



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA
ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER VE İNSÜLİN
SALINIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep AĞIRMAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih TEMİZ

KAHRAMANMARAŞ

2024



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA
ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER VE İNSÜLİN
SALINIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep AĞIRMAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih TEMİZ

KAHRAMANMARAŞ

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin en zorlu süreçlerinden olan tez çalışmasının her aşamasında sadece değerli bilgi ve tecrübeleriyle değil, hekimliği ve karakteriyle de bana yol gösteren kendisiyle çalışmaktan ve tez asistanı olmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Fatih TEMİZ' e, yine bu süreçte sabrı, ilgisi ve değerli bilgileriyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Can ACIPAYAM' a,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemizde engin bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN ve Prof. Dr. Cengiz DİLBER, Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Prof. Dr. Can ACIPAYAM ve Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR' e,

Bu süreçte her zaman desteğini hissettiğim, kişiliği ve hekimliğiyle de örnek aldığım sevgili yan dal asistanımız Uzm. Dr. Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK' e

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca yanımda ve destekçim olan, benden sevgi, şefkat ve dualarını esirgemeyen annem Şule KALAYCI, babam Ali KALAYCI, kardeşlerim Yaşar, Sümeyye ve Ahmet'e,

En zorlu zamanlarımda sevgisi ve sabrıyla hep yanımda olan, desteğini sürdüren sevgili eşim Bilal ve kızım Sare' ye teşekkürlerimi sunarım.

Kahramanmaraş, Şubat/2024

Dr. Zeynep AĞIRMAN

HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER VE İNSÜLİN SALINIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Zeynep AĞIRMAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2024

ÖZET

Amaç: Herediter Sferositoz’ da hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı sonucu eritrositler sferosit şekline dönüşür ve bunun sonucunda hemolize yatkınlık oluşur. HS; anemi, sarılık, splenomegali gelişmesi ile seyreden bir non-immün hemolitik anemidir. Talasemi ve orak hücreli anemili hastalarda endokrinolojik değerlendirmeler ve insülin salınımindaki değişikliklerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalarda pankreas beta hücresi fonksiyonunda ve insülin sekresyonunda azalma gösterilmiştir. Herediter sferositoz hastaları ile ilgili yapılan yeterli çalışma yok veya diğer hemolitik anemilerin alt grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Herediter Sferositoz ile takipli hastalarda endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımının değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde takip edilen toplam 30 herediter sferositoz hastası ve benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Tüm hastaların boy, kilo, VKİ değerleri kayıt altına alındı.

Herediter sferositoz tanılı takipli hastalardan ve kontrol grubundan rutin testlerde bakılan; hemogram, biyokimyasal ve hormonal testler (serum demir, ferritin, laktat dehidrogenaz, açlık glukoz, açlık insülin, c.peptid, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, TSH, sT4, D vitamini) çalışıldı. Hasta grubunda endikasyon olan vakalarda; prolaktin, östradiol, testosteron, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundan tetkikler sabah aç karnına alındı. Açlık insülin ve açlık glukoz değerleri

kullanılarak tüm vakaların HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) ve HOMA-β% (Homeostasis Model Assessment for β-cell function) değerleri hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubundaki hemogram parametrelerinde hemolitik anemi yönünden kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı. Hasta grubunda olanların Hb değeri, kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük iken; LDH, demir ve ferritin değeri ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda 7 (%23,3) kişide boy kısalığı, 16 hastada (%53,3) D vitamini eksikliği, 1 hastada (%3,3) bozulmuş glukoz toleransı, 1 kişide (%3,3) subklinik hipotroidi, 23 hastada (%76,6) dislipidemi, 2 hastada (%6,6) büyüme hormonu eksikliği saptandı.

Hasta grubunda insülin $4,0 \pm 2,7$ mIU/ml; kontrol grubunda insülin değeri $9,1 \pm 3,9$ mIU/ml bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Hasta grubunda olanların glukoz ($p = 0,036$), HOMA-IR ($p < 0,001$), HOMA-beta ($p < 0,001$) ve c.peptit ($p = 0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Hasta grubunda olanların kolesterol ($p < 0,001$), HDL ($p < 0,001$) ve LDL ($p < 0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur. Gruplar arasında trigliserit değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p = 0,231$)

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda; herediter sferositoz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük insülin salınımı ve hipolipidemi tespit edilmiştir. Herediter sferositoz hastalarında endokrinolojik değişiklikler, insülin sekresyonunda azalma ve hipolipidemi ile ilgili mevcut literatürde boşluklar mevcuttur. Bunların altında yatan nedenleri aydınlatan; sorumlu mekanizmaları ele alan araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın herediter sferositozlu çocukluk çağı hasta grubunda yapılan; insülin sekresyonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede bozulma olduğunu gösteren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : endokrin, hemolitik anemi, Herediter Sferositoz, insülin, lipitler

Sayfa Adedi : 73

Danışman : Prof. Dr. Fatih TEMİZ

**EVALUATION OF ENDOCRINE CHANGES AND INSULIN RELEASE IN
PATIENTS WITH HEREDITARY SPHEROCYTOSIS**

(Speciality Thesis in Medicine)

Zeynep AĞIRMAN, MD.

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

2024

ABSTRACT

Aim: Hereditary Spherocytosis (HS) is a condition where the cell membrane proteins of erythrocytes are hereditarily damaged, causing them to turn into spherocytes. This results in an increased tendency to hemolysis, leading to non-immune hemolytic anemia. As the disease progresses, patients may experience anemia, jaundice, and splenomegaly. While studies have been conducted on patients with thalassemia and sickle cell anemia, which demonstrated decreases in pancreatic beta cell function and insulin secretion, there is a lack of research on patients with Hereditary Spherocytosis.

In our study, we conducted biochemical evaluations to assess endocrinological changes and insulin secretion in patients with this condition.

Material and method: The study included 30 patients with hereditary spherocytosis and 30 healthy control groups who were of similar age and gender. They were being monitored by the Pediatric Hematology and Oncology Department of the KSU Faculty of Medicine. The study was designed prospectively, and the height, weight, and BMI values of all patients were recorded.

Routine tests, including hemogram, biochemical, and hormonal tests (serum iron, ferritin, lactate dehydrogenase, fasting glucose, fasting insulin, c-peptide, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, TSH, fT4, vitamin D), were conducted on both the follow-up patients with hereditary spherocytosis and the control group. In cases where there was an indication in the patient group, levels of prolactin, estradiol, testosterone,

IGF-1, and IGFBP-3 were studied. Tests were taken from both the patient and control groups in the morning on fasting.

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) and HOMA- β % (Homeostasis Model Assessment for β -cell function) values of all cases were also calculated using fasting insulin and fasting glucose values

Results: In terms of hemolytic anemia, there was a significant difference in hemogram parameters between the patient and control groups. The Hb value of the patient group was significantly lower than the control group. Additionally, LDH, iron, and ferritin values in the patient group were found to be significantly high.

Among the patient group, 7 patients (23.3%) had short stature, 16 patients (53.3%) had vitamin D deficiency, 1 patient (3.3%) had impaired glucose tolerance, 1 patient (3.3%) had subclinical hypothyroidism, 23 patients (76.6%) had dyslipidemia and 2 patients (6.6%) had growth hormone deficiency.

The insulin value in the patient group was 4.0 ± 2.7 mIU/ml and significantly lower than the control group with an insulin value of 9.1 ± 3.9 mIU/ml ($p < 0.001$). Moreover, glucose ($p = 0.036$), HOMA-IR ($p < 0.001$), HOMA-beta ($p < 0.001$), and c-peptide ($p = 0.001$) values of the patients in the patient group were significantly lower than those in the control group.

The cholesterol ($p < 0.001$), HDL ($p < 0.001$), and LDL ($p < 0.001$) values of the patients in the patient group were found to be significantly lower than the control group. However, there was no significant difference between the groups in terms of triglyceride value ($p = 0.231$).

Conclusion: As a result of our study, we found that patients with hereditary spherocytosis have significantly lower insulin secretion and hypolipidemia than the control group. However, there are gaps in the current literature regarding endocrinological changes, decreased insulin secretion, and hypolipidemia in these patients. Further research is needed to illuminate the underlying causes of these changes.

Our study focused on childhood patients with hereditary spherocytosis and is the first to show a statistically significant impairment in insulin secretion. We hope that this

study will contribute to the literature and help in understanding the responsible mechanisms.

Keywords : endocrinological, hemolytic anemia, Hereditary Spherocytosis, insulin, lipid

Page Counts : 73

Consultant lecturer : Prof. Dr. Fatih TEMİZ



KISALTMALAR DİZİNİ

AGLT	: Asidifiye gliserol lizis testi
CRP	: C Reaktif Protein
DI	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
EMA	: eosin-5'-maleimide bağlanma testi
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
G	: Gram
GH	: Growth Hormon
GNRH	: Gonadotropik salgılatıcı hormon
Hb	: Hemoglobin
HDL	: High density lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance
HOMA-β	: Homeostasis Model Assessment for β-cell function
HS	: Herediter Sferositoz
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Low density lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
MCHC	: Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu
mg	: Miligram
OFT	: Osmotik Frajilite Testi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RDW	: Retikülosit dağılım genişliği
SDS	: Standart sapma değeri
SDS-PAGE	: Sodyum dodecyl sülfat Piyacrilamide Elektroforez
sT4	: Serbest tiroksin
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anemi	2
2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Hemolitik anemiler.....	3
2.1.3. Hemolitik anemilerin sınıflandırılması	4
2.2. Herediter Sferositoz.....	4
2.2.1. Tanım.....	4
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Patofizyoloji	4
2.2.4. Klinik özellikler.....	6
2.2.5. Laboratuvar bulguları	7
2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı.....	8
2.2.7. Komplikasyonlar	11
2.2.8. Tedavi	11
2.2.8.1. Folik asit tedavisi.....	12
2.2.8.2. Eritrosit transfüzyonu	12
2.2.8.3. Splenektomi.....	12
2.3. Herediter Sferositoz Hastalarında Gelişen Endokrinolojik Değişiklikler	13
2.3.1. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte	13
2.3.2. Boy kısalığı ve büyüme geriliği	13
2.3.3. Hipotiroidizm	14
2.3.4. Vitamin D eksikliği	15
2.3.5. Glukoz ve lipit metabolizması.....	15
2.4. İnsülin	17
2.4.1. İnsülin yapısı ve sentezi	17

2.4.2. İnsülin Salınımı	17
2.4.3. İnsülin reseptörü	18
2.4.4. İnsülin etkisi	19
2.4.5. İnsülin direnci.....	19
2.4.6. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri ve beta hücre fonksiyonu	20
2.5. Hemolitik Anemilerde Endokrinolojik Değişiklikler ve İnsülin Salınımı	22
2.5.1. Orak hücreli anemide endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımı	22
2.5.2. Beta talasemide endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımı	23
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. Etik Kurul Onayı	25
3.2. Çalışmanın Tasarımı, Örneklerin Toplanması ve Analizi.....	25
3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Veriler	27
4.2. Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler	28
4.3. Korrelasyon Analizleri	32
4.4. ROC Analizi Verileri.....	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR	50
8.TABLolar DİZİNİ.....	60
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemolitik anemiler, kırmızı kan hücrelerinin yıkımı ile giden bir hastalık grubudur. İntrensek hemolitik anemi; hemoglobinopati (Orak hücre anemisi vb.), membranopati (Hereditör Sferositoz vb.) ve enzim bozukluğu (Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz vb.) sonucu gelişebilir. Ekstresek hemolitik anemi; mikroanjyopati ve otoimmünite gibi sebeplere bağlı gelişebilir (1). Hereditör sferositoz; eritrosit hücre zarı bozuklukları içinde kalıtsal hemolitik aneminin en sık görülen sebeplerindendir (2). Talasemi ve orak hücreli anemili hastalarda endokrinolojik değerlendirmeler (büyüme geriliği ve boy kısalığı, hipotiroidizm, vitamin d eksikliği, puberte bozuklukları gibi), glukoz, lipit metabolizması ve insülin salınımındaki değişiklikler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalarda pankreas beta hücresi fonksiyonunda ve insülin sekresyonunda azalma gösterilmiştir (3; 4) Aşırı demir yükünün inflamasyon ve artan oksidatif stres yoluyla pankreas beta hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yoldan toksik etkiler oluşturduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (5; 6). Orak hücreli anemili hastalarda insülin sekresyonunun azalmasının nedenlerinden biri olarak mikrovasküler oklüzyon sonucu endokrin pankreasta kronik iskemi oluşması gösterilmiştir (7). Hemolitik anemili hastalarda insülin sekresyonundaki kusurun glukoz intoleransının erken döneminde ortaya çıktığı hipotezi mevcuttur (3). Çocukluk çağı Hereditör Sferositoz hastalarında veri sayısı çok az veya hiç yoktur. Çalışmamızda Hereditör Sferositoz ile takipli hastalarda endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımının değerlendirilmesi için biyokimyasal çalışmalar yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

Anemi; eritrosit sayısındaki azalmadır. Normal Hb seviyesinden 2 standart sapma ve daha düşük olan Hb düzeylerine anemi denir (8). Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri yaşa ve cinsiyete göre değişir. Tablo 1'de yaşa ve cinsiyete göre hemogram parametreleri verilmiştir.

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre hematolojik parametrelerin ortalama ve alt sınırları (9).

Yaş (yıl)	HEMOGLOBİN (Hb) (g/dl)		HEMATOKRİT (Htc) (%)		ORTALAMA ERİTROSİT HACMİ (MCV) (fL)	
	Ortalama	Alt Limit	Ortalama	Alt Limit	Ortalama	Alt Limit
0.5-1.9	12.5	11.0	37	33	77	70
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73
5-7	13.0	11.5	39	35	81	75
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76
12-14 kız	13.5	12.0	41	36	85	78
12-14 erkek	14.0	12.5	43	37	84	77
15-17 kız	14.0	12.0	41	36	87	79
15-17 erkek	15.0	13.0	46	38	86	78
18-49 kız	14.0	12.0	42	37	90	80
18-49 erkek	16.0	14.0	47	40	90	80

Eritrositlerin ve hemoglobinin esas fonksiyonu, dokulara oksijeni taşımaktır. Anemi durumunda oksijen taşıma kapasitesi azalır. Bunun sonucunda dokulara ulaşan oksijen miktarı azalacağından hipoksi ve tüm sistemlerde etkiler ortaya çıkar. Bu durum kas, kardiyovasküler ve sinir sistemi başta olmak üzere diğer organları da etkiler. Klinik belirti ve bulgular aneminin akut veya kronik olmasına ya da altta yatan hastalıklarla ilişkilidir. Bu hastalardaki dolaşım ve solunum sistemleri, anemi nedenli hipoksiye uyum gösterirler (10).

2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması

Anemilerin farklı sınıflandırmaları vardır. Daha çok kullanılanlar fizyolojik ve morfolojik sınıflandırmadır. Tablo 2’de eritrosit hacimlerine göre sınıflandırma verilmiştir (11).

Tablo 2. Anemilerin MCV değerine (eritrosit hacmine) göre sınıflandırılması

Hipokrom mikrositik (MCV <70 fl)	Makrositik (MCV >85 fl)	Normositik (MCV 72-79 fl)
<ul style="list-style-type: none">- Demir eksikliği anemisi- Talasemiler- Sideroblastik anemi- Kronik hastalık anemisi (enfeksiyon, kanser, inflamasyon, böbrek hastalığı)- Kurşun toksisitesi- Atransferrinemi- Doğumsal demir metabolizması bozuklukları- Bakır eksikliği- Ağır malnutrisyon	<ul style="list-style-type: none">- Normal yenidoğan- Artmış eritropoez- Splenektomi sonrası- Karaciğer hastalığı- Tıkanma sarılığı- Aplastik anemi- Hipotiroidi- Megaloblastik anemiler (vitamin B12, folik asit eksikliği)- Down sendromu- Myelodisplastik sendromlar- Diamond-blackfan anemisi- Fankoni anemisi- Pearson sendromu- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri- İlaçlar(fenitoin)	<ul style="list-style-type: none">- Akut kan kaybı- Enfeksiyon- Böbrek yetmezliği- Bağı dokusu hastalıkları- Karaciğer hastalığı- Dissemine malignite- Erken demir eksikliği- Aplastik anemi- Kemik iliği infiltrasyonu- Diseritropoetik anemi- Hemoliz (membran defektleri, enzim defektleri)- Hipersplenizm- İlaçlar

2.1.2. Hemolitik anemiler

Eritrositlerin zamanından önce yıkımı sonucu oluşur. Eritrositlerin yıkımı, kemik iliğinin kırmızı kan hücresi yapım miktarını geçtiği zaman anemi oluşur. Eritrositlerin ömrü 110-120 gündür. Hemoliz sırasında eritrositlerin ömrü azalır, sayısı düşer. Eritropoetik aktivite artar ve kemik iliğinin uyarılması artan kırmızı kan hücresi yapımına sebep olarak retikülosit düzeyini artırır (12).

Hemolitik anemilerde sarılık, dalak büyümesi gibi bulgulara ek olarak eritrositlerin parçalanmasından oluşan yıkım ürünlerindeki artış sonucu ek laboratuvar

bulguları eşlik eder. Ekstravasküler hemolizde serum indirekt billuribin artışı, gaita ve idrarda ürobilinojen artışı saptanır. İnvasküler hemolizde ise hemoglobinüri ve hemosiderinüri olur.

2.1.3. Hemolitik anemilerin sınıflandırılması

Hemolitik anemilerin çeşitli şekillerde sınıflandırması mevcuttur. Yıkımın meydana geldiği yere göre 2 gruba ayrılır;

İnvasküler hemoliz: Eritrositler kan dolaşımında parçalanır ve oluşan ürünler direkt kan dolaşımına katılır.

Ekstravasküler hemoliz: Eritrositler karaciğer ve dalakta bulunan doku makrofaj sistemi tarafından yıkıma uğrar.

Eritrosit veya eritrositlerle ilişkili olmayan sebeplere göre hemolitik anemiler gruplara ayrılabilir (8).

2.2. Herediter Sferositoz

2.2.1. Tanım

Herediter sferositoz, eritrosit hücre zarı proteinlerindeki hasar nedeni ile oluşan sık görülen kalıtsal bir hemolitik anemidir (13). Herediter sferositoz hastalarının %75'inde otozomal dominant kalıtım görülürken, bazı vakalarda otozomal resesif kalıtım veya de novo mutasyon görülmektedir (14).

2.2.2. Epidemiyoloji

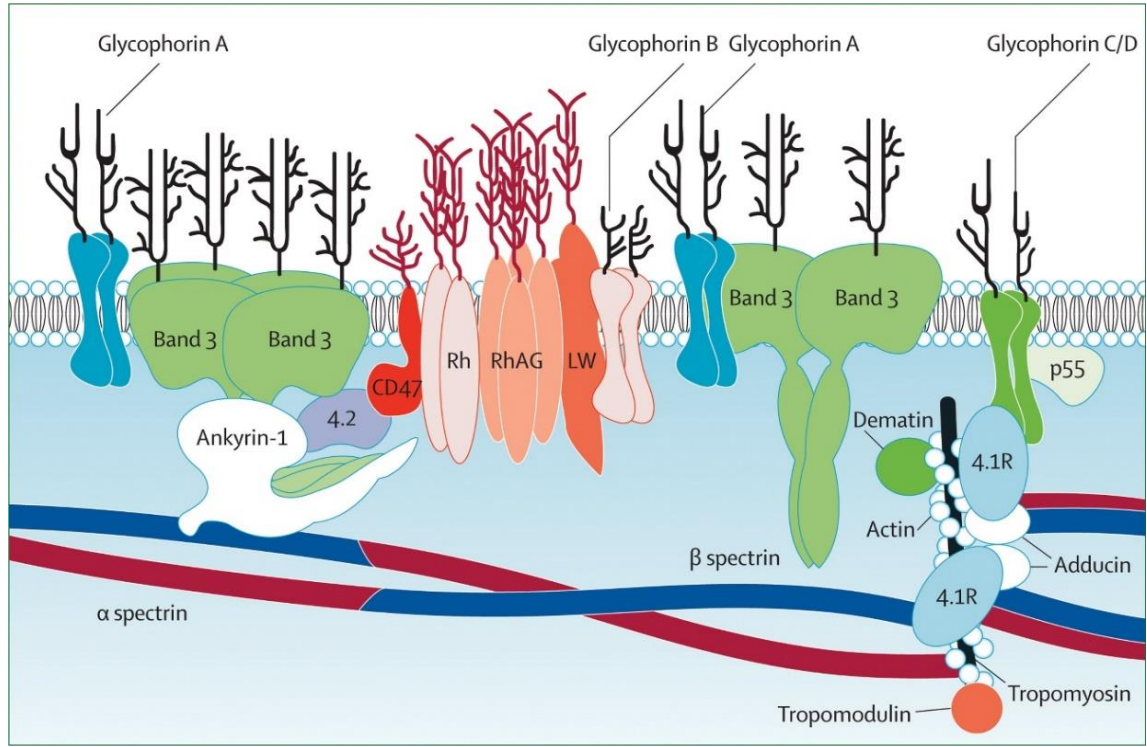
HS, görülme sıklığı 1:2000 ve 1:5000 arasında değişir; dünyada en fazla Avrupa ve Amerika'nın kuzeyindeki beyaz ırkta görülür (15). Tüm etnik gruplarda da görülebilir. Ancak Güneydoğu Asya, Afrika ve Amerika'da daha nadirdir (14).

2.2.3. Patofizyoloji

Eritrosit hücre zarı canlı ve akışkan bir yapıya sahiptir. Eritrositlerin normal yaşam süresini tamamlayabilmesi için zarın elastikiyet ve gücünün korunması gerekir (14).

Eritrosit hücre içi iskeletiyle lipid membranı bağlayan başlıca proteinler; spektrin, ankrin, protein 4.2, protein 4.1, band 3 proteini ve RhAG (Rh ilişkili glikoprotein)' dir. En fazla spektrin eksikliği görülmektedir. Primer mutasyon diğer proteinlerde olduğu durumlarda da spektrin bağlanmasının bozulması sonucu eksiklik oluşmaktadır. Kliniğin seyri spektrin eksikliğinin derecesiyle bağlantılıdır. Eritrositlerdeki protein eksikliği sodium dodecyl sulphate -Piyarcrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) ile belirlenebilir (16).

HS'da vertikal stabilite bozulmuştur. Bir protein eksikliği veya işlev bozukluğunda çift katlı membranla hücre iskeleti arasındaki bağlantı bozulur. Lipid bariyeri bozulur ve lipid vezikülleri salınır (14).



Şekil 1. Eritrosit membranının basitleştirilmiş kesiti.

LW=Landsteiner-Wiener glycoprotein, RhAG=Rh-associated glycoprotein, Rh=Rhesus polypeptide, 4.1 R=protein 4.1, 4.2=protein 4.2 (14).

Eritrositler dalak sinüzoidlerinin porlarından rahatça geçerken, spektrin, ankrin, protein 4.2, protein 4.1, band 3 proteini, ve RhAG gibi proteinlerdeki kusur sonucu sferositler oluşur. Sferositlerin normal eritrositlere göre elastikiyeti azdır. Bu nedenle dalak pulpasındaki porlardan geçemezler ve sıkışarak dalakta yıkıma uğrarlar (17).

Tablo 3. HS’de moleküler defektler (14).

	HS hastaları	Kalıtım	Protein eksikliği	Hastalık şiddeti
Ankirin-1	ABD ve Avrupa %40–65; Japonya %5–10	OD, OR, de novo	Spektrin ve ankirin %15-50	Hafif-Orta
Band 3	%20-35	OD	Band 3 %15-35	Hafif-Orta
α spektrin	<%5	OR	α spektrin %50-75	Ağır
β spektrin	%15-30	OD, de novo	β spektrin %15-40	Hafif-Orta
Protein 4.2	ABD ve Avrupa <%5; Japonya %45–50	OR	Protein 4.2 %95-100	Hafif-Orta

2.2.4. Klinik özellikler

Hereditör sferositozun klinik belirtileri değişkendir. En çok karşılaşılan klinik özellikler; anemi, sarılık ve splenomegalidir. Klinik bulgular aneminin şiddetine göre değişir (18).

Hereditör sferositoz hastalık sürecinin şiddetine göre dört gruba ayrılır.

Asemptomatik HS; heterozigot kalıtımlıların çoğu bu şekilde seyrederek. Anemi, splenomegali, hiperbilirubinemi ve periferik yaymada sferositler yoktur. Hafif retikülositoz, haptoglobulin düzeyinde azalma, hafif osmotik frajilitede artış mevcuttur (19).

Hafif HS; hastaların %20-30’ unu kapsar. Hastaların hemoglobin ve bilirubin değerleri normal olduğu için zor saptanır. Hastalarda anemi yoktur. Retikülositoz ve yaymada sferosit varlığı ile tanı desteklenir (16).

Orta HS; %60-75 hastayı kapsar. Hastalar anemi, retikülositoz, artmış bilirubin düzeyine sahiptir. Bu hastalarda nadiren transfüzyon ihtiyacı gelişir. Genellikle infant ve çocukluk döneminde tanı konulur (16).

Ağır HS; %5 hastayı kapsar. Şiddetli hemoliz, anemi, hiperbilirubinemi, sarılık, splenomegali ve düzenli eritrosit transfüzyonu ile karakterizedir (16).

Tablo 4. Herediter sferositozun klinik sınıflaması (16).

Sınıflandırma	Taşıyıcı	Hafif	Orta	Ağır
Hemogloblin (g/dl)	Normal	11–15	8–12	6–8
Retikülosit %	Normal (<3%)	3–6	>6	>10
Bilirubin (mg/dl)	<1	1–2	2-3	>3
Eritrosit başına spektrin molekül yüzdesi	100	80–100	50–80	40–60
Splenektomi	Gerekmez	Çocukluk ve adolesanda genellikle gerekmez	Puberte öncesi genellikle gerekir	Gerekli – mümkünse 6 yaşına kadar ertelenmeli

Yaşa göre semptom ve belirtileri;

Intrauterin; ağır herediter sferositoz hastalarında intrauterin dönemde ölüme kadar gidebilen hidrops fetalis görülebilir (19).

Yenidoğan dönemi; bu dönemde çoğunlukla sarılık eşlik eder ve fototerapi veya exchange transfüzyon ile tedavi gerektirebilir. Yenidoğan döneminde tanı koymak zordur. Birçok yenidoğanda belirgin anemi ve retikülosit artışı yoktur. Periferik yaymada sferosit artışı görülmez. Klinik ve morfolojik özellikleri tipik seyretmeyebilir ve osmotik fragilite testi güvenilir değildir (19).

Süt çocuğu ve yetişkin; bu hastalarda hemoliz ne kadar şiddetliyse o derecede anemi oluşur. Sarılık yenidoğan dönemine göre daha az şiddetlidir. Birçok çocuk ve yetişkinde hafif veya orta derecede splenomegali görülür. Dalak boyutu ile hastalığın şiddeti arasında bağlantı görülmemiştir. Kolelitiazis HS’da sık rastlanan komplikasyondur. Hastaların bir kısmına safra taşı nedeniyle doktora başvurduğunda herediter sferositoz tanısı konulur (19).

2.2.5. Laboratuvar bulguları

Herediter sferositoz hastalarının laboratuvar bulgularında hemoliz görülür. Hemogram, bilirubin, retikülosit ve periferik yayma bakılır. Hastalığın ağırlığına göre anemi düzeyi

değişebilir. Hemoglobin düzeyi 6-10 gr/dl arasında değişir. Bunun dışında hemoglobin düzeyi normal aralıkta olan hastalar da bulunur (9).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) genelde normaldir. Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) genellikle artar. Bu eritrositlerin membran kaybını ve dehidratasyonu gösterir. Kırmızı hücre dağılımı (RDW) artışı herediter sferositoz lehinedir (19). Periferik yaymada sferositler görülür. Tüm hastaların periferik yaymasında sferosit görülmesi ile herediter sferositozdan şüphelenilir (12). Retikülosit yüzdesi ve sayısı artar. Bu artış hemolize karşı kemik iliği aktivitesinin arttığına göstergesidir. Hemolize bağlı bilirubin düzeyi artar ve sarılık gelişir. Hemoliz kanıtlarından diğerleri serum haptoglobin azalması ve safra taşı tespit edilmesidir (12). İmmun olmayan bir hemoliz olduğu için hastaların direkt coombs testi negatiftir.

Diğer laboratuvar bulguları; idrar ve gaita ürobilinojende artış ve laktat dehidrogenaz (LDH) artışı olmasıdır (19).

Tablo 5. Herediter sferositozda klinik ve laboratuvar bulguları (14)

<ul style="list-style-type: none">❖ Anemi*❖ Splenomegali*❖ Sarılık* (Hemolize ya da safra yollarındaki tıkanıklığa bağlı)❖ Hemolitik, aplastik ve megaloblastik krizler❖ Safra taşı❖ Nadir bulgular: bacak ülserleri, gut, kronik dermatit, ekstremitelerde hemopoetik tümörler, hematolojik malignansiler❖ Nöromusküler bozukluklar❖ Kardiyovasküler hastalık❖ Miyopati❖ Spinocerebellar dejenerasyon❖ Retikülositoz*❖ Periferik yaymada sferositler❖ Artmış ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve RDW*❖ Hiperdens hücrelerin oranında artış olması*❖ Osmotik frajilite artışı*❖ Negatif direkt anti globülin testi*❖ Genetik geçiş (%75 dominant, yaklaşık %25 de novo veya resesif)❖ Splenektomiye iyi yanıt

* HS' ye özgü bulgular

2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı

Herediter sferositoz tanısı, tipik klinik bulgular, aile öyküsü, fizik muayene bulguları (splenomegali, sarılık), laboratuvar bulguları (anemi, OFT, retikülositoz) ve periferik yayma (sferositler, poikilositoz, akantositler, ovalostomatositler) ile konur. Hematoloji

standartları için İngiliz komitesi (British Committee for Standards in haematology) tipik klinik ve laboratuvar bulguları saptanan hastalara ileri tetkik yapılmasını gerekli bulmamaktadır. Klasik bulguların olması ve aile öyküsü olması ile hastalara ileri ek test yapılmadan herediter sferositoz tanısı konulabilir (16).

Yenidoğan dönemindeki hastalarda herediter sferositoz tanısını koymak daha zordur. Splenomegali çok sık değildir. Retikülosit sayısı artmıştır ama çok şiddetli değildir. Periferik yayma bulguları belirteç değildir, HS olmayanlarda da sferositoz tespit edilebilir. Yenidoğan döneminde OFT güvenilirliği azdır. Çünkü bu yaş grubunun eritrositleri erişkin dönemdeki eritrositlere göre osmotik olarak daha dayanıklıdır. Bu nedenle acil bir durum yoksa OFT için 6 aya kadar beklenmesi önerilir (14).

MCHC ve RDW herediter sferositozlu kişilerde yüksektir. Yenidoğanlarda MCHC değerinin 36 g/dl'den yüksek olması herediter sferositozu saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (20).

Herediter sferositoz tanısı düşünüldüğünde ihtiyaç olduğu takdirde ek testler yapılabilir.

Osmotik fragilite testi, sferositoz tanısında en sık kullanılan test olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Osmotik fragilite testi HS tanısında önemli yere sahiptir ama spesifik değildir. Sferosit artışı yapan bütün nedenler osmotik fragiliteyi artırır. Normal OFT herediter sferositoz tanısını dışlamaz. Az sayıda sferositi olan ve yeni transfüzyon almış kişilerde OFT güvenilir değildir (21). OFT normal olan kişilerde duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan testlere yönelmek gereklidir (19).

Ek testler arasında eosin-5-maleimide (EMA) bağlanma testinin yüksek sensitivite ve spesifitesi mevcuttur. Hızlı ve basit bir testtir. EMA, herediter sferositoz tanısında eritrosit hücre membranındaki band 3 miktarını ölçmek için akış sitometrik analizini kullanır. Bu test sadece band 3 azalmasını algılar. Bu yüzden diğer proteinlerin eksikliği sonucu oluşan HS olgularının tanısını koyamaz.

EMA bağlanma testine göre osmotik fragilite (OF) ve asidifiye gliserol lizis testi (AGLT) daha düşük duyarlılığa sahiptir. Ancak bu testlerin birlikte kullanılması sonucu duyarlılık ve özgüllük %100' e ulaşabilir.

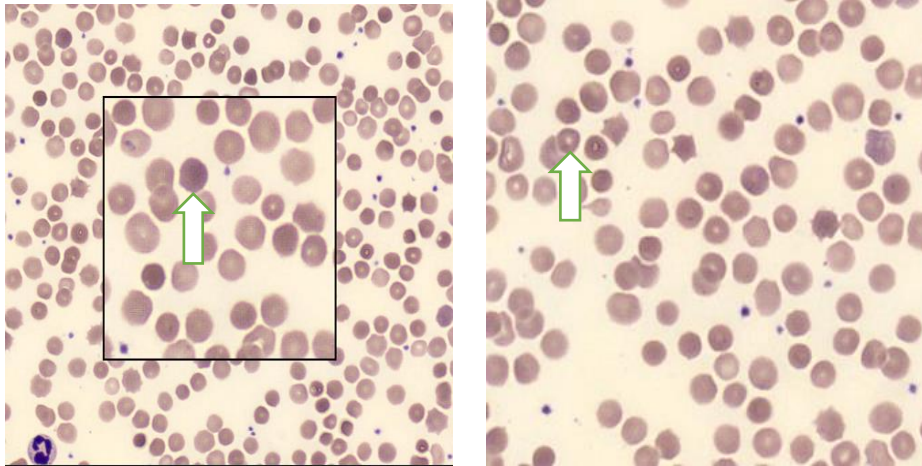
Diğer bir ek test üçüncü basamak olarak yapılabilen sodium dodecyl sulphate-Piyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)' dir. Güvenilir bir testtir. Fakat yine de

hastaların %70-80'inde kesin sonuç verebilmektedir. Güvenilirliğini etkileyen değişken faktörler vardır (15).

Tablo 6. Herediter sferositozda tanısal testler

Testler	Bulgular
Tam kan sayımı	Hb ve MCV'de azalma, MCHC ve RDW'de artma
Periferik yayma	Anormal morfoloji, sferosit artışı
Retikülosit	Artmış
Direkt antiglobulin testi	Negatif
Biyokimyasal testler	İndirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği
Ozmotik frajilite (inkübasyonlu ozmotik frajilite)	Artmış
Kriyohemoliz	Artmış
Gliserol lizis testi	Artmış
AGLT	Artmış
EMA bağlanma testi	

Ayırıcı tanıda pek çok hastalık vardır. Yenidoğanda ABO uygunsuzluğu ve edinilmiş hemolitik anemi akla gelmelidir. Periferik yaymada sferosit görüldüğünde; immün hemolitik anemiler, ağır yanık ve termal hasar, hemolitik transfüzyon reaksiyonu, klostridal sepsis, herediter piropoikiloz, şiddetli hipofosfatemi, yılan ve örümcek zehirlenmeleri, hipersplenizm düşünölmelidir (14).



Şekil 2. Periferik yaymada sferositler (KSÜ Tıp Faköltesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı arşivinden)

Tablo 7. Periferik yaymada sferosit görülen hastalıklar (14).

Hereditör sferositoz
İmmün hemolitik anemi
Akut oksidan hasar
Mikroanjyopatik ve makroanjyopatik hemolitik anemiler
Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
Karaciğer hastalığı
Termal yaralanmalar
Hereditör piropoikilositoz
Klostridial sepsis
Çinko toksisitesi
Bazı yılan ve örümcek zehirlenmelerinde
Ağır hipofosfatemi
ABO uyumsuzluğu (yenidoğanlarda)
Hipersplenizm

2.2.7. Komplikasyonlar

Hereditör sferositozda en fazla görülen komplikasyonlar (14):

- Safra taşı (Kronik hemolize bağlı)
- Aplastik kriz (Parvovirüs B19 gibi viral enfeksiyon sonucu)
- Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler
- Bacak ülserleri
- Ekstramedüller hematopoez
- Transfüzyona bağlı demir birikimi

2.2.8. Tedavi

HS tanısı alan asemptomatik hastalarda yılda bir kontrol gereklidir. Büyüme ve gelişme değerlendirilmelidir. Araya enfeksiyon girmesi durumunda aniden oluşabilecek anemi hakkında aileye bilgi verilmelidir. Ağır hereditör sferositoz hastaları daha kısa aralıklarla kontrollere çağırılmalıdır. Düzenli transfüzyon yapılan hastalar aşırı demir yüklenmesi yönünden izlem altında tutulmalıdır (16).

2.2.8.1. Folik asit tedavisi

Folik asit tedavisi orta ve ağır hastalarda verilir. Günlük doz 5 yaşına kadar 2-5 mg, 5 yaşından büyüklerde ise 5 mg'dır (16). Hematopoezin artması ile folik asit ihtiyacı belirgin artar. Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik kriz gelişen vakalar bildirilmiştir.

2.2.8.2. Eritrosit transfüzyonu

Hereditör sferositoz hastalarında transfüzyon ihtiyacı; hemoliz miktarı ve anemi şiddetine göre değerlendirilir. Ağır anemi, aplastik kriz, hipersplenizm, yetersiz büyüme-gelişme, anemi bağlantılı efor kapasitesinde kısıtlanma durumlarında transfüzyon düşünülür.

2.2.8.3. Splenektomi

HS hastalarında splenektomi endikasyonu koyarken vakalar dikkatli seçilmelidir çünkü splenektomi anemide belirgin iyileşme sağlarken diğer önemli komplikasyonlara neden olmaktadır (16). Splenektomi sonrası hemoliz belirgin azalır, bundan dolayı anemi, kolelitiazis gibi komplikasyonlar da azalır. Ancak kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda artış görülmektedir. Aileye hastanın hayatı boyunca ağır enfeksiyon geçirme riskinin arttığı bilgisi verilmelidir. Splenektomi düşünülen ağır vakalarda splenektomi 6 yaş sonrasına ertelenmelidir.

Splenektomi; ağır HS, kemik değişiklikleri, büyüme gelişme geriliği, bacak ülserleri ve ekstremitelerde hematomlar olan hastalarda önerilmektedir. Orta veya asemptomatik olgularda tartışmalıdır.

Splenektomi sonucu nadir vakalarda hastalık tedavi edilemez. Bu hastalarda aksesuar dalak, piruvat kinaz eksikliği akla gelmelidir (14).

Splenektomi öncesi pnömokok, meningokok, Hemofilus influenza B aşılı yapılmalıdır. Ameliyat sürecinde antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Erken dönem komplikasyonları enfeksiyonlar, kanama, tromboz ve pankreatittir. İlerleyen dönemde kapsüllü bakteri enfeksiyonları sorun oluşturmaktadır.

Çocuklarda safra taşı yoksa, splenektomi esnasında kolesistektomi endikasyonu yoktur.

2.3. Herediter Sferositoz Hastalarında Gelişen Endokrinolojik Değişiklikler

2.3.1. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte

Puberte, ikincil cinsiyet karakterlerinin geliştiği, üreme yeteneğinin ve cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemine denir. Pubertede gonad ve genital yapılar yani birincil cinsiyet özellikleri ile telarş, pubarş, ses değişikliği yani ikincil cinsiyet özellikleri gelişir. Puberte başlama yaşı, erkeklerde 9 yaş kızlarda ise 8 yaştır.

Gecikmiş puberte; kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşını doldurmasına rağmen, sekonder cinsiyet özelliklerinin (kızlarda telarşın, erkeklerde testis volümünün $\geq 4\text{mL}$) gelişmemiş olmasına denir (22). Kız çocuklarında 16 yaşını doldurduğu veya telarşın üzerinden 5 yıl geçtiği halde adet görmemiş olmasına; gecikmiş puberte ve primer amenore denir (23). Kız çocuklarında östradiol, FSH, LH ve erkek çocuklarında yine testosteron, FSH, LH düzeylerine bakılarak pubertede olup olmadığı görülebilir. Eğer puberte için kesin kanıt isteniyorsa GNRH (gonadotropik salgılatıcı hormon) ile uyarı testi yapılabilir (24). Hipogonadizm; testis ve overlerin yetmezliğini belirtir. Hipogonadizm; hipogonadotropik ve hipergonadotropik diye sınıflandırılır. Hipogonadotropik hipogonadizmde serum FSH, LH, östradiol ve testosteron düşüktür. Hipergonadotropik hipogonadizmde ise FSH ve LH düzeyleri artmışken östradiol ve testosteron düzeyleri düşük saptanır.

2.3.2. Boy kısalığı ve büyüme geriliği

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3 persentil altında veya iki standart sapma (-2 SDS) altında olmasıdır (25).

Büyüme geriliği ise boy kısalığı ile beraber büyüme hızının da normal değerlerden düşük olmasına denir (26). Yaşlara göre yıllık uzama miktarları tablo 8' de gösterilmiştir. Büyüme; genetik, beslenme, hormonal değişiklikler ve kronik hastalıklar gibi faktörlerden etkilenir.

Tablo 8. Yaşlara göre yıllık ortalama uzama miktarları

0-6 ay	6-12 ay	1-2 yaş	2-3 yaş	3-4 yaş	4 yaş- Puberte	Puberte*
15-16 cm	7-8 cm	10-12 cm	7-8 cm	6-7 cm	5,5-7 cm	Erkek:20-30 cm Kız:15-25 cm

*Süreç boyunca toplam boy artışı

Kronik hemolitik anemili hastalardaki büyüme geriliği nedenleri arasında; artan eritropoez ve kalori ihtiyacının karşılanamaması, kronik anemi, demir yükü ilişkili hipotalamo-hipofizer aksın bozulması ve büyüme hormonu salgılanmasında azalma, hipotiroidi ve psikososyal faktörler sayılabilir. Bu hastaların kilo, boy, vücut kitle indeksi, yıllık büyüme hızlarının sonuçları 6 ayda bir kaydedilmelidir. Boy persentili 3 persentil altında olanlar ve kemik yaşı 10 persentil altında olup düşük büyüme hızına sahip olanlara ek tetkikler yapılmalıdır.

Büyüme hormonu, kas-iskelet sistemi üzerindeki anabolik etkilerini; IGF-1 üzerinden göstermektedir. IGF-1 somatik büyümenin önemli bileşenidir. IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) ise plazmadaki baskın IGF bağlayıcı proteindir. Dolaşımdaki IGF-1' in yaklaşık %75' ini bağlar. IGFBP-3 konsantrasyonu büyüme hormonu uyarısı ile artar. Büyüme hormonu (GH) eksikliği düşünülen durumlarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakılabilir. Yetersiz beslenme ve kronik hastalıklarda serum IGF-1 değerleri düşük olabilir. Büyüme hormonu sabit salınmaz ve düzeyi günün farklı saatlerinde değişkenlik gösterir. Bu yüzden bazal büyüme hormonu düzeyi bize bilgi vermez. GH eksikliği tanısını koyabilmek için büyüme hormonu uyarı testi yapılması gereklidir.

2.3.3. Hipotiroidizm

Tiroid hormon üretimindeki yetersizlikle oluşur. Tiroid bezinin kendinden kaynaklı bir nedene bağlı (primer hipotiroidi) ya da tiroid stimüle edici hormonun (TSH) azalması ile sonuçlanan hipotalamo-hipofizer kaynaklı bir defekt sonucu (sekonder-terciyer hipotiroidi) olabilir. Tiroid bozukluklarının tanısı için öncelikli serum TSH ve sT4 ölçümlerinden yararlanır.

Subklinik hipotiroidizm; normal aralığın üstünde TSH (TSH 5-8 mIU/L) ve normal referans aralığında sT4 olması durumudur (27).

Tiroid bezinin fonksiyonunun bozulmasında esas olarak demirin toksik etkisinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (28). Demir toksisitesine bağlı reaktif oksijen türevleri meydana gelir. Lipid peroksidasyonu gelişir. Sonuçta hücresel disfonksiyon, sitotoksikite ve hücre ölümü olur (28).

Primer hipotiroidizm olan hastalarda gecikmiş puberte, boy kısalığı, yorgunluk, kilo alımı, kabızlık gibi bulgular görülebilir. Sekonder- tersiyer hipotiroidizm olan olgularda klinik belirtiler daha hafiftir. Subklinik hipotiroidide ise klinik asemptomatik olabilir (27).

2.3.4. Vitamin D eksikliği

Vitamin D eksikliği çocuklarda nutrisyonel riketse sebep olur. Beslenmedeki kalsiyumun azlığı rikets gelişiminde etkindir. D vitamini metabolizmasında deri, barsak, karaciğer ve böbrek gibi farklı organlar etkilidir. Bu organların hasarında vitamin D' nin alımı, üretilmesi ve etkinliğinde sorun oluşur. Vitamin D seviyesi 25-hidroksivitamin D düzeyi ölçülerek değerlendirilir. 25-hidroksivitamin D düzeyi diyetle alınan ve güneş ışığı maruziyeti ile deride sentezlenen D vitamini düzeyini en doğru belirten parametredir (29).

- Vitamin D eksikliği; Serum 25-hidroksivitamin D < 20 ng/ml
- Vitamin D yetersizliği; Serum 25-hidroksivitamin D: 20-30 ng/ml
- Vitamin D normal; Serum 25-hidroksivitamin D > 30 ng/ml (30; 31)

2.3.5. Glukoz ve lipit metabolizması

Demir hasarına karşı oluşan kişisel yatkınlıklar, anemi, kollajen birikimi ve pankreas mikrodolaşımının etkilenmesi glukoz metabolizmasının etkilenmesinde risk taşır (32). Kronik hemolitik anemili hastalarda diyabetes mellitus etiyolojisi çeşitlidir. Genetik faktörler, pankreatik demir birikimi, insülin eksikliği, insülin direnci ve viral hepatite sekonder karaciğer disfonksiyonu nedenler arasında sayılabilir (33).

Diyabetes mellitus (DM) için belirlenmiş tanı kriterleri şunlardır:

- 8 saat açlıkta bakılan plazma glukoz değeri >126 mg/dl olması veya

- Hiperglisemi ve hiperglisemik kriz semptomu olan hastalarda herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun >200 mg /dl olması veya
- HbA1C değerinin>%6,5 olması veya
- 75 gram glukoz ile OGTT sonucu 2. saat plazma glukozunun> 200 mg/dl saptanması diyabetes mellitus tanısı koydurur (34).

Açlık plazma glukoz değerinin 100-125 mg/dl arasında olması, HbA1C değerinin %5,7-6,4 arasında olması, OGTT’ de 2. saat glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması artmış DM riskini göstermektedir (35).

Hereditör sferositoz hastalarında lipit metabolizması ile ilgili çalışmalar mevcuttur (36) (37). Literatürdeki çalışmalarda daha çok splenektomi öncesi ve sonrası kolesterol değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre splenektomi yapılmamış ve kronik hemolizi olan hastalarda toplam kolesterol ve LDL-C düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu kolesterol değerleri splenektomi geçirmiş hastalarda daha yüksek olsa da normal popülasyonun değerlerinin altında olduğu bulunmuştur (36).

Bazı çalışmalarda kronik hemolitik aneminin çeşitli formlarında düşük kolesterol düzeylerine dikkat çekilmiştir. Devam eden hemolizin hücre yenilenmesi nedeniyle kırmızı kan hücresi zarlarına entegrasyonu yoluyla kolesterol tüketimine yol açtığı ileri sürülmüştür (38)

National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından belirlenen sınırlar (39);

Tablo 9. National Cholesterol Education Program’ a göre dislipidemi sınırları 1 (39; 40).

Kategori	Normal	Sınırdaki	Yüksek
Total Kolesterol	<170	170-199	>199
LDL Kolesterol	<110	110-129	>129
Trigliserid 0-9 yaş	<75	75-99	>99
Trigliserid 10-19 yaş	<90	90-129	>129

Tablo 10. National Cholesterol Education Program’ a göre dislipidemi sınırları 2 (39; 40).

Kategori	Normal	Sınırdaki	Düşük
HDL Kolesterol	>45	40-45	<40

2.4. İnsülin

2.4.1. İnsülin yapısı ve sentezi

İnsülin yaklaşık 5700 dalton büyüklüğünde pankreasın langerhans β hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. İnsülin molekülü disülfit bağı ile birbirine bağlanan A ve B zincirinden oluşur. 117. kromozomdan kodlanan insülin sentezinde ilk basamak preproinsülin oluşumudur. Preproinsülin, endoplazmik retikulumda sinyal peptitleri ile proinsüline yıkılır. Proinsülinin; golgi cisimciğinde insülin ve c-peptit' e dönüşümü başlar ve granüller içerisinde tamamlanır. Az miktardaki proinsülin (%3-5) parçalanmadan dolaşıma karışır. Proinsülin karaciğer tarafından uzaklaştırılmaz. Yarı ömrü insüline göre 3-4 kat daha fazladır. Proinsülin aktivitesi; insülin aktivitesinin %7-8' ine sahiptir. Temel olarak proinsülin böbrekte yıkılır. Pankreas beta hücrelerinden insülin ile eşit miktarlarda salınan ve aktivitesi olmayan c-peptit, böbrekler yolu ile atılır. C-peptit yarılanma ömrü insülininden 3-4 kat fazladır (41). İnsülinin farmakolojik yarı ömrü 5-8 dakikadır. Karaciğer, böbreklerde ve diğer bazı dokularda insülinaz ile parçalanır (42).

2.4.2. İnsülin Salınımı

İnsülin, plazma glukoz, amino asit ve serbest yağ asidi düzeyine yanıt olarak pankreas β hücresi tarafından salgılanır. Metabolik faktörler, nörotransmitter ve hormon gibi sinyaller insülin sekresyonunu düzenler (43). Glukoz, insülin sentez ve sekresyonunda ana moleküldür (42). Amino asitler, serbest yağ asitleri, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), asetilkolin, glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi diğer faktörler de insülin salınımını etkilerler (44). Vagus uyarımı gibi sinirsel uyarılar da insülin sekresyonunu uyarabilir. Stres ve egzersiz durumunda katekolaminler; insülin sekresyonunu engellerler. İnsülin sekresyonu artırıp azaltan faktörler alttaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 11. İnsülin sekresyonunu etkileyen faktörler

İnsülin Salınımını Arttıranlar	
Besinler	Glukoz, Amino Asitler
Hormon	Glukagon, GLP-1, Sekretin, Kolesistokinin, Gastrin, Vip, GastrinSalgılayan Peptid, Büyüme Hormonu
Sinirsel	B-Adrenerjik Uyarı, Vagal Uyarı (Parasempatik)
İnsülin Salınımını Azaltanlar	
Hormon	Adrenokortikosteroidler, Somatostatin, Adrenalin, Noradrenalin, Galanin, Nöropeptit Y, Kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), Prostaglandin E
Sinirsel	α -adrenerjik uyarı

Glukoz insülin sekresyonunu 2 fazlı şekilde uyarır. Erken fazda; insülin sekresyonu artan sitozolik kalsiyum tarafından hızla uyarılır ve kolay salınabilen insülin granüllerinin ekzositozuyla kısa süreli bir insülin sekresyonuna neden olur. Geç faz insülin sekresyonu yavaşır; sitozolik kalsiyum, ATP ve siklik adenozin monofosfat üretimi ile aktive olur ve daha sonra salınmak üzere yeni insülin granüllerinin oluşmasına bağlıdır. Amino asitler, serbest yağ asitleri, inkretin hormonları, büyüme faktörleri ve nörotransmitter gibi besin dışı salgılayıcılar tarafından düzenlenir (42).

Erken faz insülin salınımı; karaciğer glukoz üretiminin engellenmesi, lipolizin inhibisyonu ve insülinin endotelyal bariyeri geçmesi için hedef hücrelerin hazırlanması gibi etkileri açlıktan beslenmeye geçişte önemlidir. Geç faz insülin salınımı, erken faza göre hepatik glukoz üretimini daha az azaltır. Periferik dokularda glukoz kullanımını artırır. Bu nedenle geç faz insülin sekresyonu glukoz homeostazisinin sürdürülmesinde önemlidir (42).

2.4.3. İnsülin reseptörü

İnsülin etkisini, insülininin hedef dokudaki hücre membran yüzey reseptörüne bağlanmasıyla yapar. Özellikle karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde reseptöre bağlanması sonucu insüline yanıt meydana gelir. İnsülin reseptörleri insülini yüksek spesifiteyle ve hızlı bir şekilde bağlarlar. İnsülin reseptörü iki protein alt ünitesi içeren membran glikoproteinidir. 'Büyüme Faktörü Reseptör Ailesi' ndendir. İnsülin reseptörlerinden alfa subuniti daha büyüktür ve hücrenin dışında bulunur. Beta ve alfa subunit disülfid

bağı ile bağlıdır. Beta subunit hücre zarını geçer. Sitoplazmaya ulaşan bu subunit tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (45).

2.4.4. İnsülin etkisi

İnsülinin öncelikli görevleri; glukoz ve amino asitlerin taşınması, karaciğer ve iskelet kası içerisinde glikojen oluşumu, glukozun trigliseritlere çevrilmesi, nükleik asit ve protein sentezidir. İnsülinin metabolizmadaki en belirgin görevi; vücut ağırlığının üçte ikisini oluşturan, fibroblast, kalp kası, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri içerisine GLUT4 (Glucose transporter type 4) aracılığı ile glukoz transferini sağlamak ve bu işin hızını artırmaktır (46; 47).

Karbonhidrat metabolizması; glikojen sentezini artırıp, yıkımını azaltır. Glikoneogenezi inhibe eder. Hücre içi enerji artışının sinyalini verir. Glikolizi uyararak pirüvat oluşumunu sağlar. Pirüvat dehidrogenazı aktive ederek; pirüvatı asetil-coA' ya dönüşümünü yapar. Sonuçta bu asetil-coA, krebs döngüsüne katılarak yağ asidi sentezi için kullanılır (48).

Lipid metabolizması; karaciğer ve yağ dokusunda, yağ asidi sentezlenmesini, trigliserit oluşumunu ve depo edilmesini sağlar. Trigliseritlerin parçalanmasını önler. Kolesterol sentezini artırır, kolesterol esterlerinin parçalanmasını engeller (49).

Protein metabolizması; dokularda protein sentezini artırır (50).

2.4.5. İnsülin direnci

İnsülin direnci; insülin sekresyonuna karşı oluşan yetersiz cevap olarak tanımlanabilir. Bunun sonucunda glukoz kullanımı azalır. Kan glukoz düzeyini normal seviyede tutmak için pankreasın β hücreleri salgılarını artırır ve normalden daha yüksek insülin düzeyi oluşur (51). Pankreas β hücrelerinde ilk zamanlarda bozukluk yoktur, kan glukoz seviyeleri normaldir. Zamanla beta hücreleri fonksiyonunda azalma olur, insülin salgısı azalır.

İnsülin direncinde genetik ve kazanılmış nedenler rol alır. Genetik nedenler önemli bir yer tutar ve farklı gen defektleri bulunmaktadır (52). Down sendromu, Turner sendromu, Laurence-Moon-Biedel Sendromu gibi genetik hastalıklar insülin direnci ile bağlantılı hastalıklardan birkaçıdır (53).

İnsülin direnci; kaynaklandığı yere göre pre-reseptör, reseptör ve postreseptör olarak sınıflandırılır. Pre-resöptör düzeyindeki defektler, pankreas beta hücre anormal salgısından, dolaşan insulin antagonistlerinden ya da iskelet kası kan akımı ve kapiller endotel hücre bozukluklarından kaynaklanır. Reseptör düzeyindeki bozukluklardan; reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları neden olur. İnsülin direncinin oluşmasında en önemli etkiyi post-reseptör düzeydeki defektler oluşturur. Post-reseptör insülin direncinin sebepleri; insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinin azalması, reseptör sinyal ileti sisteminde bozulmalar, glukoz taşınmasındaki defektler, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde ve glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler gösterilebilir.

2.4.6. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri ve beta hücre fonksiyonu

İnsülin direncinin değerlendirilmesi için farklı yöntemler bulunmuştur. Geçerli ve en güvenilir yöntem hiperinsulinemik öglisemik klemp testi (HECT) olarak kabul edilir. Fakat yüksek maliyetli olması, invaziv olması ve uzun sürmesi sebebiyle uygulamada zorluk oluşturur (54). Bundan dolayı daha çok bazal insülin düzeyi, insülin duyarlılığı, HOMA-IR, oral glukoz tolerans testlerinden yararlanılır. Pratikte daha çok HOMA-IR değeri kullanılmaktadır.

Homeostasis model assessment (HOMA); glukoz ve insülin arasındaki korelasyona yönelik bir model olarak 1985' te tanımlanmıştır (55). Hem insülin direncini hem de pankreas beta hücre aktivitesini gösterebilir. Açlık plazma glukozu ve açlık insülin değeri kullanılarak insülin direnci hesaplanabilir. Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile güçlü şekilde koreledir.

Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR); açlık kan glukozu (mg/dl) x açlık insülin değeri (mIU/ml)/ 405 formülü ile hesaplanmaktadır. HOMA-IR pubertal durumdan etkilenir. Yapılan çalışmalarda yaşlara göre insülin direnci eşik değerleri farklılık göstermiştir (56)

Tablo 12. HOMA-IR' ye göre insülin direnci varlığı (56)

	Kız	Erkek
Prepubertal	2,2	2,6
Pubertal	3,8	5,2
12-19 yaş	>4,5	>4,5

Bazal insülin düzeyi; en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan insülin seviyesine denir. Tablo 13' de insülin direnci için eşik değerler gösterilmiştir (57).

Tablo 13. İnsülin direncinde bazal insülin değerleri

	Prepubertal	Tanner II- IV	Tanner V
İnsülin	>15 mIU/ml	>30 mIU/ml	>20 mIU/ml

İnsülin duyarlılığı; İnsülin duyarlılığı, açlık kan glukozunun (mg/dl) açlık insülin değerine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanır. Bu oranın 6' nın üstünde olması insülin direncini gösterir.

Oral glukoz tolerans testi; Glukoz toleransını ölçen bir test olup aynı zamanda beta hücre işlevini ve insülin duyarlılığını/ direncini değerlendirmek için kullanılır. Normal açlık glukozu 100 mg/dl' nin altındadır. 100-125 mg/dl arasında saptanan değerler bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirilir. Bu bireylere OGTT yapılmalıdır (58).

Homeostasis Model Assessment for β -cell function (HOMA- β); Pankreas beta hücresi fonksiyonu, formüle göre HOMA- β kullanılarak hesaplanmaktadır. Açlık insülin ve açlık glukoz seviyelerini kullanan beta hücre fonksiyonunun basit bir değerlendirmesidir. HOMA- β basit ve kolay bir teknik olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda sık kullanılır (42; 59).

HOMA- β ; [açlık insülini (mIU/ml)x 360 / açlık glukoz (mg/dl) -63]% formülü ile hesaplanır (60).

Normal bir beta hücresi %100 olarak değerlendirilir. HOMA- β fonksiyon bozukluğunun derecesinin değerlendirilmesi için net bir kesme noktası yoktur (60).

2.5. Hemolitik Anemilerde Endokrinolojik Değişiklikler ve İnsülin Salınımı

2.5.1. Orak hücreli anemide endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımı

Orak hücre anemisi; anormal hemoglobin üretimi sonucu eritrositlerin oraklaşmasıyla karakterize kalıtsal bir hemolitik anemidir (61). Orak hücreli anemi aralıklı küçük damar tıkanıklıklarına sebep olabilir. Bunun sonucu olarak akut veya kronik doku iskemisi ve birçok organın çalışmasında bozukluk oluşturabilir (62; 63).

OHA'lı çocuk hastalarda endokrin komplikasyonları ve metabolik değişiklikler görülür. Kronik transfüzyonlara bağlı aşırı demir yükü, iskemik hasar ve vazo-tıkaçıcı krizlere bağlı inflamatuvar durumdan kaynaklanabilir (61).

OHA'lı hastalarda özellikle büyüme geriliği ve boy kısalığı, gecikmiş puberte, vitamin D eksikliği sık görülür. Ancak çocukluk döneminde hipogonadizm, hipotiroidi, kemik ve glukoz metabolizması gibi endokrin ve metabolik bozukluklara ilişkin veri sayısı azdır (62; 63). Bu komplikasyonların patofizyolojisi henüz tam anlaşılammıştır. Endokrin bozuklukların, sık transfüzyondan kaynaklanan aşırı demir yükünden ziyade, vazo-oklüziv ve iskemik olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (62). Literatüre göre OHA'lı pediatrik popülasyonda endokrin ve metabolik bozuklukların prevalansı, gelişmişlik düzeyine, sosyoekonomik duruma ve uygun tedaviye erişime bağlı olarak değişmektedir (64; 63).

OHA'lı hastalarda glukozu insülin yanıtının azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur (65). Aşırı demir yükünün inflamasyon ve artan oksidatif stres yoluyla pankreas β hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yoldan toksik etkiler oluşturduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (5). Orak hücreli anemili hastalarda insülin sekresyonunun azalmasının bir başka açıklaması olarak, mikrovasküler oklüzyonlara bağlı olarak endokrin pankreasta kronik iskemi oluşmasıdır (7). OHA'lı hastalarda insülin salınımının ve pankreas beta hücre fonksiyonunun azalmasından sorumlu bir diğer mekanizma olarak artmış inflamasyon suçlanmıştır. İnflamasyonun, β hücrelerine karşı immun saldırının erken indüksiyonu ve amplifikasyonunda rol oynadığı ve bu hücrelerin fonksiyonlarının baskılanmasına ve apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (66; 67).

2.5.2. Beta talasemide endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımı

Beta talasemi hastalarında aşırı demir birikimi, hemolitik anemi, kronik karaciğer ve kalp hastalıklarına bağlı endokrinolojik komplikasyonlar gelişmektedir. Hastalığın tedavisi ile ilgili gelişmeler, yaşam süresini uzatmıştır ve bu da endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemini artırmıştır (68).

Beta talasemi hastalarında sıklıkla görülen endokrinolojik komplikasyonlar; boy kısalığı ve büyüme geriliği, hipotiroidizm, gecikmiş puberte, hipogonadizm, diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı, osteoporoz olarak karşımıza çıkar. Boy kısalığına sebep olan nedenlerden artan demir yükü dışında, kötü beslenme, kronik hipoksiye yer açan yetersiz kan transfüzyonu, anormal karaciğer fonksiyonları, IGF-1 aktivitesinin azalması, büyüme hormonu sekresyonunun bozulması gibi birçok neden gösterilmiştir (69). Beta talasemideki endokrinolojik komplikasyonların etkin şelasyon tedavisi ve düzenli takip ile önlenmesi mümkün gibi görünse de bu hastalarda şelasyon tedavisine rağmen endokrinolojik bozukluklar görülmektedir. Endokrin komplikasyonların sıklığı ve yüzdesi; şelasyon tedavisine başlama yaşı ve şelasyon türü ile tedaviye uyum gibi faktörlerle ilişkili olması nedeniyle farklılık göstermektedir (70). Yaklaşık % 20 hastada birden fazla endokrinolojik komplikasyon tespit edilmiştir (71).

Talasemi majör hastalarında diyabetes mellitus, transfüzyona bağlı demir yükünün sonucu olarak görülür. Hem demirin pankreas beta hücrelerine doğrudan toksik hasarının hem de insülin direncinin diyabet gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte glukoz intoleransının ana nedeninin insülin direnci mi; yoksa erken pankreas hasarı ve azalmış insülin salgılama kapasitesi mi olduğu belirsizliğini korumaktadır (4).

Pankreatik aşırı demir yükü genellikle talasemi majör hastalarında görülür ve yapılan çalışmalarda, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tahmin edilen artmış pankreatik demir depoları, artan insülin direnci ve β -hücre hasarı ile anlamlı şekilde koreledir (72). Hemolitik anemili hastalarda, insülin sekresyonundaki kusurun glukoz intoleransının ilerleme sürecinde daha erken ortaya çıktığı hipotezi mevcuttur. Normoglisemik talasemi hastalarında açlık durumunda insülin salgısının azaldığını, ancak insülin duyarlılığının değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (73).

Normal glukoz toleransı olan talasemi hastalarında orantısız hiperproinsülinemi rapor edilmiştir; bu, glukoz toleransında herhangi bir bozukluk tespit edilmeden önce insülin sekresyonunda azalma ve beta hücresi fonksiyonunun bozulduğunu düşündürmektedir (74).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 21.06.2023 tarih ve 02 karar numaralı etik kurulu onayı alındı.

3.2. Çalışmanın Tasarımı, Örneklerin Toplanması ve Analizi

Çalışmamıza, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınıp başlandı. Çalışmanın prospektif olarak yapılması planlandı. Tüm ailelere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek yazılı onam alındı.

Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde takip edilen toplam 30 herediter sferositoz hastası dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran çocuk hastalar seçildi. Kontrol grubunda obezite, hipotiroidi, malnütrisyon, nörolojik hastalık gibi kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Herediter sferositoz hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette olan 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubundakilerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm hastaların vücut kitle indeksleri; (VKİ): $\text{Ağırlık(kg)/Boy}^2(\text{metre})$ formülü ile hesaplandı. Tüm hastaların ölçümleri ÇEDD ÇÖZÜM (TPEDS METRICS) programı ile Neyzi ve ark. referans alınarak persentil yüzdeleri ve standart sapma değeri (SDS) hesaplanıp kayıt altına alındı (75; 76). Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Splenektomi, kolesistektomi ve safra taşı durumları kayıt altına alındı.

Herediter sferositoz tanımlı takipli hastalardan ve kontrol grubundan rutin testlerde bakılan; hemoglobin düzeyleri (Hb), beyaz kan hücre sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı (PLT), demir seviyesi (Fe), ferritin seviyesi, laktat dehidrogenaz (LDH), açlık glukoz, açlık insülin, c.peptid, total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL),

tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin 4 (sT4), 25- hidroksivitamin D düzeyleri çalışıldı. Hasta grubunda endikasyon olan vakalarda; prolaktin, östradiol, testosteron, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundan tetkikler sabah aç karnına alınmıştır. Açlık insülin ve açlık glukoz kullanılarak tüm vakaların HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) ve HOMA-β% (Homeostasis Model Assessment for β-cell function) değerleri hesaplanmıştır.

HOMA-IR= açlık kan glukozu (mg/dl) x açlık insülin değeri (mIU/ml)/ 405 formülü ile hesaplandı (56).

HOMA-β%= [açlık insülini (mIU/ml)x 360 / açlık glukoz (mg/dl) -63]% formülü ile hesaplandı (60).

3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. İnsülin, HOMA-IR ve HOMA-beta değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 30 herediter sferositoz hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 60 çocuk dahil edilmiştir. Hasta grubunda bulunanların %63,3'ü erkek ve %36,7'si kız iken kontrol grubunda bulunanların %53,3'ü erkek ve %46,7'si kız olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,432$). Vaka grubunda bulunanların yaş ortalaması $10,6\pm 3,6$ iken kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $11,9\pm 3,3$ olup aralarında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p=0,110$) (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	19	63,3	16	53,3	0,432*
	Kız	11	36,7	14	46,7	
Yaş (yıl), Ort \pm SS		10,6 \pm 3,6		11,9 \pm 3,3		0,110**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların kilo ($p=0,016$), kilo SDS ($p=0,036$) ve VKİ ($p=0,01$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. VKİ persentil ve VKİ SDS değerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında diğer antropometrik ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Hasta grubunda 7 (%23,3) kişide boy SDS değeri < -2 'nin altında ve 2 (%6,6) kişide VKİ SDS değeri < -2 SDS' nin altında saptandı.

Tablo 15. Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p[*]
	Ort±SS		Ort±SS		
Boy (cm)	141,4±19,6		149,7±17,3		0,087
Boy persentil	40,3±34,2		46,1±30,1		0,484
Boy SDS	-,5±1,4		-,1±1,0		0,278
Kilo (kg)	36,3±13,5		45,2±15,3		0,016^{**}
Kilo persentil	32,7±27,0		47,5±34,4		0,076 ^{**}
Kilo SDS	-,7±1,0		-,1±1,1		0,036
VKİ (kg/m²)	17,4±2,7		19,5±3,5		0,010
VKİ persentil	36,6±26,3		51,5±33,2		0,059
VKİ SDS	-,5±1,0		,0±1,2		0,059

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların %26,7'sinde kolesistektomi, %15,3'ünde splenektomi yapılmıştır. Hasta grubunda olanların %10'unda safra taşı varken %63,3'ünde yoktur ve hastaların %26,7'si ise opere olmuştur. Kontrol grubundaki hiçbir hastada kolesistektomi ve splenektomi öyküsü yoktur. Kontrol grubundaki hastalarda safra taşı olan yoktur. Grupların kolesistektomi, splenektomi ve safra taşı durumları tablo 16' da belirtilmiştir.

Tablo 16. Grupların kolesistektomi, splenektomi ve safra taşının karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p[*]
		Sayı	%	Sayı	%	
Kolesistektomi	Var	8	26,7	0	,0	0,005
	Yok	22	73,3	30	100,0	
Splenektomi	Var	4	13,3	0	,0	0,112
	Yok	26	86,7	30	100,0	
Safra taşı	Var	3	10,0	0	,0	<0,001
	Yok	19	63,3	30	100,0	
	Opere	8	26,7	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.2. Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler

Hasta grubunda olanların Hb değeri (p<0,001) kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük iken LDH (p<0,001), demir (p=0,001) ve ferritin (p<0,001) değeri ise anlamlı şekilde

yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında WBC, MNS, Plt değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 17).

D vitamini hasta grubunda $20,5\pm 8,3$ ng/ml, kontrol grubunda ise $16,6\pm 9,3$ ng/ml saptandı. Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p:0,099$). Hasta grubunda 16 hastanın (%53,3) D vitamini eksikliği (20 ng/ml' nin altında) tespit edildi. Kontrol grubunda 21 hastada (%70) D vitamini eksikliği saptandı.

Tablo 17. Grupların kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
WBC (10⁶/L)	9027,0±3042,1	7837,0±1487,2	0,061
MNS (10⁶/L)	5337,7±2453,1	4320,7±1409,2	0,054
Hb (g/dl)	11,1±2,5	13,7±1,2	<0,001
Plt (10⁶/L)	316000,0±136150,3	305766,7±66099,0	0,712
LDH (U/L)	331,6±117,3	194,7±41,2	<0,001**
Demir (ug/dL)	92,0±23,7	68,4±29,3	0,001**
Ferritin (ng/ml)	212,3±264,8	35,1±30,6	<0,001**
D vitamini (ng/ml)	20,5±8,3	16,6±9,3	0,099

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda olanların glukoz ortalama değeri $83,5\pm 6,1$ mg/dl , kontrol grubunda $86,5\pm 4,4$ mg/dl ölçülmüştür ve hasta grubunda kontrole kıyasla anlamlı daha düşüktür ($p=0,036$). Hasta grubundaki insülin değeri $4,0\pm 2,7$ mlU/ml; kontrol grubunda insülin değeri $9,1\pm 3,9$ mlU/ml bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı daha düşüktür ($p<0,001$). Hasta grubundaki HOMA-IR değeri $0,8\pm 0,6$; kontrol grubunda $1,9\pm 0,8$ dir ve hastalarda kontrole kıyasla anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda HOMA-β değeri % $74,9\pm 51,3$ ve kontrol grubunda % $149,1\pm 89,4$ bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı daha düşüktür ($p<0,001$). Yine hasta grubumuzda c.peptit değeri $1,6\pm 0,9$ ng/ml, kontrol grubunda $2,0\pm 0,6$ ng/ml ölçülmüştür ve hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 18).

Hasta grubunda 1 (%3,3) kişide bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Hastaya 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. OGTT sonucu normal değerlendirildi. Hasta grubunda diyabetes mellitus hastası saptanmadı.

Tablo 18. Grupların glukoz, insülin, C.peptit, HOMA-IR ve HOMA-beta değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Glukoz (mg/dL)	83,5±6,1	86,5±4,4	0,036*
İnsülin (mlU/ml)	4,0±2,7	9,1±3,9	<0,001**
HOMA-IR	,8±,6	1,9±,8	<0,001**
HOMA-β (%)	74,9±51,3	149,1±89,4	<0,001**
C.peptit (ng/ml)	1,6±,9	2,0±,6	0,001**

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında TSH (p=0,181) ve fT4 (p=0,839) değeri için anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19). Hasta grubunda 1 kişide (%3,3) subklinik hipotroidi saptandı. Hastaların hiçbirinde klinik hipotroidi saptanmadı.

Tablo 19. Grupların tiroid hormonlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
TSH (mlU/L)	2,6±1,2	2,3±1,4	0,181
sT4 (ng/dl)	1,4±,2	1,4±,1	0,839

*Mann Whitney U uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların kolesterol (p<0,001), HDL (p<0,001) ve LDL (p<0,001) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur. Gruplar arasında trigliserit değeri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,231) (Tablo 20).

Çalışmamızda %76,6 hastada dislipidemi tespit edildi. Hasta grubunda 23 kişide (%76,6), kontrol grubunda ise 5 kişide (%16,6) HDL düzeyi sınırda düşük (HDL=40-45 mg/dl) veya düşük (HDL<40 mg/dl) saptanmıştır.

Tablo 20. Grupların lipid panellerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Kolesterol (mg/dl)	95,3±23,5	139,3±20,0	<0,001
HDL (mg/dl)	40,6±6,3	53,9±8,9	<0,001**
LDL (mg/dl)	51,9±18,0	79,3±20,9	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	77,7±24,2	73,2±29,5	0,231

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda splenektomi olanların kolesterol ($p<0,001$), HDL ($p=0,031$) ve LDL ($p<0,001$) değeri splenektomi olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Splenektomi yapılan ve yapılmayanlar arasında trigliserit değeri arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunda splenektomi varlığına göre lipid panellerinin karşılaştırılması

	Splenektomi var	Splenektomi yok	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Kolesterol (mg/dl)	142,3±12,0	88,1±14,7	<0,001
HDL (mg/dl)	46,3±2,2	39,7±6,2	0,031
LDL (mg/dl)	89,0±7,6	46,2±10,8	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	90,0±17,9	75,8±24,8	0,220

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanlardan endikasyon dahilinde bakılan hormon değerleri Tablo 22' de gösterilmiştir.

Hasta grubunda boy kısalığı (-2 SDS altında) saptanan 2 vakanın bakılan IGF-1 değeri 54 ng/mL ve 48 ng/ml; yaş ve cinsiyete göre IGF-1 SDS değeri -2' nin altında saptandı. Bu iki hastaya klonidinli uyarı testi yapıldı. 2 hastanın da klonidinli uyarı testi sonrası 0. dk , 30. dk, 60. dk ve 90. dk büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Hastaların büyüme hormonu pik değeri 3,78 ng/ml ve 5,07 ng/ml olarak ölçüldü. Büyüme hormonu pik değeri 7 ng/ml' nin altında olması nedeniyle düşük olarak değerlendirildi. Hastalar 6 ayda bir büyüme hızı kontrolü için takibe alındı.

Hasta grubunda 1 kişide (%3,3); 12 yaş 7 aylık kız hastada tanner evrelemesine göre meme evre 1, puberte belirtisi yok olarak saptandı. Hastada yapısal kısa boy ve gecikmiş puberte birlikteliği açısından çocuk endokrinoloji poliklinik takibine alındı.

Tablo 22. Hasta grubunun hormon değerleri

	Ort±SS
LH (U/L)	2,2±1,9
FSH (U/L)	3,8±1,2
Prolaktin (ng/mL)	9,9±7,1
Östradiol (ng/L)	38,2±45,9
Testosteron (ng/dL)	26,9±33,0
IGF-1 (ng/mL)	142,8±95,4
IGF-1 SDS	-1,5±,7
IGFBP-3 (ng/mL)	4157,1±1557,3
IGFBP-3 SDS	-,6±,9
Klonidinli uyarı testi sonrası büyüme hormonu pik değeri (ng/ml)	4,4±,9

4.3. Korelasyon Analizi Verileri

Hasta grubunda olanlarda insülin ile HOMA-IR, HOMA- β , yaşı, boy, kilo, VKİ ve C.peptit değeri arasında pozitif yönde; insülin ile LDH ve sT4 arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görölmüştür. HOMA-IR ile HOMA- β , yaşı, boy, kilo, VKİ, glukoz ve C.peptit değeri arasında pozitif yönde; HOMA-IR ile LDH ve sT4 arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görölmüştür. HOMA- β ile yaşı, boy, kilo, VKİ, MNS, C.peptit, IGF-1, IGF-1 SDS değeri arasında pozitif yönde; HOMA- β ile LDH, glukoz ve sT4 arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görölmüştür (Tablo 23).

Tablo 23. Vaka grubunda olanların insülin, HOMA-IR ve HOMA-beta değerlerinin korelasyonu

		İnsülin	HOMA-IR	HOMA- β
HOMA-IR	r	,923		
	p	,000		
HOMA- β	r	,847	,610	
	p	,000	,000	
Yaşı	r	,646	,654	,559
	p	,000	,000	,001
Boy	r	,573	,607	,460
	p	,001	,000	,011
Boy persentil	r	-,053	-,056	-,024
	p	,779	,768	,898
Boy SDS	r	-,047	-,043	-,004
	p	,810	,824	,983

Kilo	r	,670	,713	,527
	p	,000	,000	,003
Kilo persentil	r	,101	,129	,064
	p	,595	,498	,735
Kilo SDS	r	,094	,132	,042
	p	,629	,495	,830
VKİ	r	,670	,718	,522
	p	,000	,000	,003
VKİ persentil	r	,212	,282	,096
	p	,261	,131	,614
VKİ SDS	r	,187	,270	,036
	p	,331	,156	,852
WBC	r	,102	-,004	,255
	p	,592	,982	,173
MNS	r	,273	,131	,433
	p	,144	,490	,017
HB	r	,189	,175	,225
	p	,316	,354	,232
PLT	r	-,058	-,051	-,021
	p	,759	,787	,912
LDH	r	-,387	-,386	-,392
	p	,035	,035	,032
Demir	r	,001	,066	-,093
	p	,996	,729	,624
Ferritin	r	-,107	-,024	-,249
	p	,573	,899	,185
Glukoz	r	,131	,391	-,377
	p	,492	,033	,040
C.peptit	r	,834	,794	,668
	p	,000	,000	,000
Kolesterol	r	-,289	-,289	-,205
	p	,122	,122	,276
HDL	r	-,045	-,037	-,020
	p	,814	,846	,915
LDL	r	-,279	-,276	-,227
	p	,136	,141	,227
Trigliserit	r	-,167	-,291	,075
	p	,377	,119	,695
TSH	r	-,280	-,212	-,318
	p	,135	,260	,087
sT4	r	-,682	-,544	-,642

	p	,000	,002	,000
D vitamini	r	-,264	-,191	-,317
	p	,159	,311	,088
LH	r	-,500	-,500	,500
	p	,667	,667	,667
FSH	r	,500	,500	-,500
	p	,667	,667	,667
Prolaktin	r	-,500	-,500	,500
	p	,667	,667	,667
Testosteron	r	,500	,500	-,500
	p	,667	,667	,667
IGF-1	r	,586	,586	,833
	p	,127	,127	,010
IGF-1 SDS	r	,561	,561	,738
	p	,148	,148	,037
IGFBP-3	r	,630	,630	,750
	p	,129	,129	,052
IGFBP-3 SDS	r	,037	,037	,250
	p	,937	,937	,589

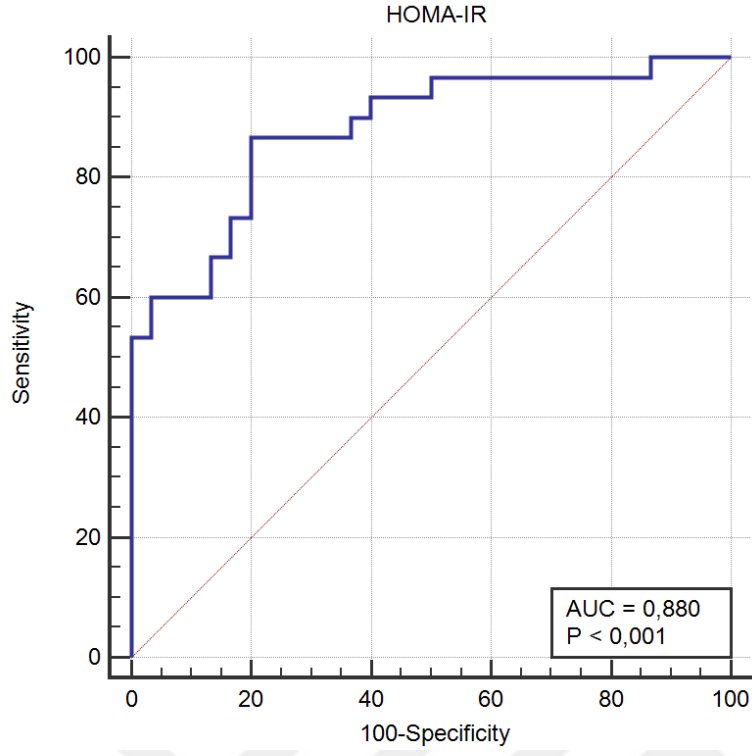
4.4. ROC Analizi Verileri

Çeşitli değerlerin Herediter Sferositozu predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir.

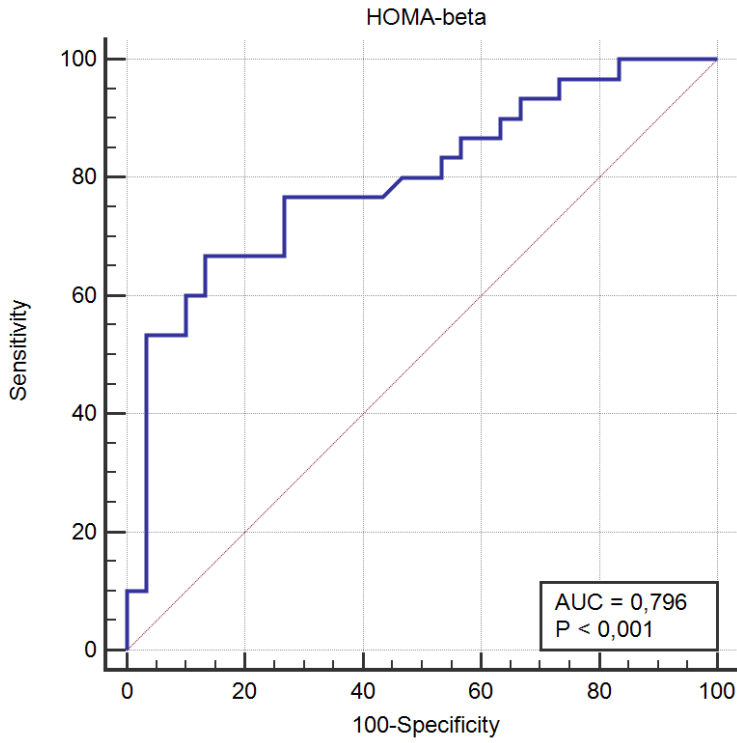
İnsülin için 6,2 değeri cut-off olarak alındığında %83,3 sensitivite, %80 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.

HOMA-IR için 1,36 değeri cut-off olarak alındığında %86,7 sensitivite, %80 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.

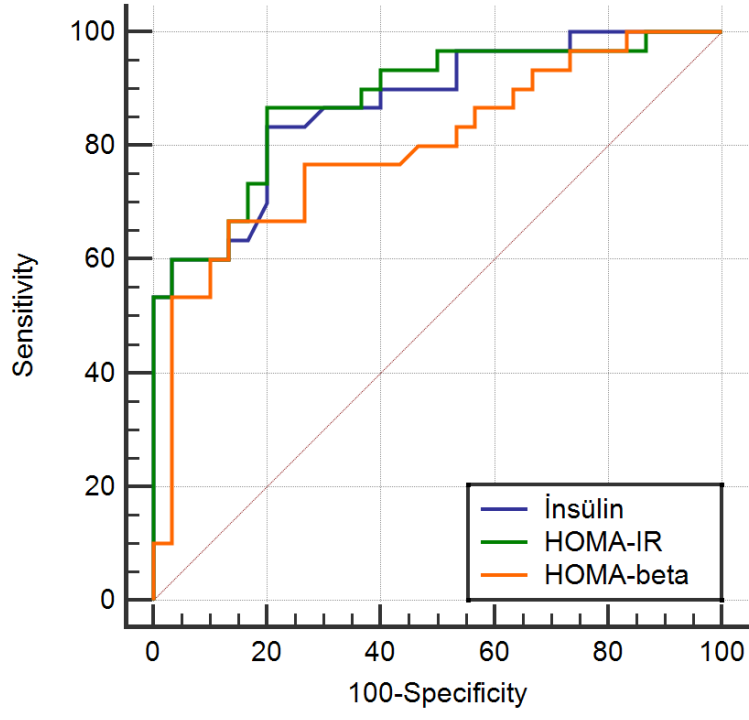
HOMA-β değeri için 85,8 değeri cut-off olarak alındığında %66,7 sensitivite, %86,7 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 24, Şekil 3-6).



Şekil 4. HS için HOMA-IR değerinin ROC Eğrisi



Şekil 5. HS için HOMA-beta değerinin ROC Eğrisi



Şekil 6. HS için insülin, HOMA-IR ve HOMA-beta değerinin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Literatürde hemolitik anemi hastalarında endokrin değişiklikler ve insülin salınımının değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların birçoğu talasemi ve orak hücre anemili hastalarından oluşmaktadır (4; 3; 61; 63; 69). Herediter sferositoz, kronik hemolitik anemilerden olup klinik özellikleri değişkendir. Klinikleri; asemptomatik hastadan düzenli kan transfüzyon gereksinimi olan vakalara kadar değişiklik göstermektedir. Tarafımızca izlenen hastaların klinik özellikleri; anemi, gelişme geriliği, splenomegali, transfüzyon gereksinimi gibi değişiklik göstermekteydi. Çalışmamızda herediter sferositozlu hastalar endokrinolojik değişiklikler ve insülin salınımının değerlendirilmesi açısından değerlendirildi.

Herediter sferositoz için net bir cinsiyet farkı yoktur. Bizim alışmamızda hastaların 19' u (%63,3') erkek ve 11'i (%36,7'si) kız idi. Oliveria ve ark'ı tarafından yapılan 63 herediter sferositozlu ocuk hastadan olguların 35 (%56)' i kız , 28 (%44)' i erkekti (77). Paula ve ark. tarafından yapılan çalışmada 150 HS'lu olgunun 79 (%53)' u erkek ve 71 (%47)' i kız idi (16). Bu çalışmalara göre hastalık her iki cinsiyette de eşit oranlarda görülür.

Schlden ve ark. (78) hemolitik anemili vakalarda D vitamini düzeyine bakmışlardır. HS hastalarında D vitamini düzeyi $19,1\pm 5,7$ ng/ml, orak hücreli anemi hastalarında $9,3\pm 7,4$ ng/ml düşük saptanmıştır. Orak hücreli anemi hastalarının %86,7' sinde ve HS hastalarının %61,5' inde 25-hidroksivitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Cesur ve ark. (79) tarafından 30 herediter sferositoz hastası ile yapılan çalışmada hasta grubunda toplam 19 hastada (%63,3) D vitamini eksikliği saptanmıştır.

Çalışmamızda D vitamini hasta grubunda $20,5\pm 8,3$ ng/ml, kontrol grubunda ise $16,6\pm 9,3$ ng/ml idi ($p:0,099$). Hasta grubunda toplam 16 hastanın (%53,3) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) saptandı. Bizim alışmamızda D vitamini düzeyi için iki grup arasında anlamlı fark olmasa da; hasta grubundaki D vitamini eksikliği oranı yapılan önceki çalışmalar ile benzerlik taşıyordu (78; 79).

Sağlıklı kontrol gruplarında gerçekleştirilen D vitamini düzeyinin 30 ng/ml' nin üzerine çıkması için verilen tedavinin, osteoporoz gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (80). Osteoporoz olasılığı yüksek olan hemolitik anemili hastalarda vitamin D düzeyinin 30 ng/ml' nin üzerine çıkarılması önerilmektedir (81).

Mandese ve ark. (61) tarafından yapılan 52 orak hücre anemili çocuk hastayı kapsayan çalışmada 2 (%3,8) hastada boy SDS değeri < -2 SDS' nin altında ve 5 (%9,6) hastada VKİ SDS < -2 SDS' nin altında olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 2 (%3,8) hastada büyüme hormonu eksikliği tespit edilmiştir (61). Orak hücreli anemili çocukların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında büyümelerinin daha yavaş olduğu gösterilmiştir (82). Büyüme geriliği orak hücreli anemili hastalarda en sık rastlanan endokrin anormalliktir (83). Orak hücreli anemili hastalardaki büyüme gecikmesinin mekanizması karmaşıktır ve kronik inflamatuvar süreç, sosyo-ekonomik faktörler, anormal endokrin ve metabolik fonksiyonlar ve beslenme bozukluğu gibi birçok değişkenden etkilenir (61; 84; 85).

Çalışmamızda hasta grubunda 7 (%23,3) kişide boy SDS değeri < -2 SDS' nin altında ve 2 (%6,6) kişide VKİ SDS değeri < -2 SDS' nin altında saptandı. Hasta grubunda boy kısalığı (-2 SDS altında) saptanan 2 vakanın bakılan IGF-1 değeri 54 ng/mL ve 48 ng/ml; yaş ve cinsiyete göre IGF-1 SDS değeri -2 ' nin altında saptandı. Bu iki hastaya klonidinli uyarı testi yapıldı. İki hastanın da klonidinli uyarı testi sonrası 0. dk, 30. dk, 60. dk ve 90. dk büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Hastaların büyüme hormonu pik değeri 3,78 ng/ml ve 5,07 ng/ml olarak ölçüldü. Büyüme hormonu pik değeri 7 ng/ml' nin altında olması nedeniyle düşük olarak değerlendirildi. Hastalar 6 ayda bir büyüme hızı kontrolü için takibe alındı.

Özen ve ark. (86) tarafından orak hücreli anemili çocuk hastalarla yapılan çalışmada 50 hastadan 3 (%6) kişide hipotiroidi saptanmıştır. Orak hücreli anemili hastalarda tiroid disfonksiyonunun nedenleri net değildir. Ancak etkilenen hastaların birçoğu, aşırı demir yüklenmesiyle tutarlı şekilde birden fazla transfüzyon almıştır (86). Bazı hastalardaki otopsi raporları, tiroid bezinde önemli miktarda demir birikimi olduğunu göstermiştir; bu, primer tiroid hastalıklarının etyolojisinin, transfüzyona bağlı hemosideroz ve ardından tiroid bezinde meydana gelen hücresel hasar olabileceğini düşündürmektedir (87). Mandese ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada 52 hastanın 2 (%3,8)'sinde subklinik hipotiroidi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda 1 kişide (%3,3) subklinik hipotroidi saptandı ve tedavi başlandı. Hastaların hiçbirinde klinik hipotiroidi saptanmadı.

Orak hücreli anemili hastalarda hipogonadizm etiyolojisi kesinleşmemiştir. Ancak primer testiküler/ovaryan yetmezlik, hipotalamik/hipofizer fonksiyon bozukluğu, çinko eksikliği ya da puberte gecikmesi etiyolojide gösterilebilir (63; 84). Mandese ve

ark. tarafından 52 orak hücreli anemili vakalarda yapılan çalışmada 1 kişide (%1,9) hipergonadotropik hipogonadizm ve 1 kişide de (%1,9) ovaryan yetmezlik tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda 1 kişide (%3,3); 12 yaş 7 aylık kız hastada tanner evrelemesine göre meme evre 1, puberte belirtisi yok olarak saptandı. Hasta yapısal kısa boy ve gecikmiş puberte açısından çocuk endokrinoloji poliklinik takibine alındı.

Çalışmamızda hasta grubunda 1 (%3) kişide bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Hastaya 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. OGTT sonucu normal değerlendirildi. Hasta grubunda diyabetes mellitus hastası saptanmadı.

Crary ve ark. (36) tarafından herediter sferositozlu 57 kişi (21' i çocuk hasta) ile yapılan çalışmada hastalar splenektomi yapılmış ve splenektomi yapılmamış olanlar olarak 2 gruba ayırmışlardır. Splenektomi yapılmayan grupta (sağlam dalak ve kronik hemolizli hastalarda) toplam kolesterol ve LDL seviyelerini, splenektomi yapılmış olan gruba göre anlamlı şekilde düşük tespit etmişlerdir. Bu kolesterol değerleri splenektomi geçiren hastalarda nispeten daha yüksek olmasına rağmen normal sağlıklı popülasyon normlarında veya biraz daha düşük olarak saptamışlardır. Bununla birlikte dalağı alınmamış HS hastalarının, popülasyon normlarıyla karşılaştırıldığında, toplam kolesterol ve LDL düzeyleri belirgin olarak azalmış olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada HDL ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (36). Bazı çalışmalarda kronik hemolitik aneminin çeşitli formlarında düşük kolesterol düzeylerine dikkat çekilmiştir. Devam eden hemolizin hücre yenilenmesi nedeniyle kırmızı kan hücresi zarlarına entegrasyonu yoluyla kolesterol tüketimine yol açtığı ileri sürülmüştür (38).

Troendle ve ark. (37) tarafından retrospektif olarak HS' li 246 çocuk hemoglobin, trombosit ve serum kolesterol düzeyleri açısından incelenmiştir. 17 herediter sferositozlu çocukta serum kolesterol değerlerine ulaşılabilmektedir. Kolesterol düzeyleri NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) veri bankasından elde edilen veriler ile yaşa bağlı normlar ile karşılaştırılmıştır (88). Değerlendirilebilen 17 hastanın hepsinin kolesterol değerleri yaş ve cinsiyete göre 25.persentilden, 12'sinin (%70) ise 5.persentilin altında olarak tespit etmişlerdir (37).

Shalev ve ark. (38) tarafından yüksek eritropoietik aktiviteyle ilişkili kronik anemisi olan 59 hastayı (talasemi intermedia, konjenital diseritropoietik anemi tip I,

herediter sferositoz hastalarını içeren), düşük eritropoietik aktiviteli anemisi olan 8 hastayı (aplastik anemi, fanconi anemisi, Diamond Blackfan anemili hastaları içeren) ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada serum toplam kolesterol, HDL, LDL, trigliseritler, ferritin, hemoglobin, transferrin reseptörü ve serum eritropoietin seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalışmadaki toplam 67 hastanın 18'i herediter sferositozlu çocuktan oluşmaktaydı. Bu çalışma sonuçlarına göre kolesterol, HDL, ve LDL düzeyleri yüksek eritroid aktivite grubunda, kontrol grubuna ve düşük eritroid aktivite grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Trigliserit seviyeleri de yüksek eritroid aktivite grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak kontrol ve düşük eritroid grupları ile karşılaştırıldığında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (38).

Hipokolesteroleminin patofizyolojisi tam belirlenememiştir. Öne sürülen mekanizmalar; anemiden kaynaklı oluşan plazma dilüsyonu, eritroid hiperplazisi ile ilişkili artan kolesterol ihtiyacı, sitokin salınımı ile makroenjaf sistemi aktivasyonu, retikuloendotelial sistem tarafından artan kolesterol alımı ve aşırı demir yüklenmesine bağlı karaciğer hasarındır (89). Kalıtsal sferositozlu yetişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmada kolesterol seviyeleri belirlenmemiş olsa da aterosklerotik olayların splenektomi yapılmamış kronik anemik hastalarda, aynı ailenin etkilenmemiş diğer üyelerine göre daha az sıklıkta görüldüğünü saptamışlardır (90).

Vendrame ve ark. (91) tarafından 2019 yılında yayınlanan, 40 orak hücreli anemili hasta ve 30 sağlıklı kontrol grupta; toplam kolesterol, HDL, LDL düzeyleri açısından değerlendiren prospektif bir çalışma yapmışlardır. Orak hücreli anemili hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre toplam kolesterol, HDL, LDL düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Serum kolesterol seviyeleri ile eritropoietik aktivite arasındaki korelasyon sadece orak hücreli anemide değil diğer hemolitik anemilerde de gözlenmiştir (38). Hemoliz nedeniyle eritrositlerin üretimindeki artan talep nedeniyle plazma kolesterol havuzunun yeni membran sentezi için tüketildiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (92).

Amendola ve ark. (93) tarafından yapılan 23 beta talasemi intermedia, 18 herediter sferositozlu hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada serum toplam kolesterol, trigliseritler, HDL, LDL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Talasemi intermedia hastalarında toplam kolesterol, HDL ve LDL düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. HS hastaları da önemli ölçüde benzer lipit anormallikleri

göstermiştir. Kontrol grubuna göre anlamlı düşük toplam kolesterol ve LDL düzeyi ölçülmüştür. HDL düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (93). Talasemi intermedia hastalarının hipokolesterolemisinde baskın mekanizma olarak artmış eritropoez ve artan kolesterol tüketimi belirtilmiştir (89).

Shores ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmada orak hücreli anemili 36 hastanın serum kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda total kolesterol ve LDL düzeyi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. HDL ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada düşük kolesterol seviyelerini orak hücreli anemili hastalarda meydana gelen kırmızı hücre hacminin azalmasına bağlı, plazma hacminin artışı ve plazma bileşenleri üzerinde seyreltme etkisine neden olduğu yönünde açıklamışlardır. Bir başka olasılık olarak orak hücreli anemili hastalarda diyetle kolesterol alımının düşük olması gösterilmiştir. (94).

Çalışmamızda hasta grubunda olanların kolesterol ($p<0,001$), HDL ($p<0,001$) ve LDL ($p<0,001$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur. Hasta grubunda ortalama trigliserit değeri $77,7\pm 24,2$ mg/dl, kontrol grubunda $73,2\pm 29,5$ mg/dl tespit edilmiştir. Hasta grubunun ortalama trigliserit değeri kontrole göre hafif artmış bulunmasına rağmen gruplar arasında trigliserit değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,231$). Sonuçlarımız literatürdeki önceki çalışmalarla istatistiksel açıdan benzer bulundu (36; 38; 37).

Çalışmamızda hasta grubunda splenektomili hastaların kolesterol ($p<0,001$), HDL ($p=0,031$) ve LDL ($p<0,001$) değeri splenektomi yapılmamış hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Splenektomi yapılan ve yapılmayanlar arasında trigliserit değeri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamız bu yönüyle Cray ve ark. (36) tarafından yapılan çalışmadaki veriler ile benzerlik taşımaktadır ancak bizim çalışmamızdaki splenektomili hasta sayısının az olması bu açıdan değerlendirmede yeterli değildir.

Çalışmamızda %76,6 hastada dislipidemi tespit edildi. Hasta grubunda 23 (%76,6) vakada, kontrol grubunda ise 5 (%16,6) vakada HDL düzeyi sınırdan düşük (HDL=40-45 mg/dl) veya düşük (HDL<40 mg/dl) saptanmıştır.

HS hastalarıyla yapılmış çalışmalar incelendiğinde; daha çok diğer hemolitik anemilerin alt grubu olduğu görülmüştür. Çalışmamızın önemi; literatürde herediter sferositoz hastaları ve hipokolesterolemi ile ilgili bu kadar kapsamlı bir çalışma görülmemiş olup; bu alandaki en geniş olgu serisini içermesidir. Herediter sferositoz hastalarında hipokolesterolemi patofizyolojisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yavropoulou ve ark. (3) tarafından orak hücreli anemili ve normal oral glukoz tolerans testine sahip kişilerde insülin duyarlılığını ve sekresyonunu değerlendirmek için 45 orak hücreli anemili ve 45 sağlıklı kontrol grubu ile çalışma yapmışlardır. Tüm katılımcılardan açlık insülin ve açlık glukoz değerleri ölçülmüştür ve tüm hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapıp sonrasında 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk insülin ve glukoz değerleri ölçülmüştür. Pankreasın beta hücresi fonksiyonunu ölçmek için homeostatik model değerlendirmesinin hesaplamaları ile (HOMA-β %) ve insülin direncini ölçmek için HOMA-IR değerleri hesaplanmıştır. Açlık glukoz değerleri hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark göstermemiştir fakat OGTT sonrası hasta grubunda glukoz değerleri kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla 222±2,7 mg/dl/120.dk karşı 189±1,7 mg/dl/120.dk, p<0,001). Hasta grubunda açlık insülin değeri ortalama 5,1±2,7 mIU/ml, kontrol grubunda 11,3±6,6 mIU/ml saptanmıştır ve hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001). OGTT sonrası insülin değeri hasta grubunda anlamlı daha düşük tespit edilmiştir. Orak hücre hastalığı olanlarda HOMA-β % değeri kontrole kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %77' ye karşı %106, p<0,001). Hasta grubunda HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla 0,8'e karşı 1,1, p=0,054) (3). Bu çalışmada orak hücre hastalığı olan normoglisemik hastalarda, OGTT bozulmadan önce bile azalmış insülin sekresyonu ile birlikte beta hücre fonksiyonunda bozulma gösterdiğini açıklamışlardır (3).

Angelopoulos ve ark. (4) tarafından 24 talasemi majör hastası ve 18 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada açlık glukoz, insülin, c.peptit düzeyleri ölçülmüştür ve HOMA-β% (pankreas beta hücresi insülin salgılama kapasitesi) hesaplanmıştır. Hasta grubunda açlık glukoz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ancak insülin düzeyleri benzer bulunmuştur. Pankreas β hücresi salgılama kapasitesi (HOMA-β%), hasta grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edilmiştir. Hasta grubu bozulmuş açlık glukozu ve normal açlık glukozu olanlar olarak ikiye

ayrılmıştır. Normal açlık glukozu olan grupta, bozulmuş açlık glukozu olan gruba göre anlamlı olarak yüksek HOMA-β% değerleri tespit edilmiştir. Ancak normal açlık glukozu olan grubun HOMA-β% değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar OGTT' de bozulma olmadan önce normoglisemik talasemi majör hastalarında, insülin sekresyonundaki azalmayı ve bozulmuş pankreas beta hücresi fonksiyonu kavramını desteklemektedir (39). Bu çalışmada; açlık glukoz, insülin ve c.peptit düzeyleri kullanılarak, normal glukoz toleransı olan talasemi hastalarında insülin sekresyonunda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Bulgular, glukoz intoleransının ilerlemesinde insülin sekresyonundaki erken bozukluğun, insülin duyarlılığındaki azalmadan daha önemli olduğu görüşünü desteklemektedir (4). Klinik öncesi glukoz intoleransının aşikar diyabetin gelişmesinden önce uzun bir süre boyunca mevcut olabileceği göz önüne alındığında, kronik hemolitik anemilerde glukoz metabolizması hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akinlade ve ark. (95) tarafından 30 orak hücreli anemi hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada; açlık glukoz, insülin, C-reaktive protein (CRP) düzeyleri bakılmış; açlık glukoz ve insülin kullanılarak HOMA-IR ve HOMA-β% değerleri hesaplanmıştır. Hasta grubunda kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seviyelerde açlık insülin, HOMA-IR ve HOMA-β% saptanmıştır (95). Hasta grubunda kontrole kıyasla anlamlı şekilde yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Anormal eritrosit membranı ve bunu takip eden kronik hemoliz, orak hücreli anemili hastalarda inflamasyonun ortak tetikleyicileri olarak öne sürülmüştür (96). Hatta kararlı durumlarda bile CRP gibi inflamasyon belirteçleri yükselir (97). Bu durum orak hücreli anemi hastalarında kalıcı kronik inflamasyona ve glisemik kontrolde önemli rol oynayan pankreas β hücresinde yavaş hasara neden olur (98). β hücre hasarı ve azalmış insülin üretimi glisemik kontrolde bozulmaya neden olabilir (99). Bu çalışmaya göre orak hücreli anemili hastalarda β hücresinin ana görevi olan insülin sentezleme ve salgılama yeteneği bozulmuştur (95). Bu orak hücreli anemili hastalarda gözlenen önemli ölçüde daha düşük HOMA-β% düzeyi ile vurgulanmıştır. HOMA-β%, β hücre aktivitesinin bir ölçüsüdür ve insülin sekresyonunu yansıtır ancak β hücre sağlığını ve patolojisini yansıtmaz (100). β hücre aktivitesinde ve insülin sekresyonunda azalma, orak hücre anemili hastalarda saptanan yüksek CRP düzeyleri ile açıklanabilir. İnflamasyonun, β hücrelerine karşı immun saldırının erken indüksiyonu ve

amplifikasyonunda rol oynadığı ve bu hücrelerin fonksiyonlarının baskılanmasına ve apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (66; 67)

Çalışmamızda hasta grubunda olanların glukoz ortalama değeri $83,5 \pm 6,1$ mg/dl , kontrol grubunda $86,5 \pm 4,4$ mg/dl ölçülmüştür ve hasta grubunda kontrole kıyasla anlamlı daha düşüktür ($p=0,036$). Hasta grubundaki insülin değeri $4,0 \pm 2,7$ mIU/ml; kontrol grubunda insülin değeri $9,1 \pm 3,9$ mIU/ml bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı daha düşüktür ($p<0,001$). Hasta grubundaki HOMA-IR değeri $0,8 \pm 0,6$; kontrol grubunda $1,9 \pm 0,8$ dir ve hastalarda anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda HOMA- β değeri % $74,9 \pm 51,3$ ve kontrol grubunda % $149,1 \pm 89,4$ bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı daha düşüktür ($p<0,001$). Yine hasta grubumuzda c.peptit değeri $1,6 \pm 0,9$ ng/ml, kontrol grubunda $2,0 \pm 0,6$ ng/ml ölçülmüştür ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Bulgularımız daha önce literatürde orak hücreli anemili ve talasemi hastalarında yapılan çalışmalar ile benzerlik gösterdi.

Fung ve ark. (101) tarafından talasemi majör hastaları ile yapılan bir çalışmada; hastaların çinko seviyesi ile azalmış insülin sekresyonu ve açlık insülin düzeyi arasındaki bağlantıyı araştırmışlardır. Bu çalışmada 30 talasemi majör hastası alınmıştır ve çinko düzeyi düşük olanlarla, normal çinko düzeyine sahip hastalar karşılaştırılmıştır. Çinko düzeyi düşük olan talasemi majör hastalarında çinko düzeyi normal olan gruba göre anlamlı derecede açlık insülin düzeyi düşük bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da talasemi ve düşük çinko seviyesine sahip olan hastaların, glukoz yüküne karşı yetersiz insülin salınımı olduğunu ileri sürmüştür (102).

Çinko eksikliğinde insülin aktivitesi ve pankreastan salınımı azalır. Çinkonun, pankreas beta hücresi hasarında görev alan TNF-alfa ve IL-1' i azaltarak diyabetin başlangıcını azaltmada ve geciktirmede rol oynadığı öngörülmektedir (103). Bunun dışında çinko, sadece adacık hücrelerinin korunmasında rol oynamaz, aynı zamanda glukoz metabolizması ve insülin aktivitesinin birçok adımı için de öneme sahiptir (101).

Orak hücreli anemili hastalarda glukoz insülin yanıtının azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur (65). Ancak orak hücreli anemili hastalarda insülin direncinin arttığını gösteren periferik dokuların insüline yanıtına ilişkin tutarsız sonuçlar da vardır (104). Aşırı demir yükü olan hastalıklarda insülin direnci sürekli bir bulgu değildir. Kalıtsal hemokromatozis insülin duyarlılığını gösterirken, transfüzyona bağlı aşırı demir

yükü olan hemoglobinopatilerde insülin direncinde artış vardır (5). Bu daha çok demir fazlasının biriktiği farklı dokularla açıklanabilir.

Bizim takip ettiğimiz hasta grubunda; sık transfüzyon ihtiyacı olan 9 hastada (%30) ferritin değeri 200 ng/ml'nin üzerindeydi. HS hastalarında orak hücre anemili ve talasemi hastalarına göre düzenli eritrosit transfüzyon ihtiyacı olan hasta sayısı daha azdır ve bu yüzden demir birikim sıklığı da daha azdır. Düzenli transfüzyon gereksinimi olmayan talasemili vakalarda yapılan çalışmalarda kronik hemolize bağlı artmış demir emilimi sonucu aşırı demir yüklenmesi tespit edilmiştir (105).

Aşırı demir yükünün inflamasyon ve artan oksidatif stres yoluyla pankreas β hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yoldan toksik etkiler oluşturduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (5; 6). Pankreatik aşırı demir yükü genellikle talasemi majör hastalarında görülür ve yapılan çalışmalarda, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tahmin edilen artmış pankreatik demir depoları, artan insülin direnci ve β -hücre hasarı ile anlamlı şekilde koreledir (72). Orak hücreli anemili hastalarda insülin sekresyonunun azalmasının bir başka açıklaması olarak, mikrovasküler oklüzyonlara bağlı olarak endokrin pankreasta kronik iskemi oluşmasıdır (7). Hemolitik anemili hastalarda insülin duyarlılığındaki azalmaya kıyasla insülin sekresyonundaki kusurun glukoz intoleransının ilerlemesinde daha erken ortaya çıktığı hipotezi mevcuttur.

Talasemi hastalarında glukoz intoleransının ana nedeninin insülin direnci mi, yoksa erken pankreas hasarı ve azalmış insülin salgılama kapasitesi mi olduğu belirsizlik taşımaktadır. Diyabet genel olarak beta hücrelerinin insülin direncini telafi etmek için insülin sekresyonunu artırma yeteneği azaldığında ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir. Bu nedenle, önceden insülin direnci olan hastalarda demir birikimi, beta hücrelerinin salgılama kapasitesinin azalması ve dolayısıyla diyabetin daha erken ve/veya daha şiddetli ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte, uzun süreli kan transfüzyonu alan talasemi majör hastalarında diyabetin klinik özellikleri heterojenite gösterir. Aslında, ağırlıklı olarak insülin direncine sahip diyabetik bireyler varken, diğerleri çoğunlukla insülinopeniktir (106). Normoglisemik talasemi hastalarında açlık durumunda insülin salgısının azaldığını, ancak insülin duyarlılığının değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Normal glukoz toleransı olan talasemi hastalarında orantısız hiperproinsülinemi rapor edilmiştir; bu, normoglisemili hastalarda, oral glukoz tolerans testleri ile glukoz toleransında herhangi bir değişiklik tespit edilmeden önce beta hücresi fonksiyonunun bozulduğunu düşündürmektedir (74). Bu aynı zamanda

diyabeti olmayan ve sirozu olmayan hastaların insülin sekresyonunda bozulma gösterdiği, ancak insülin duyarlılığında değişiklik olmadığı herediter hemokromatozlu hastalardaki önceki gözlemlerle de tutarlıdır (107).

Bizim çalışmamızın önemi; ulaşabildiğimiz literatürde glukoz ve insülin metabolizması ile ilgili diğer kronik hemolitik anemilerde çeşitli çalışmalar bulunmasına karşın herediter sferositoz hastalarında en geniş olgu serisini içeren ilk çalışma olmasıdır. Herediter sferositozlu çocukluk çağı hasta grubunda yapılan; insülin sekresyonunda anlamlı derecede bozulma olduğunu gösteren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını öngörmekteyiz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Literatürde talasemi majör ve orak hücreli anemili hastalarda endokrinolojik komplikasyonlar ve insülin salınımının değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Herediter sferositoz hastaları ile bugüne kadar yapılmış çalışmalar az veya diğer hemolitik anemilerin alt grubu olarak verilmiştir. Ulaşabildiğimiz literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda herediter sferositoz hastalarında endokrinolojik ve insülin salınımının değerlendirmesi ile ilgili kapsamlı çalışma olmayıp, bu konudaki en geniş olgu serisi içeren ilk çalışmadır.

2. Hasta grubunda olanların glukoz, insülin, HOMA-IR, HOMA-beta ve c.peptit değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

3. Aşırı demir yükünün inflamasyon ve artan oksidatif stres yoluyla pankreas β hücreleri üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yoldan toksik etkiler oluşturduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Pankreatik aşırı demir yükü genellikle talasemi majör hastalarında görülür ve yapılan çalışmalarda, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tahmin edilen artmış pankreatik demir depoları, artan insülin direnci ve β -hücre hasarı ile anlamlı şekilde koreledir.

4. Orak hücreli anemili hastalarda insülin sekresyonunun azalmasının nedenlerinden biri olarak mikrovasküler oklüzyonlara bağlı endokrin pankreasta kronik iskemi oluşması gösterilmiştir.

5. Pankreas beta hücre aktivitesinde ve insülin sekresyonunda azalma, orak hücre anemili hastalarda saptanan CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin yükselmesi ile açıklanabilir. İnflamasyonun, beta hücrelerine karşı immün saldırının erken indüksiyonu ve amplifikasyonunda rol oynadığı ve bu hücrelerin fonksiyonlarının baskılanmasına ve apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir.

6. Çeşitli değerlerin Herediter Sferositozu predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. İnsülin için 6,2 değeri cut-off olarak alındığında %83,3 sensitivite, %80 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. HOMA-IR için 1,36 değeri cut-off olarak alındığında %86,7 sensitivite, %80 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. HOMA-beta değeri

için 85,8 değeri cut-off olarak alındığında %66,7 sensitivite, %86,7 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.

7. Hasta grubunda olanların kolesterol, HDL ve LDL değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur. Gruplar arasında trigliserit değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

8. Hasta grubunda 23 hastada (%76,6) dislipidemi [HDL düzeyi sınırda düşük (HDL=40-45 mg/dl) veya düşük (HDL<40 mg/dl)] saptanmıştır.

9. Hipokolesterolemi ile ilgili öne sürülen mekanizmalar; anemiden kaynaklı oluşan plazma dilüsyonu, eritroid hiperplazisi ile ilişkili artan kolesterol ihtiyacı, sitokin salınımı ile makrofaf sistemi aktivasyonu, retiküloendotelyal sistem tarafından artan kolesterol alımı ve aşırı demir yüklenmesine bağlı karaciğer hasarıdır.

10. Ulaşabildiğimiz literatürde herediter sferositozlu pediatrik yaş grubunda hipokolesterolemi ile ilgili benzer büyüklükte bir çalışma yoktur; bu alandaki en geniş olgu serisini içermektedir. Herediter sferositoz hastalarında hipokolesterolemi patofizyolojisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

11. Herediter sferositoz hastalarında endokrinolojik değişiklikler, insülin salınımının değerlendirilmesi ve lipit metabolizması ile ilgili mevcut literatürde boşluklar mevcuttur. Bunların altında yatan nedenleri, tanı ve tedavisini aydınlatan çalışmalara ihtiyaç vardır.

12. Çalışmamızın herediter sferositozlu çocukluk çağı hasta grubunda yapılan; insülin sekresyonunda anlamlı derecede bozulma olduğunu gösteren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını öngörmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. Am Fam Physician. 2004 Jun 1 ve 69(11):2599-606.
2. Farias, M. G. (2017). Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 55(7), 944-948.
3. Yavropoulou, M. P., Pikilidou, M., Pantelidou, D., Tsalikakis, D. G., Mousiolis, A., Chalkia, P., et al. (2017). Insulin secretion and resistance in normoglycemic patients with sickle cell disease. Hemoglobin, 41(1), 6-11.
4. Angelopoulos, N. G., Zervas, A., Livadas, S., Adamopoulos, I., Giannopoulos, D., Goula, A., et al. (2006). Reduced insulin secretion in normoglycaemic patients with β -thalassaemia major. Diabetic medicine, 23(12), 1327-1331.
5. Simcox, J. A., & McClain, D. A. (2013). Iron and diabetes risk. Cell metabolism, 17(3), 329-341.
6. Porter, J., & Garbowski, M. (2013). Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book, 2013(1), 447-456.
7. Sheehan, A. G., Machida, H., & Butzner, J. D. (1993). Acute pancreatitis in a child with sickle cell anemia. Journal of the National Medical Association, 85(1), 70.
8. W. R. Yales AM, Hemolytic anemia In Rudolph's Pediatrics, 22th ed. .
9. Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Elsevier; 2016.
10. Ağaoğlu L, Karakaş Z. Hemolitik anemiler: Olcay Neyzi Pedyatri 4. syf:1301-2.
11. Lanzkowsky, P. (2016). Classification and diagnosis of anemia in children. In Lanzkowsky's manual of pediatric Hematology and oncology (pp. 32-41). Academic Press.
12. Elsevier/Saunders., Kliegman R. & Nelson W. E. (2011). Nelson textbook of pediatrics (19th ed.).

13. Ayhan, A. C., Yildiz, I., Yüzbaşıoğlu, S., Celkan, T., Apak, H., Ozkan, A., et al. (2012). Erythrocyte membrane protein defects in hereditary spherocytosis patients in Turkish population. *Hematology*, 17(4), 232-236.
14. Perrotta, S., Gallagher, P. G., & Mohandas, N. (2008). Hereditary spherocytosis. *The Lancet*, 372(9647), 1411-1426.
15. Iolascon, A., Avvisati, RA ve Piscopo, C. (2010). Kalıtsal sferositoz. *Transfusion clinique et biologique*, 17 (3), 138-142.
16. Bolton-Maggs, P. H., Langer, J. C., Iolascon, A., Tittensor, P., & King, M. J. (2012). Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis—2011 update. *British journal of haematology*, 156(1), 37-49.
18. Da Costa, L., Galimand, J., Fenneteau, O., & Mohandas, N. (2013). Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood reviews*, 27(4), 167-178.
19. Mentzer, W., Schrier, S. L., & Tirnauer, J. S. (2017). Hereditary spherocytosis: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Up to date*, 1.
20. Christensen, R. D., & Henry, E. (2010). Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 125(1), 120-125.
21. Gallagher, P. G., & Forget, B. G. (2001). Hereditary spherocytosis, elliptocytosis and related disorders. *Williams Hematology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1189-209.
22. Howard, S. R., & Dunkel, L. (2019). Delayed puberty—phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. *Endocrine reviews*, 40(5), 1285-1317.
23. Pinyerd, B., & Zipf, W. B. (2005). Puberty—Timing is everything!. *Journal of Pediatric Nursing*, 20(2), 75-82.
24. Endokrinoloji, Ö. G. P. (2003). Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pubertal fizyoloji. I. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 137-155.
25. 2008, BUNDAK R. -. *Türkiye Çocuk Hast Derg. ve* 2(2):58-64.
26. Malkoç, İ. (2006). Boy kısalıkları. *Van Tıp Dergisi*, 13(2), 67-70.

27. De Sanctis, V., Soliman, A. T., Canatan, D., Yassin, M. A., Daar, et al. (2019). Thyroid disorders in homozygous β -thalassemia: current knowledge, emerging issues and open problems. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1).
28. Demosthenous, C., Vlachaki, E., Apostolou, C., Eleftheriou, P., Kotsiafti, A., Vetsiou, E., et al. (2019). Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*, 24(1), 426-438.
29. Wimalawansa, S. J. (2018). Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 177-189.
30. Vogiatzi, Maria G., et al. "Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99.4 (2014): 1132-1141.
31. Keskin, M., & Kondolot, M. (2010). Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J clin res ped endo*, 2(3), 100-6.
32. Cappellini, M. D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A., & Viprakasit, V. (Eds.). (2014). *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*.
33. De Sanctis, Vincenzo, et al. "Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 17.1 (2013): 8-18.
34. Care, D. (2017). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl 1), S11-S24.
35. De Sanctis, V., Soliman, A. T., Elsedfy, H., Pepe, A., Kattamis, C., El Kholy, M., & Yassin, M. (2016). Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an update. *Expert review of hematology*, 9(4), 401-408.
36. Crary, S. E., Troendle, S., Ahmad, N., & Buchanan, G. R. (2010). Traditional laboratory measures of cardiovascular risk in hereditary spherocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 55(4), 684-689.

37. Troendle, S. B., Adix, L., Crary, S. E., & Buchanan, G. R. (2007). Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 49(6), 781-785.
38. Shalev, H., Kapelushnik, J., Moser, A., Knobler, H., & Tamary, H. (2007). Hypcholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *American journal of hematology*, 82(3), 199-202.
39. Yoon, J. M. (2014). Dyslipidemia in children and adolescents: when and how to diagnose and treat?. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 17(2), 85-92.
40. Blackett, P., George, M., & Wilson, D. P. (2018). Integrating lipid screening with ideal cardiovascular health assessment in pediatric settings. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(6), 1346-1357.
41. Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Biyokimyanın Temelleri*. Palme Yayıncılık, Ankara, 116, 118.
42. Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(5), 641-654.
43. Newsholme, P., & Krause, M. (2012). Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. *The Clinical Biochemist Reviews*, 33(2), 35.
44. Bratanova-Tochkova, T. K., Cheng, H., Daniel, S., Gunawardana, S., Liu, Y. J., Mulvaney-Musa, J., et al. (2002). Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes*, 51(suppl_1), S83-S90.
45. Harvey, R. A., & Ferrier, D. R. (2017). *Lippincott's illustrated reviews: biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.
46. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2014). *Robbins temel patoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.
47. David, G. G., & Temel, S. D. G. S. L. (2009). *Klinik Endokrinoloji*, 8. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri, 660-667.
48. Denton, R. M., & Tavaré, J. M. (1997). Molecular basis of insulin actions on intracellular metabolism. In *International Textbook of Diabetes Mellitus-second edition* (pp. 469-488). John Wiley & Sons, Inc.

49. Hunter, S. J., & Garvey, W. T. (1998). Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system 1. *The American journal of medicine*, 105(4), 331-345.
50. Liu, Z., & Barrett, E. J. (2002). Human protein metabolism: its measurement and regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283(6), E1105-E1112.
51. Reaven, G. (2004). The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 33(2), 283-303.
52. Chiu, K. C., & McCarthy, J. E. (1996). Promoter variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochemical and biophysical research communications*, 221(3), 614-618.
53. Withers, D. J., & White, M. (2000). Perspective: the insulin signaling system—a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology*, 141(6), 1917-1921.
54. Levy-Marchal, Claire, et al. "Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.12 (2010): 5189-5198.
55. Matthews, David R., et al. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." *diabetologia* 28 (1985): 412-419.
56. Viner, R. M., White, B., Barrett, T., Candy, D. C., Gibson, P., Gregory, J. W., .. & Wales, J. K. (2012). Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice Edition*, 97(3),98.
57. Chandrasekhar, T., Suchitra, M. M., Sachan, A., Bitla, A. R., & Rao, P. S. (2014). Indices of insulin resistance in paediatric obesity. *Journal of Clinical and Scientific Research*, 3(1), 7-13.

58. Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., McCarty, D., & De Courten, M. (2000). Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes care*, 23.
59. Choi, C. S., Kim, M. Y., Han, K., & Lee, M. S. (2012). Assessment of β -cell function in human patients. *Islets*, 4(2), 79-83.
60. Mohamed, S. A., Badawi, N. E., AbdelRasol, H. A., AbdelAziz, H. M., Khalaf, N. A., & Yousef, R. M. (2021). Impaired Pancreatic β -Cell Function in Critically Ill Children. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 603361.
61. Mandese, V., Bigi, E., Bruzzi, P., Palazzi, G., Predieri, B., Lucaccioni, L., ... & Iughetti, L. (2019). Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-9.
62. Rees, D. C., Williams, T. N., & Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *The Lancet*, 376(9757), 2018-2031.
63. Smiley, D., Dagogo-Jack, S., & Umpierrez, G. (2008). Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(2), 102-109.
64. Iughetti, L., Bigi, E., & Venturelli, D. (2016). Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. *World journal of clinical pediatrics*, 5(1), 25.
65. Braga, G. S., Saad, S. T. O., & Saad, M. J. A. (1991). Decreased insulin response to glucose in sickle cell trait. *Diabete et metabolisme*.
66. Eizirik, D. L., Colli, M. L., & Ortis, F. (2009). The role of inflammation in insulinitis and β -cell loss in type 1 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(4), 219-226.
67. Khodabandehloo, H., Gorgani-Firuzjaee, S., Panahi, G., & Meshkani, R. (2016). Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Translational Research*, 167(1), 228-256.
68. Ashraf, T. Soliman, et al. "An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassemia major: Conclusions and recommendations." *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 89.4 (2018): 481.

69. Dixit, N., Shaw, C. K., Varshney, G. A., Kumar, R., Saini, P. A., & Verma, P. (2021). Endocrinal complications in children and adolescents with thalassemia major in central India: an observational study. *Indian Journal of Pediatrics*, 1-6.
70. De, P., Mistry, R., Wright, C., Pancham, S., Burbridge, W., Gangopadhyay, K., et al. (2014). A review of endocrine disorders in thalassaemia. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2014.
71. Skordis, N. (2011). Endocrine investigation and follow up in thalassaemia. Time for specific guidelines. *Thalassemia reports*, 1(s2), e22.
72. Noetzli, L. J., Mittelman, S. D., Watanabe, R. M., Coates, T. D., & Wood, J. C. (2012). Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *American journal of hematology*, 87(2), 155-160.
73. Cario, H., Holl, R. W., Debatin, K. M., & Kohne, E. (2003). Insulin sensitivity and β -cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *European journal of pediatrics*, 162, 139-146.
74. Cario, H., Holl, R. W., Debatin, K. M., & Kohne, E. (2003). Disproportionately elevated fasting proinsulin levels in normoglycemic patients with thalassemia major are correlated to the degree of iron overload. *Hormone research*, 59(2), 73-78.
75. Demir, K., Özen, S., Konakçı, E., Aydın, M., & Darendeliler, F. (2017). A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS metrics. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 182.
76. Neyzi, Olcay, et al. "Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 7.4 (2015): 280.
77. Oliveira, Maria Christina Lopes Araujo, et al. "Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study." *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 34 (2012): 9-13.

78. Schündeln, M. M., Goretzki, S. C., Hauffa, P. K., Wieland, R., Bauer, J., Baeder, L., et al. (2014). Impairment of bone health in pediatric patients with hemolytic anemia. *PLoS One*, 9(10), e108400.
79. Cesur, M., Temiz, F., Acipayam, C., Kılınç, M., & Seringec Akkececi, N. (2019). Disordered bone metabolism in hereditary spherocytosis patients. *Hematology*, 24(1), 276-281.
80. Giusti, A., Pinto, V., Forni, G. L., & Pilotto, A. (2016). Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1368(1), 73-81.
81. Williams, K. M. (2016). Update on bone health in pediatric chronic disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 45(2), 433-441.
82. Al-Saqladi, A. W., Cipolotti, R., Fijnvandraat, K., & Brabin, B. J. (2008). Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Annals of tropical paediatrics*, 28(3), 165-189.
83. Soliman, Ashraf T., et al. "Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study." *Journal of tropical pediatrics* 45.1 (1999): 23-30.
84. El-Hazmi, M. A., Bahakim, H. M., & Al-Fawaz, I. (1992). Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *Journal of Tropical Pediatrics*, 38(6), 307-313.
85. Akohoue, S. A., Shankar, S., Milne, G. L., Morrow, J., Chen, K. Y., Ajayi, W. U., et al. (2007). Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatric research*, 61(2), 233-238.
86. Özen, S., Ünal, S., Erçetin, N., & Taşdelen, B. (2013). Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia.
87. Ohene-Frempong, K., & Steinberg, M. H. (2001). Clinical aspects of sickle cell anemia in adults and children. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, In Pathophysiology, and Clinical Management*, 611-70.
88. Hickman, Tamy B., et al. "Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: data from the Third

- National Health and Nutrition Examination Survey." *Preventive medicine* 27.6 (1998): 879-890.
89. Hartman, C., Tamary, H., Tamir, A., Shabad, E., Levine, C., Koren, A., et al. (2002). Hypocholesterolemia in children and adolescents with β -thalassemia intermedia. *The Journal of pediatrics*, 141(4), 543-547.
 90. Schilling, R. F., Gangnon, R. E., & Traver, M. (2006). Arteriosclerotic events are less frequent in persons with chronic anemia: evidence from families with hereditary spherocytosis. *American journal of hematology*, 81(5), 315-317.
 91. Vendrame, F., Olops, L., Saad, S. T. O., Costa, F. F., & Fertrin, K. Y. (2019). Hypocholesterolemia and dysregulated production of angiopoietin-like proteins in sickle cell anemia patients. *Cytokine*, 120, 88-91.
 92. Sasaki, J., Waterman, M. R., Buchanan, G. R., & Cottam, G. L. (1983). Plasma and erythrocyte lipids in sickle cell anaemia. *Clinical & Laboratory Haematology*, 5(1), 35-44.
 93. Amendola, G., Danise, P., Todisco, N., D'urzo, G., Di Palma, A., & Di Concilio, R. (2007). Lipid profile in β -thalassemia intermedia patients: correlation with erythroid bone marrow activity. *International Journal of Laboratory Hematology*, 29(3), 172-176.
 94. Shores, J., Peterson, J., VanderJagt, D., & Glew, R. H. (2003). Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*, 95(9), 813.
 95. Akinlade, K. S., Kumuyi, A. S., Rahamon, S. K., & Olaniyi, J. A. (2018). Insulin sensitivity, inflammation, and basal metabolic rate in adults with sickle cell anemia. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 8(2), 106.
 96. Kaul, D. K., & Hebbel, R. P. (2000). Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *The Journal of clinical investigation*, 106(3), 411-420.
 97. Akinlade, K. S., Atere, A. D., Olaniyi, J. A., Rahamon, S. K., & Adewale, C. O. (2013). Serum copeptin and cortisol do not accurately predict sickle cell anaemia vaso-occlusive crisis as C-reactive protein. *PLoS One*, 8(11), e77913.

98. Mandrup-Poulsen, T. (1996). The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*, 39(9), 1005-1029.
99. Fung, Ellen B., et al. "Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease." *British journal of haematology* 135.4 (2006): 574-582.
100. Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487-1495.
101. Fung, E. B., Gildengorin, G., Talwar, S., Hagar, L., & Lal, A. (2015). Zinc status affects glucose homeostasis and insulin secretion in patients with thalassemia. *Nutrients*, 7(6), 4296-4307.
102. Dehshal, M. H., Hooghooghi, A. H., Kebryaezadeh, A., Kheirabadi, M., Kazemi, S., Nasseh, A., ... & Pasalar, P. (2007). Zinc deficiency aggravates abnormal glucose metabolism in thalassemia major patients. *Medical science monitor*, 13(5), CR235.
103. Jansen, J., Karges, W., & Rink, L. (2009). Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(6), 399-417.
104. Alsultan, A. I., Seif, M. A., Amin, T. T., Naboli, M., & Alsuliman, A. M. (2010). Relationship between oxidative stress, ferritin and insulin resistance in sickle cell disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(6), 527-538.
105. Taher, Ali T., et al. "Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 120.5 (2012): 970-977.
106. Monge, L., Pinach, S., Caramellino, L., Bertero, M. T., Dall'omo, A., & Carta, Q. (2001). The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in beta-thalassemia major. *Diabetes and Metabolism*, 27(2 ve PART 1), 149-154.
107. Hramiak, I. M., Finegood, D. T., & Adams, P. C. (1997). Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clinical and investigative medicine*, 20(2), 110-118.

8.TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre hematolojik parametrelerin ortalama ve alt sınırları	2
Tablo 2. Anemilerin MCV değerine (eritrosit hacmine) göre sınıflandırılması	3
Tablo 3. HS’de moleküler defektler.....	6
Tablo 4. Herediter sferositozun klinik sınıflaması.....	7
Tablo 5. Herediter sferositozda klinik ve laboratuvar bulguları	8
Tablo 6. Herediter sferositozda tanısal testler.....	10
Tablo 7. Periferik yaymada sferosit görülen hastalıklar.....	11
Tablo 8. Yaşlara göre yıllık ortalama uzama miktarları	14
Tablo 9. National Cholesterol Education Program’ a göre dislipidemi sınırları 1.....	16
Tablo 10. National Cholesterol Education Program’ a göre dislipidemi sınırları 2.....	16
Tablo 11. İnsülin sekresyonunu etkileyen faktörler.....	18
Tablo 12. HOMA-IR’ ye göre insülin direnci varlığı	21
Tablo 13. İnsülin direncinde bazal insülin değerleri.....	21
Tablo 14. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 15. Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 16. Grupların kolesistektomi, splenektomi ve safra taşının karşılaştırılması	28
Tablo 17. Grupların kan parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 18. Grupların glukoz, insülin, C.peptit, HOMA-IR ve HOMA-beta değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 19. Grupların tiroid hormonlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 20. Grupların lipid panellerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 21. Hasta grubunda splenektomi varlığına göre lipid panellerinin karşılaştırılması	31
Tablo 22. Hasta grubunun hormon değerleri	32

Tablo 23. Vaka grubunda olanların insülin, HOMA-IR ve HOMA-beta değerlerinin korelasyonu 32

Tablo 24. Ölçülen parametrelerin hereditör sferositozu belirlemedeki spesifite ve sensitiviteyi 35



9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Eritrosit membranının basitleştirilmiş kesiti.	5
Şekil 2. Periferik yaymada sferositler (KSÜ Tıp Fakóltesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı arşivinden)	10
Şekil 3. HS için insülin değerinin ROC Eğrisi	35
Şekil 4. HS için HOMA-IR değerinin ROC Eğrisi	36
Şekil 5. HS için HOMA-beta değerinin ROC Eğrisi.....	36
Şekil 6. HS için insülin, HOMA-IR ve HOMA-beta değerinin ROC Eğrisi.....	37