy z-skoru ortalama değerleri ANOVA ile test edildi. VKİ ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Ancak boy z-skoru ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) ve Post Hoc testlerinden Benferroni ile farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı analiz edildi. Bu analiz sonucunda Grup I ile Grup II arasında önemli fark olmadığı ($p = 0,636$) ancak Grup I ile Grup III arasında ve Grup II ile Grup III arasında önemli farklılık olduğu saptandı (Sırasıyla $p < 0.001$, $p=0.006$).

Grup I ve II'deki olguların IGF-1, IGFBP-3, ferritin ve demir ortalama değerleri Student's t testi ile analiz edildi. IGF-1 ve IGFBP-3 ortalama değerleri Grup I'de daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Ferritin ve demir ortalama değerleri Grup I'de daha yüksek bulundu. Ferritin düzeyleri arasındaki farkın önemli olduğu ($p < 0.05$), fakat demir ortalama değerleri arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p=0.67$) görüldü.

Pearson korelasyon analizi ile Grup I ve Grup II'deki olguların verileri korele edildi. Transfüzyon süresi ile IGFBP-3 arasında negatif ve anlamlı korelasyon, tranfüzyon süresi ile ferritin arasında pozitif ve anlamlı korelasyon (Sırasıyla $r = -0,28$ $p = 0,04$ ve $r = 0,55$ $p = 0,001$) saptandı.

SONUÇ: Çalışmaya alınan olgularda boy z-skoru değeri transfüzyon alan olgularda düşük saptanmıştır. IGF-I, IGFBP-3 değışkenleri uzun süre transfüzyon alan grupta düşük saptandı. Bu sonuç kronik demir toksisitesinin büyüme hormonunun mediatörleri üzerine olan olumsuz etkisini göstermektedir. Transfüzyon süresi ile IGFBP-3 arasında negatif korelasyon saptanması da bunu desteklemektedir. Transfüzyon süresi ile ferritin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon uzun dönemde talasemi hastalarında demir birikiminin endokrin organlarda disfonksiyon için ciddi bir risk teşkil ettiğini göstermektedir. Talasemi hastalarında şelasyon tedavilerinin daha disiplinli ve efektif yapılması gerekmektedir. Boy kısalığı olan talasemi majorlu seçilmiş vakalarda büyüme hormonu bir tedavi seçeneğı olabilir.

Anahtar kelimeler: Beta-talasemi major, insülin benzeri büyüme faktörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, ferritin, boy z-skoru

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTROPOMETRIC VALUES AND INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1, INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-3 AND FERRITIN IN THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

AIM: Growth and developmental deficiency that depend on chronic transfusion is observed in endocrine organs due to increasing body iron toxicity in beta-thalassemia. This study has been planned for studying effects of chronic iron toxicity on growth and development of beta-thalassemia patients. It was intended to examine the relationship between antropometric values of patients and the values such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), ferritin and serum iron levels.

METHOD: Fifty patients that were under control and taking transfusion because of beta-thalassemia major (Group I: Transfusion duration > 5 years, Group II: Transfusion duration: 2-5 years) were included in this study. Twenty-five healthy individuals were selected as the control group. Weight, height, body mass index (BMI), height z-score values of three groups were calculated. Also IGF-1, IGFBP-3, ferritin, iron, and hemoglobin levels of Group I and Group II cases were measured.

FINDINGS: Average values of BMI and height z-score of three groups were tested by ANOVA. There was no statistically significant difference in accordance with average values of BMI ($p > 0.05$). But the difference between height z-score values was statistically significant ($\chi^2 = 6.21$ $p = 0.18$) and the source of that difference was analyzed by Benferroni which is one of the Post Hok test. As a result of this analysis there was no important difference between Group-I and Group-II ($p = 0,636$), but there was an important difference between Group-I and Group-III also between Group-II and Group-III (respectively $p < 0.001$, $p = 0.006$).

Average IGF-1, IGFBP-3, ferritin and iron levels of Group I and Group II cases were analysed by Student's t test. Average IGF-1 and IGFBP-3 levels of Group I were lower than average levels of Group II. This data was statistically significant ($p < 0.05$). Average Ferritin and iron levels of group I were higher than the levels of

Group II and the difference between ferritin levels was statistically significant ($p < 0.05$) but the difference between iron levels was not ($p = 0.67$).

The data of Group I and Group II were correlated by Pearson test. It was found out negative & significant correlation between the duration of transfusion and IGFBP-3 and positive & significant correlation between the duration of transfusion and ferritin (respectively $r = -0,28$ $p = 0,04$ and $r = 0,55$ $p = 0,001$).

CONCLUSION: For the cases included in the study, the value of height z-scores were lower in the transfusion taken patients. IGF-I, IGFBP-3 variables were detected as lower for the long-term transfusion taken group. This result shows the negative effects of chronic iron toxicity on the growth hormone mediators. Also, the result is supported by the negative correlation between transfusion duration and IGFBP-3. Positive correlation between transfusion duration and ferritin indicates that the accumulation of iron in thalassemia patients constitutes a severe risk of dysfunction in endocrine organs. For patients with thalassemia more disciplined and effective chelation treatment needs to be done. In our study negative correlation was detected between chelation duration and height z-score too. This result may be showing the adverse effects of iron chelators on growth and development. As a result, in the selected cases of thalassemia major with short stature, it was shown that the growth hormone can be used as a treatment option.

Key words: Beta-thalassemia major, insulin like growth factor-1, insulin like growth factor binding protein-3, ferritin, height z-score

KAYNAKLAR*

(*Kaynaklar çalışmanın içerisindeki geçiş sırasına göre sıralanmıştır.)

1. HIGGS DR, SWEE LT, WOOD WG. THE BIOLOGY OF THALASSEMİAS. IN: WEATHERHALL DJ, CLEGG JB EDS. THE THALASSEMİA SYNDROMES. 4TH ED. BLACKWELL SCIENCE; 2001. P.192-236.
2. ORKİN SH, KAZAZİAN HH JR, ANTONARAKİS SE, ET AL. LINKAGE OF BETA-THALASSAEMİA MUTATIONS AND BETA-GLOBİN GENE POLYMORPHİSM WITH DNA POLYMORPHİSM IN THE HUMAN BETA- GLOBİN GENE CLUSTER. NATURE 1982;296-7.
3. KAZAZİAN HH JR, DOWLING CE, BOEHM CD, ET AL. THALASSEMİA MUTATIONS IN EXON 3 OF THE BETA GLOBİN GENE OFTEN CAUSE A DOMİNANT FORM THALASSEMİA AND SHOW NO PREDİLECTION FOR MALARIAL-ENDEMIC REGİONS OF THE WORLD. AM J HUM GENET 1989;45:A242.
4. THEİN SL, HESKETH C, TAYLOR P, ET AL. MOLECULAR BASIS FOR DOMİNANTLY INHERITED INCLUSION BODY BETA THALASSEMİA. PROC NATL ACAD SCI USA 1990;87:3924.
5. OLD JM, AYYUB H, WOOD WG, CEGG JB, WEATHERALL DJ. LINKAGE ANALYSIS OF NONDELETİON HEREDİTARY PERSİSTENCE OF FETAL HEMOGLOBİN. SCIENCE 1982;215:981.
6. ORKİN SH, NATHAN DG. THE THALASSEMİAS. IN: NATHAN DG, ORKİN SH, GİNSBURG D, LOOK AT. 6TH ED. PHİLADELPHİA: W.B. SAUNDERS; 2003. P.842-919.
7. BORGNA-PİGNATTİ C, RUGOLOTTO S, DE STEFANO P, ET AL. SURVIVAL AND DİSEASE COMPLICATIONS IN THALASSEMİA MAJOR. ANN N Y ACAD SCI 1998;850:227-31.
8. RİOJA L, GİROT R, GARABEDİAN M, COURNOT-WİTMER G. BONE DİSEASE IN CHILDREN WITH HOMOZYGOUS BETA-THALASSEMİA. BONE MİNER 1990;8:69-86.
9. JENSEN CE, TUCK SM, AGNEW JE, ET AL. HİGH İNCİDENCE OF OSTEOPOROSİS IN THALASSEMİA MAJOR. J PEDIATR ENDOCRİNOL METAB 1998;11:975-7.
10. CHAN YL, Lİ CK, PANG LM, CHİK KW. DESFERRİOXAMİNE İNDUCED LONG BONE CHANGES IN THALASSEMİA PATİENTS- RADIOGRAPHİC FEATURES, PREVALENCİE AND RELATİONS WITH GROWTH. CLİN RADIOL 2000;55:610-4.
11. ANGELUCCİ E, BRİTTENHAM GM, MC LAREN CE, ET AL. HEPATİC İRON CONCENTRATİON AND TOTAL BODY İRON STORES IN THALASSEMİA MAJOR. N ENGL J MED 2000;343:327-31.
12. WOOD WJ. MAGNETİC RESONANCE İMAGİNG MEASUREMENT OF İRON OVERLOAD. CURR OPİN HEMATOL 2007;14:183-90.
13. HERSHKO C, GRAHAM G, BATES GW, RACHMİLEWİTZ EA. NON-SPECİFİC SERUM İRON IN THALASSEMİA: AN ABNORMAL SERUM İRON FRACTİON OF POTENTIAL TOXİCİTY. BR J HAEMATOL 1978; 40:255-63.
14. ANDERSON LJ, HOLDEN S, DAVIS B, ET AL. CARDİOVASCULAR T2- STAR MAGNETİC RESONANCE FOR THE EARLY DİAGNOSİS OF THE MYOCARDİAL İRON OVERLOAD. EUR HEART J 2001;22:2171-9.

15. DE SANCTIS V, ELEFTHERIOU A, MALAVENTURA C. THALASSEMIA INTERNATIONAL FEDERATION STUDY GROUP ON GROWTH AND ENDOCRINE COMPLICATIONS IN THALASSEMIA. PREVALENCE OF ENDOCRINE COMPLICATIONS AND SHORT STATURE IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR: A MULTICENTER STUDY BY THE THALASSEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. *PEDIATR ENDOCRINOL REV* 2004;2 SUPPL 2:249-55.
16. LOW LC. GROWTH, PUBERTY AND ENDOCRINE FUNCTION IN BETA THALASSEMIA MAJOR. *J PEDIATR ENDOCRINOL METAB* 1997;10: 175-84.
17. ARCASOY A, OCAL G, KEMAHLI S, BERBEROGLU M, ET AL. RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE TREATMENT IN CHILDREN WITH THALASSEMIA MAJOR. *PEDIATR INT* 1999;41:655-61.
18. BORGNA-PIGNATTI C, DE STEFANO P, ZONTA L, ET AL. GROWTH AND SEXUAL MATURATION IN THALASSEMIA MAJOR. *J PEDIATR* 1985;106:150-5.
19. VALENTI S, GIUSTI M, MCGUINNESS D, ET AL. DELAYED PUBERTY IN MALES WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR: PULSATILE GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE ADMINISTRATION INDUCES CHANGES IN GONADOTROPIN ISOFORM PROFILES AND AN INCREASE IN SEX STEROIDS. *EUR J ENDOCRINOL* 1995;133:48-56.
20. ZERVAS A, KATOPODI A, PROTONOTARIOU A, ET AL. ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION IN TWO HUNDRED PATIENTS WITH BETA THALASSEMIA MAJOR. *THYROID* 2002;151-4.
21. BUMIN D. TALASEMI VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ. TALASEMI VE HEMOGLOBİNOPATİLER. EDITÖRLER: CANATA D, AYDINOK Y. ANTALYA: 2007. s.193-200.
22. EL-HAZMI MA, AL SWAILEM A, AL FAWAZ I, WARSEY AS. DIABETES MELLITUS IN CHILDREN SUFFERING FROM BETA THALASSEMIA. *J TROP PEDIATR* 1994;40:261-6.
23. CHERN JP, LIN KH. HYPOPARATHYROIDISM IN TRANSFUSION DEPENDENT PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA. *J PEDIATR HEMATOL ONCOL* 2002;24:291-3.-502.
24. POOTRAKUL P, KITCHAROEN K, YANSUKON P, ET AL. THE EFFECT OF ERYTHROID HYPERPLASIA ON IRON BALANCE. *BLOOD* 1988;71: 1124-9.
25. POOTRAKUL P, HUNGSPRENGES S, FUCHAROEN S, ET AL. RELATION BETWEEN ERYTHROPOIESIS AND BONE METABOLISM IN THALASSAEMIA. *N ENGL J MED* 1981;304:1470-3.
26. PIOMELLI S, KARPATKIN MH, ARZANIAN M, ET AL. HYPERTRANSFUSION REGIMEN IN PATIENTS WITH COOLEY'S ANEMIA. *AA N Y ACAD SCI* 1974;232:186-92.
27. PROPER RD, BUTTON IN, NATHAN DG. NEW APPROACHES TO THE TRANSFUSION MANAGEMENT OF THALASSAEMIA. *BLOOD* 1980;55: 55-60.
28. CAZZOLA M, BORGNA-PIGNATTI C, LOCATELLI F, ET AL. A MODERATE TRANSFUSION REGIMEN MAY REDUCE IRON LOADING IN BETA THALASSEMIA MAJOR WITHOUT PRODUCING EXCESSIVE EXPANSION OF ERYTHROPOIESIS. *TRANSFUSION* 1997;37:135-40.
29. SPANOS T, LADIS V, PALAMIDOU F, ET AL. THE IMPACT OF NEOCYTE TRANSFUSION IN THE MANAGEMENT OF THALASSAEMIA. *VOX SANG* 1996;70:217-23.
30. LARKIM M. WHO'S BLOOD-SAFETY INITIATIVE: A VAIN EFFORT? *LANCET* 2000;355:1245.

31. MICHAIL-MERIANOU V, PAMPHILI-PANOUSOPOULOU L, PIPERI-LOWES L, ET AL. ALLOIMMUNIZATION TO RED CELL ANTIGENS IN THALASSEMIA: COMPARATIVE STUDY OF USUAL VERSUS BETER MATCH TRANSFUSION PROGRAMMES. *VOX SANG* 1987;52:95-8.
32. GRAZIANO JH, PIOMELLI S, HILGARTNER M, ET. AL. CHELATION THERAPY IN BETA THALASSEMIA MAJOR, III. THE ROLE OF SPLENECTOMY IN ACHIEVING IRON BALANCE. *J PEDIATRICS* 1981;99:695-9.
33. COHEN A, GAYER R, MIZANIN J. LONGTERM EFFECT OF SPLENECTOMY ON TRANSFUSION REQUIREMENTS IN THALASSAEMIA MAJOR. *AM J HEMATOL* 1989;30:254-6.
34. POLITIS C, SPIGOS DG, GEORGIPOULOU, ET. AL. PARTIAL SPLENIC EMBOLIZATION FOR HYPERSPLENISM OF THALASSAEMIA MAJOR: FIVE YEAR FOLLOW UP. *BR MED J CLIN RES ED* 1987;294:665-7.
35. DE MONTALEMBERT M, GIROT R, REVILLON Y, ET. AL. PARTIAL SPLENECTOMY IN HOMOZYGOUS BETA THALASSAEMIA. *ARCH IS CHILD* 1989;65:304-7.
36. LUKS FI, LOGAN J, BREUER CK, ET. AL. COST-EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPY IN CHILDREN. *ARCH PEDIAT ADOLESC MED* 1999;153:965-8.
37. WORKING PARTY OF THE BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. CLINICAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTION IN PATIENTS WITH AN ABSENT OR DYSFUNCTIONAL SPLEEN. *BMJ* 1996; 312:430-4.
38. CAPELLINI MD, GRESPI E, CASSINERIO E, AT. AL. COAGULATION AND SPLENECTOMY: AN OVERVIEW. *ANN. NY ACAD SCI* 2005; 1054:317-24.
39. WHETHERALL DJ. PATHOPHYSIOLOGY OF THALASSEMIA. *BAILLIYRE'S CLINICAL HEMATOLOGY* 1998;11:127-46.
40. OLIVIERI NF. THE □THALASSEMIAS. *N ENGL J MED* 1999;341: 99-109.
41. RUND D, RACHMILEWITZ E. THALASSEMIA. *N ENGL J MED* 2005;353:1135-46.
42. ANGELUCCI E, BRITTENHAM GM, MCLAREN CE, ET. AL. HEPATIC IRON CONCENTRATION AND TOTAL BODY IRON STORES IN THALASSEMIA MAJOR. *N ENGL J MED* 2000;343:327-31.
43. BRITTENHAM GM, FARRELL DE, HARRIS DE, ET AL. MAGNETIC SUSCEPTIBILITY MEASUREMENT OF HUMAN IRON STORES. *N ENGL J MED* 1982;307:1671-5.
44. OLIVIERI NF, NATHAN DG, MACMILLAN JH. SURVIVAL IN MEDICALLY TREATED PATIENTS WITH HOMOZYGOUS □THALASSEMIA. *N ENGL J MED* 1994;331:574-8.
45. BORGNA-PIGNATTI C, RUGOLTO S, DE-STAFANO P, ET AL. SURVIVAL AND DISEASE COMPLICATIONS IN THALASSEMIA MAJOR. *ANN N Y ACAD SCI* 1998;850:227-31.
46. OLIVIERI NF, SNIDER MA, NATHAN DG, ET AL. SURVIVAL FOLLOWING THE ONSET OF IRON INDUCED CARDIAC DISEASE IN THALASSEMIA MAJOR. *BLOOD* 1995;86:250.
47. DAVIS BA, PORTER JB. LONG-TERM OUTCOME OF CONTINUOUS 24-HOUR DESFERRIOXAMINE INFUSION VIA INDWELLING INTRAVENOUS CATHETERS IN HIGH-RISK THALASSEMIA. *BLOOD* 2000;95:1229- 36.

48. PORTER JB, JASWON MS, ET AL. DESFERRIOXAMINE OTOTOXICITY: EVALUATION OF RISK FACTORS IN THALASSAEMIC PATIENTS AND GUIDELINES FOR SAFE DOSAGE. BR J HAEMATOL 1989;73:403-9.
49. ARDEN G, WONKE B, ET AL. OCULAR CHANGES IN PATIENTS UNDERGOING LONG-TERM DESFEROXAMINE TREATMENT. BR J OPHTHALMOL 1984;68:873-7.
50. AYDINOK Y, NISLI G, KAVAKLI K, COKER C, KANTAR M, CETINGUL N. SEQUENTIAL USE OF DEFERIPRONE AND DESFERRIOXAMINE IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN WITH THALASSEMIA MAJOR IN TURKEY. ACTA HAEMATOL 1999;102:17-21.
51. COHEN AR, GALANELLO R, PIGA A, DIPALMA A, VULLO C, TRICTA F. SAFETY PROFILE OF ORAL IRON CHELATOR DEFERIPRONE: A MULTICENTER STUDY. BR J HAEMATOL 2000;108:305-12.
52. AGARWAL MP, GUPTA SS, VISWANATHAN C, ET AL. LONG-TERM ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF LI, AN ORAL IRON CHELATOR, IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA: INDIAN TRIAL. BR J HAEMATOL 1992;82:460-6.
53. CAPELLINI MD, COHEN A, PIGA A, ET AL. A PHASE 3 STUDY OF DEFERASIROX (ICL670), A ONCE DAILY ORAL IRON CHELATOR, IN PATIENTS WITH \square THALASSAEMIA. BLOOD 2006;107:3455-62.
54. CABANTCHIK ZI, LINK G, GLICKSTEIN H, ET AL. DEFERASIROX: A JOURNEY INTO LABILE IRON CENTERS OF LIVING CARDIOMYOCYTES. BLOOD 2005;106:243.
55. DE MEYTS P, WHITTAKER J. STRUCTURAL BIOLOGY OF INSULIN AND IGF-I RECEPTORS: IMPLICATIONS FOR DRUG DESIGN. NAT REV DRUG DISCOV 2002;1:769-83.
56. SALMON WD JR, DAUGHADAY WH. A HORMONALLY CONTROLLED SERUM FACTOR WHICH STIMULATES SULFATE INCORPORATION BY CARTILAGE IN VITRO. J LAB CLIN MED 1957;49:825-36.
57. BURGHI H, MULLER WA, HUMBEL RE, LABHART A, FROESCH ER. NONSUPPRESSIBLE INSULIN-LIKE ACTIVITY OF HUMAN SERUM. PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES, EXTRACTION AND PARTIAL PURIFICATION. BIOCHIM BIOPHYS ACTA 1966;121:349-59.
58. FROESCH ER, ZAPF J, MEULI C, ET AL. BIOLOGICAL PROPERTIES OF NSILA-S. ADV METAB DISORD 1975;8:211-35.
59. HALL K, TAKANO K, FRYKLUND L, SIEVERTSSON H. SOMATOMEDINS ADV METAB DISORD 1975;8:19-46.
60. VAN WYK JJ, UNDERWOOD LE, HINTZ RL, CLEMMONS DR, VOINA SJ, WEAVER RP. THE SOMATOMEDINS: A FAMILY OF INSULIN LIKE HORMONES UNDER GROWTH HORMONES CONTROL. RECENT PROG HORM RES 1974;30:259-318.
61. REITER EO, ROSENFELD RS. NORMAL AND ABERRANT GROWTH. IN LARSEN RP, KRONENBERG HM, MELMEDS POLONSKY KS, EDS. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. 10TH ED. PHILADELPHIA: WB SAUNDERS; 2003;1003-79.
62. FRICK F, OSCARSSON J, VIKMAN-ADOLFSSON K, OTTOSSON M, YOSHIDA N, EDEN S. DIFFERENT EFFECTS OF IGF-1 ON INSULIN STIMULATED GLUCOSE UPTAKE IN ADIPOSE TISSUE AND SKLETEL MUSCLE. AM J PHYSIOL ENDOCRINOL METAB 2000;2798:E729-37.

63. CASCIERI MA, BAYNE ML. ANALYSIS OF THE INTERACTION OF IGF-I ANALOGS WITH THE IGF-I RECEPTOR AND IGF BINDING PROTEINS. *ADV EXP MED BIOL* 1993;343:33-40.
64. DAUGHADAY WH, ROTWEIN P. INSULIN LIKE GROWTH FACTORS I AND II: PEPTIDE, MESSENGER RIBONUCLEIC ACID AND GENE STRUCTURES SERUM AND TISSUE CONCENTRATIONS *ENDOCR REV* 1989;10:68-91.
65. ADAMO ML, NEUENSCHWANDER S, LE ROITH D, ROBERTS CT JR. STRUCTURE, EXPRESSION, AND REGULATION OF THE IGF-I GENE. *ADV EXP MED BIOL* 1993;343:1-11.
66. BRISSENDEN JE, ULLRICH A, FRANCKE U. HUMAN CHROMOSOMAL MAPPING OF GENES FOR INSULIN LIKE GROWTH FACTORS I AND II AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR. *NATURE* 1984;310:781-4.
67. TRICOLI JV, RALL LB, SCOTT J, BELL GI, SHOWS TB. LOCALIZATION OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR GENES TO HUMAN CHROMOSOMES 11 AND 12. *NATURE* 1984;310:784-6.
68. LOWE WL JR, ROBERTS CT JR, LASKY SR, LE ROITH D. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF ALTERNATIVE 5' UN TRANSLATED REGIONS IN MRNAS ENCODING RAT INSULIN LIKE GROWTH FACTOR I. *PROC NATL ACAD SCI USA* 1987;84:8946-50.
69. MURPHY LJ, FRIESEN HG. DIFFERENTIAL EFFECTS OF ESTROGEN AND GROWTH HORMONE ON UTERINE AND HEPATIC INSULIN LIKE GROWTH FACTOR I GENE EXPRESSION IN THE OVARECTOMIZED HYPOPHYSECTOMIZED RAT. *ENDOCRINOLOGY* 1988;122:325-32.
70. HOLTHUIZEN PE, RODENBURG RJT, SCHEPER W, SUSSENBACH JS. REGULATION OF IGF-II GENE EXPRESSION AND POST-TRANSCRIPTIONAL PROCESSING OF IGF-II MRNAS. IN BAXETR RC, GLUCKMAN PD, ROSENELD RG, EDS. *THE INSULIN LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR REGULATORY PROTEINS*. AMSTERDAM: ELSEVIER SCIENCE; 1994. p.43-54.
71. ZHAN S, SHAPIRO D, ZHANG L, ET AL. CONCORDANT LOSS OF IMPRINTING OF THE HUMAN INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-II PROMOTERS IN CANCER. *J BIOL CHEM* 1995;270:27983-6.
72. WHITE MF. IRS PROTEINS AND THE COMMON PATH TO DIABETES. *AM J PHYSIOL ENDOCRINOL METAB* 2002;283:E413-22.
73. BASERGA R, PERUZZI F, REISS K. THE IGF-1 RECEPTOR IN CANCER BIOLOGY. *INT J CANCER* 2003;107:873-7.
74. BRAULKE T. TYPE-2 IGF RECEPTOR: A MULTI-LIGAND BINDING PROTEIN. *HORM METAB RES* 1999;31:242-6.
75. CLEMMONS DR. USE OF MUTAGENESIS TO PROBE IGF-BINDING PROTEIN STRUCTURE/FUNCTION RELATIONSHIPS. *ENDOCR REV* 2001;22:800-17.
76. BRINKMAN A, GROFFEN CA, KORTLEVE DJ, DROP SL. ORGANIZATION OF THE GENE ENCODING THE INSULIN LIKE-GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN IBP-1. *BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN* 1988;157:898-907.
77. CEDA GP, FIELDER PJ, HENZEL WJ, ET AL. DIFFERENTIAL EFFECTS OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR (IGF)-I AND IGF-II ON THE EXPRESSION OF THE IGF-BINDING PROTEINS (IGFBPs) IN A RAT NEUROBLASTOMA CELL LINE: ISOLATION AND

CHARACTERIZATION OF TWO FORMS OF IGFBP-4. *ENDOCRINOLOGY* 1991;128:2815-24.

78. KIEFER MC, MASIARZ FR, BAUER DM, ZAPF J. IDENTIFICATION AND MOLECULAR CLONING OF TWO NEW 30 kDa INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS ISOLATED FROM ADULT HUMAN SERUM. *J BIOL CHEM* 1991;266:9043-9.
79. BAR RS, BOOTH BA, BOES M, DAKE BL. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS FROM VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS; PURIFICATION, CHARACTERIZATION, AND INTRINSIC BIOLOGICAL ACTIVITIES. *ENDOCRINOLOGY* 1989;125:1910-20.
80. MURPHY LJ. THE ROLE OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR BINDING PROTEINS IN GLUCOSE HOMEOSTASIS. *EXP DIABESITY RES* 2003;2:213-24.
81. YAKAR S, LIU JL, STANNARD B, ET AL. NORMAL GROWTH AND DEVELOPMENT IN THE ABSENCE OF HEPATIC INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I. *PROC NATL ACAD SCI U S A* 1999;96:7324-9.
82. TRAINER PJ, DRAKE WM, KATZNELSON L, ET AL. TREATMENT OF ACROMEGALY WITH THE GROWTH HORMONE-RECEPTOR ANTAGONIST PEGVISOMANT. *N ENGL J MED* 2000;342:1171-7.
83. JONES JJ, CLEMMONS DR. INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR BINDING PROTEINS: BIOLOGICAL ACTIONS. *ENDOCRIN REV* 1995;16:3-34.
84. CHERNAUSEK SD, UNDERWOOD LE, UTIGER RD, VAN WYK JJ. GROWTH HORMONE SECRETION AND PLASMA SOMATOMEDIN-C IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM. *CLIN ENDOCRINOL (OXF)* 1983;19:337-44.
85. MIELL JP, TAYLOR AM, ZINI M, MAHESHWARI HG, ROSS RJ, VALCAVI R. EFFECTS OF HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM ON INSULIN LIKE GROWTH FACTORS (IGFs) A GROWTH HORMONE AND IGF-BINDING PROTEINS. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 1993;76:950-5.
86. HAN VK, D'ERCOLE AJ, LUND PK. CELLULAR LOCALIZATION OF SOMATOMEDIN (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR) MESSENGER RNA IN THE HUMAN FETUS. *SCIENCE* 1987;236:193-7.
87. HILL M, WERNIG A, GOLDSPIK G. MUSCLE SATELLITE (STEM) CELL ACTIVATION DURING LOCAL TISSUE INJURY AND REPAIR. *J ANAT* 2003;203: 89-99.
88. KUPFER SR, UNDERWOOD LE, BAXTER RC, CLEMMONS DR. ENHANCEMENT OF THE ANABOLIC EFFECTS OF GROWTH HORMONE AND INSULIN LIKE GROWTH FACTOR I BY USE OF BOTH AGENTS SIMULTANEOUSLY. *J CLIN INVEST* 1993;91:391-6.
89. LOWE WL. BIOLOGIC ACTIONS OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS. IN: LE ROITH, D, ED. *INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS: MOLECULAR AND CELLULAR ASPECTS*. BOCA RATON: CRC PRESS; 1991. p.49.
90. ASHRAF T SOLIMAN, NAGWA EL BANNA AND B M ANSARI *EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* (1998) 138 394-400)
91. KARAMIFAR H, KARIMI M, AMIRHAKIMI G, SHARBATIALAEI M, DE SANCTIS V. . *PEDIATR ENDOCRINOL REV*. 2004 DEC;2 SUPPL 2:256-8
92. SAĞLAMER L, ULUKUTLU L, ERCAN O, HATEMI S, APAK H. *TURK J PEDIATR*. 1992 APR-JUN;34(2):63-9

93. LOW LC, POSTEL-VINAY MC, KWAN EY, CHEUNG PT. CLIN ENDOCRINOL (OXF). 1998 MAY;48(5):641-6
94. SOLIMAN AT, ELZALABANY MM, MAZLOUM Y, BEDAIR SM, RAGAB MS, ROGOL AD, ANSARI BM. . J TROP PEDIATR. 1999 DEC;45(6):327-37