



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA
DEMİR YÜKÜNE BAĞLI
EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuncay ÖNAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN**

EKİM -2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA
DEMİR YÜKÜNE BAĞLI
EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIKTEZİ

Dr. Tuncay ÖNAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Beta Talasemi Major Hastalarında Demir Yüküne Bağlı Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Tuncay ÖNAL
27.10.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof.Dr. Özlem USALAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Tez Danışmanı
Doç.Dr. Handan Haydaroglu ŞAHİN

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Özlem USALAN
Doç.Dr. Handan Haydaroglu ŞAHİN
Dr. Öğr. Üyesi. Özlem Nuray SEVER
Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
Prof. Dr. Suzan TABUR

ÖNSÖZ

Deneyimlerimden ve bilgilerimden yararlandığım ve şahsımın akademik olarak gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr.Özlem USALAN'a ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndagörevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini benden esirgemeyen, akademik duruşu, kişiliği açısından örnek aldığım ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ciddi yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran danışman hocam Sayın Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir aile ortamı olarak gördüğüm ve zevkle birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatımda; maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bu günlerimin mimarı olan annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA DEMİR YÜKÜNE BAĞLI EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuncay ÖNAL
Uzmanlık Tezi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN
2021, 49 sayfa

Giriş ve amaç: Beta Talasemi Major hastalarında demir yüküne bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği varlığının Fekal Elastaz-1 düzeyi ile değerlendirilmesi ve sonuçların klinik ve laboratuvar verileri ile korele edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji ve Gastroenteroloji polikliniklerine 02 Ağustos 2021-15 Eylül 2021 tarihleri arasında başvuran 40 beta talasemi majör tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma prospektif çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda; hasta ve gönüllülerden kan ve taze gaita örnekleri alınmış olup, kontrol grubu ile hasta grubu arasında biyokimya, hemogram, demir parametreleri ve Fekal elastaz-1 düzeyi karşılaştırıldı.

Bulgular: PEY tanısında, Fe-1 düzeyi temel alındığında Fe-1 > 200 normal, 100-199 arası hafif-orta PEY, < 100 ise şiddetli PEY olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda BTM grubunda; 15'i (%37,5) normal, 5'i (%12,5) hafif-orta PEY, 20'si (%50) şiddetli PEY olarak saptandı. Kontrol grubunda; 33'i (%78,57) normal, 3'ü (%7,14) hafif-orta PEY, 6'sı (%14,29) şiddetli PEY olarak saptandı. Fe-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ($p < 0,05$). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde üre, BUN, total protein, total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, AST, ALP, GGT, LDH, trigliserid, serum demir, ferritin, lökosit, nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Aksine, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol, UIBC, TIBC, MCV ve Hb değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmadatransfüzyon bağımlı BTM hastalarının demir birikimi ile PEY arasındaki ilişki araştırılmış ve gösterilmiştir. Transfüzyon bağımlı BTM hastalarında Fe-1 düzeyi düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar, Fe-1 ölçümünün BTM hastalarında PEY tanısında kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Beta talasemi majör, fekal elastaz, ekzokrin pankreas yetmezliği

ABSTRACT

EVALUATION OF EXOCRINE PANCREAS INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH IRON-LOADED BETA THALASSEMIA MAJOR

Tuncay ÖNAL, M.D

Residency Thesis,

Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Dr. Handan HAYDAROĞLU SAHİN

2021, 49 page

Introduction and purpose: It was aimed to evaluate the presence of exocrine pancreatic insufficiency due to iron load in patients with Beta Thalassemia Major, by fecal Elastase-1 level. These results were correlated with clinical and laboratory data.

Material-Method: 40 patients with beta thalassemia major and 42 healthy control groups who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Şahinbey Research and Application Hospital Hematology and Gastroenterology outpatient clinics between August 02 and September 15, 2021 were included in the study. The study is a prospective study. In our study; Blood and fresh stool samples were taken from patients and volunteers. Biochemistry, hemogram, iron parameters and fecal elastase-1 levels were compared between the control group and the patient group.

Results: Based on Fe-1 level in the diagnosis of EPI, Fe-1 > 200 was considered normal, 100-199 mild-moderate, and < 100 severe exocrine pancreatic insufficiency. In our study, in the BTM group; 15 (37.5%) were normal, 5 (12.5%) were mild-moderate, and 20 (50%) were severe. In the control group; 33 (78.57%) were normal, 3 (7.14%) were mild-moderate, and 6 (14.29%) were severe. Fe-1 level was found to be significantly lower in the patient group than in the control group ($p < 0.05$). When laboratory parameters were examined, urea, BUN, total protein, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, AST, ALP, GGT, LDH, triglyceride, serum iron, ferritin, leukocyte, neutrophil, thrombocyte and lymphocyte values were significantly higher in the patient group than in the control group. ($p < 0.05$). On the contrary, creatinine, total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol, UIBC, TIBC, MCV and Hb values were found to be significantly lower in the patient group than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, the relationship between iron accumulation and EPI in transfusion-dependent BTM patients was investigated and demonstrated. Fe-1 levels were found to be low in transfusion-dependent BTM patients. These results show that Fe-1 values can be used in the diagnosis of EPI in BTM patients.

Key words: Beta thalassemia major, fecal elastase, exocrine pancreatic insufficiency

İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası	
Önsöz	iv
Özet	v
Abstract	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Tablolar	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemoglobin Yapısı.....	3
2.2. Talasemi Tanımı Ve Tarihçesi.....	4
2.3. Talasemi Epidemiyolojisi.....	5
2.4. Talasemilerin Sınıflandırılması.....	5
2.4.1. Alfa Talasemi.....	6
2.4.2. Beta Talasemi.....	7
2.4.2.1. Beta Talasemi Minör.....	8
2.4.2.2. Beta Talasemi İntermedia.....	8
2.5. Beta Talasemi Majör.....	9
2.5.1. Beta Talasemi Majör Laboratuvar Bulguları.....	11
2.5.2 Beta Talasemi Major Hastalarında Tedavi.....	12
2.5.2.1. Transfüzyon.....	12
2.5.2.2 Şelasyon Tedavisi.....	13
2.5.2.3. Splenektomi.....	15
2.5.2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	16
2.5.3. Beta Talasemi Majör Komplikasyonları.....	16
2.5.3.1. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar.....	16
2.5.3.2 Demir Birikimi.....	17
2.5.3.3. Kardiyak Komplikasyonlar.....	18
2.5.3.4 Hepatik Komplikasyonlar.....	19
2.5.3.5 Endokrin Komplikasyonlar.....	19
2.5.3.6 Enfeksiyonlar.....	20
2.6. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik.....	20
2.6.1 Etyopatogenez.....	20
2.6.2. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Kliniği.....	22
2.6.3 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısı.....	22
2.6.3.1. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısında Fekal Elastaz-1 Testi.....	23
2.6.4. PEY Takibi.....	24
2.6.5. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Beta Talasemi Majör İlişkisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışmanın Dizaynı.....	25
3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri.....	25

3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri..	25
3.4. Laboratuvar Analiz Yöntemleri.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz.....	27
BULGULAR.....	28
4.1. Çalışma Populasyonunun Demografik Özellikleri.....	28
4.2. Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Laboratuvar Parametreleri.....	28
4.3. Çalışma Gruplarının Lipid Laboratuvar Parametreleri.....	30
4.4. Çalışma Gruplarının Demir Laboratuvar Parametreleri.....	30
4.5. Çalışma Gruplarının Hemogram Laboratuvar Parametreleri.....	31
4.6. Çalışma Gruplarının Fekal Elastaz-1 Laboratuvar Parametreleri.....	32
4.7. Hasta Grubun Ferritin Değerlerinin Fekal Elastaz-1'le İlişkisi.....	32
4.8. Hasta Grubun Yıllık Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Miktarı İle Fekal Elastaz-1 İlişkisi.....	33
4.9. Fekal Elastaz-1 İle Değişkenler Arasında Korelasyon.....	33
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

α -globulin: Alfa globülin

α -talasemi: Alfa talasemi

β -globulin: Beta Globulin

β -talasemi: Beta Talasemi

BTI: Beta Talasemi İntermedia

BTM: Beta Talasemi Major

CCK: Kolesistokinin

DFO: Desferoksamin

DFP: Deferipron

DFX: Deferasiroks

ELISA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

EPO: Eritropoietin

ES: Eritrosit Süspansiyonu

Fe-1: Fekal Elastaz-1

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GVHD: Greft Versus Host Hastalığı

Hb: Hemoglobin

Hb A: Hemoglobin A

HbA2: Hemoglobin A2

Hb Bart's: Hemoglobin Bart's

Hb F: Fetal Hemoglobin

HbH: Hemoglobin H

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Lökosit Antijen

HRP: Horseradish Peroxidase
HTLV: İnsanT-lenfotropikvirüsü
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OR: Otozomal Resesif
PEY: Pankreas Ekzokrin Yetmezlik
RBC: Red Blood Cell
RDW: Eritroist Dağılım Genişliği
RES: Retiküloendotelial Sistem
TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TRALI: Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı
UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
VIP: Vazoaktif İntestinal Peptit

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hemoglobin (Hb) Yapısı

Şekil 2: Hem Yapısı

Şekil 3: A-Globulin ve B-Globulin Gen Ailesi

Şekil 4: Talasemilerin Globin Zincirine Göre Sınıflandırılması

Şekil 5: Talasemi Sınıflandırılması ve Fenotip-Genotip Korelasyonu

Şekil 6: Talaseminin Patofizyolojisi

Şekil 7: BTM Hastalarında Demir Yüküne Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Şekil 8: PEY Etiyolojisi



TABLolar

Tablo 1: Talasemi İntermedia Ve Talasemi Majör Karşılaştırılması

Tablo 2: Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri

Tablo 3: Beta Talasemide Hemoglobin Tipleri (Yaş > 12 Ay)

Tablo 4: Talasemide Demir Şelatörleri

Tablo 5: Tranfüzyonla İlişkili Komplikasyonlar

Tablo 6: Çalışma Gruplarının Cinsiyet Verileri

Tablo 7: Çalışma Gruplarının Yaş Verileri

Tablo 8: Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Laboratuvar Parametreleri

Tablo 9: Çalışma Gruplarının Lipid Laboratuvar Parametreleri

Tablo 10: Çalışma Gruplarının Demir Laboratuvar Parametreleri

Tablo 11: Çalışma Gruplarının Hemogram Laboratuvar Parametreleri

Tablo 12: Fe-1 Düzeyine Göre PEY Gruplandırılması

Tablo 13: Çalışma Gruplarının Fe-1 Laboratuvar Parametreleri

Tablo 14: Tablo 14: BTM Grubunun Ferritin ve Fe-1 Değerlerinin İlişkisi

Tablo 15: Hasta Grubuna Ait Fekal Elastaz İle Diğer Parametrelerin İlişkisi

1. GİRİŞ

Talasemi, normal hemoglobin (Hb) yapısında bulunan globin zincirlerinin sentezlenememesi ya da eksik sentezlenmesi sonucu, eritrositlerin Hb içeriğinin azalması ve anemi ile sonuçlanan bir grup kan hastalıkları anlamına gelmektedir ve hastalık otozomal resesif (OR) geçiş gösterir (1). Defektif genin türüne ve sentezi bozulan globin tipine göre alfa, beta, delta, gamma olarak sınıflandırılırlar. Beta talasemi majör (BTM), Cooley ve Lee tarafından anemi, kafa ve yüz kemiklerindeki genişlemelere bağlı mongoloid yüz görünümü olan transfüzyon almamış çocuklarda ilk splenomegali serisi olarak 1925'te tanımlanmıştır (2).

Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya nüfusunun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Türkiye'de Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde taşıyıcılık sık olarak görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcısı ve yaklaşık 5000 beta talasemi hastası vardır (3).

BTM hastalarında bozulmuş beta globülin (β -globulin) sentezi, eşlenmemiş alfa globülin (α -globulin) zincirinin birikmesine yol açmaktadır (4). Eşlenmemiş α -globulin zincir fazlalığı eritrositlerde hasara, buna bağlı hemolize, kemik iliğinde inefektif eritropoeze ve sonuç olarak anemiye neden olur. Anemiye bağlı eritropoietin (EPO) üretimi artmakta ve bunun sonucunda ekstramedüller hematopoez meydana gelmektedir. Extramedüller hematopoez nedeniyle hastalarda tipik talasemik yüz görünümü olan burun kökünde basıklık, mongoloid yüz görünümü gibi iskelet-yüz değişiklikleri ve hepatosplenomegali görülmektedir (5).

Tedavide tekrarlayan kan transfüzyonları kaçınılmazdır, bu da demir yüklenmesi ile kalp, karaciğer, endokrin bezler gibi birden fazla organda fonksiyon bozukluğuna neden olur. BTM hastalarında en önemli ölüm sebebi demir birikimine bağlı gelişen kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliğidir (6).

BTM seyri sırasında aşırı demir yüklenmesine bağlı çoklu endokrin bozukluklar gelişebilir. Hastaların çoğu, iyi yapılmış demir şelasyon tedavisine rağmen transfüzyonel hemosiderozun sonucu olan hipogonadotropik hipogonadizm'e bağlı olarak infertil olabilmektedir (7).

Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY), pankreas enzimleri ve sodyum bikarbonatın yetersiz salgılanması ile karakterize klinik bir durumdur. PEY tanısı koymak için direk ve indirek pankreas fonksiyon testleri kullanılır. Direk testler: kolesistokinin testi, sekretin-kolesistokinin testi, sekretin testi ve sekretinle uyarılmış Manyetik rezonans

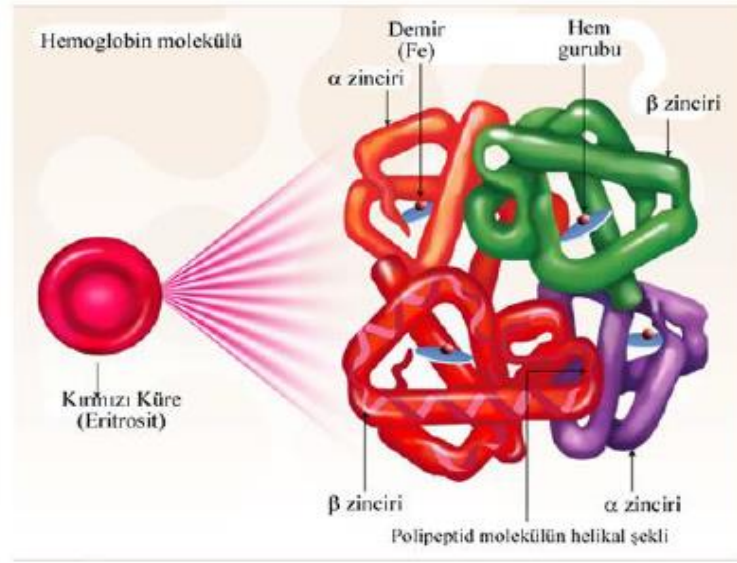
kolanjiyopankreatografi (MRCP) testidir. İndirek testler: Lundh testi, Fekal elastaz-1 (Fe-1) ölçümü, fekal kimotripsin ölçümü, 72 saatlik gaitada yağ ölçümü, serum tripsinojen testi ve trigliserit nefes testidir (8). Direk testler pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmenin en güvenilir yöntemi olsa da bu yöntemin pahalı ve invaziv olması pankreas fonksiyonunun dolaylı ölçümlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir. İndirek pankreas fonksiyon testleri daha düşük duyarlılığa sahiptir ancak doğrudan pankreas testlerinden daha fazla uygulanabilirliğe sahiptir. İndirek yöntemlerden biri Fe-1 ölçümüdür (9). Fe-1, pankreas asiner hücreleri tarafından salgılanan proteolitik bir enzimdir. Pankreas ekzokrin salgısı içerisinde duodenuma geçen elastaz, tripsin tarafından aktive edilir (10). İntestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmadan gaita ile atılır. Fe-1'in safra tuzlarına bağlı olmasının intestinal geçişleri sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunmasını ve parçalanmamasını sağladığı gösterilmiştir. Fe-1'in önemi, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, feçeste pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalması, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalığından etkilenmemesinden kaynaklanır(11).

Bu çalışmada; BTM hastalarında demir yüküne bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği varlığının belirlenmesi ve sonuçların klinik ve laboratuvar verileri ile korele edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

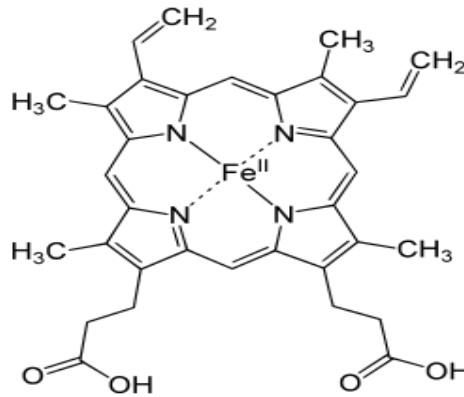
2.1. Hemoglobin Yapısı

Hb, eritrositlerdeki çok özelleşmiş bir protein molekülü olup oksijenin akciğerlerden dokulara taşınmasında görev alır. Her bir eritrosit yaklaşık 300 milyon Hb molekülü içerir (1). Konjuge bir protein olan Hb yaklaşık 64.500 dalton ağırlığında, 6,4 nm çapında sferik yapıdadır. Hb, hem ve polipeptid yapıdaki globin zincirlerinden oluşmaktadır (şekil 1) (12).



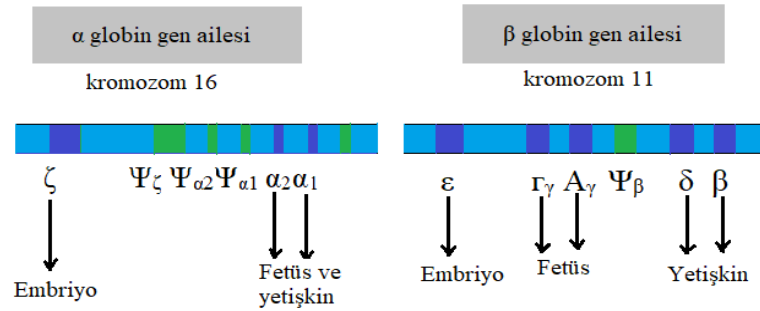
Şekil 1: Hemoglobin (Hb) yapısı (12).

Tüm Hb'lerde hem grubu aynıdır. Hem, ortasında Fe^{+2} bulunan, yan zincirlere sahip, birbirine metil köprüleri ile bağlanmış dört pirol halkasından (protoporfirin IX kompleks) oluşmaktadır (şekil 2). Hem'in yapısında bulunan ferroz demir atomları oksijene (O_2) bağlanır ve oksijenin taşınmasında görev alır (13-14).



Şekil 2: Hem yapısı (12).

Hb molekülü, globin kısmındaki polipeptid zincirlerinin aminoasit sayıları ve dizilimleri bakımından farklılık göstermektedir(14). Globin zincirlerini sentezleyen genler alfa (ζ - $\Psi\zeta$ 1- $\Psi\alpha$ 2- $\Psi\alpha$ 1- α 2- α 1- θ) ve beta (ϵ - $G\gamma$ - $A\gamma$ - $\Psi\beta$ - δ - β) genler olmak üzere iki ayrı grupta toplanmışlardır (şekil 3). α polipeptid zincirleri 141 aminoasitten, β polipeptid zincirleri ise 146'şar aminoasitten oluşmaktadır. Globin zincirlerinin bu özelleşmiş yapısı, 16. (α gen kümesi) ve 11. (β gen kümesi) kromozomların DNA'sındaki genler tarafından kodlanmaktadır (15).



Şekil 3: α -globulin ve β -globulin gen ailesi (16).

Farklı zincir tipleri, farklı Hb tiplerinin oluşmasına neden olur. Embriyonik Hb'ler gebeliğin 3-10. haftalarında yolk sakta, eritrositlerin içerisinde ilk üretilen Hb tipidir. Embriyonik Hb'ler, ζ 2 ϵ 2 (Gower I), α 2 ϵ 2 (Gower II), ζ 2 γ 2 (Portland) gibi farklı globin genlerinin tetramerler oluşturarak bir araya gelmesi sonucu oluşur(17).

Fetal Hb (Hb F) (α 2 γ 2), fetus ve yenidoğanın major hemoglobindir. Sıklıkla postnatal yaklaşık 3. ayda HbF dominant Hb olma özelliğini Hemoglobin A (Hb A)'ya bırakır. Hb F sıklıkla yaşamın ikinci yılında %2'nin altına iner (1).

Sağlıklı erişkinHb elektroforezinde;>%95 Hemoglobin A (HbA, α 2 β 2), %2-3,5 HemoglobinA2 (HbA2, α 2 δ 2) ve <%2 HemoglobinF (HbF, α 2 γ 2) bulunur(18).

2.2. Talasemi Tanımı ve Tarihçesi

Talasemi,Hb molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması ya da az miktarda yapılması ile karakterize OR geçişli kalıtsal bir hastalıktır (19).

Talasemi, ilk kez 1925 yılında Thomas Benton Cooley ve Pearl Lee isimli doktorlar tarafından tanımlanmıştır. Cooley, çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği

ve kemik deformitelerinin görüldüğü klinik tabloyu tanımlamış ve hastalık uzun yıllar Cooley Anemisi olarak anılmıştır(19).

1936 yılında da Whipple ve Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz ülkelerinden gelmesi nedeni hastalığa Yunanca da “deniz” anlamına gelen thalas ve “kan” anlamına gelen emia kelimelerine birleştirilerek deniz kenarında görülen anemi anlamına gelecek “thalassemia” adını vermişlerdir (20).

2.3. Talasemi Epidemiyolojisi

Talasemi; Akdeniz havzasında, Orta Doğu'da, Afrika'nın tropik ve subtropik bölgelerinde, Asya kıtasının alt bölgelerinde ve Güneydoğu Asya'da özellikle yüksek oranda görülür. Bu bölgelere Talasemi Kuşağı adı verilmektedir. En yüksek talasemi sıklığı Maldivler (%18), Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya'da (%3-5) bildirilmektedir (21). Hb bozukluklarının tropikal ülkelerin birçoğunda yaygın görülmesinin en önemli nedeni heterozigot bireylerin malarıyadan korunması nedeniyle oluşan bir doğal seleksiyon olduğu düşünülmektedir (22).

Ülkemizde yaklaşık 80 yıllık bir talasemi geçmişi vardır. Türkiye’de BTM’li ilk hasta 1941’de bildirilmiştir (23). 1958’de ilk klinik ve hematolojik çalışmalar Aksoy ve ark. tarafından yapılmıştır. 1971’de Çavdar ve Arcasoy, Beta talasemi genel görülme sıklığının %2,1 olduğunu bildirmiştir (24). 2006 yılında Gürbak M. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Beta Talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,84 olarak saptanmıştır (25). 2003 yılında evlenen çiftlerin %30’u taranır iken, yıllar içerisinde giderek artırılarak 2010 yılında yüzde 85’i taranmış, hasta çocuk doğum sayısı 2002 yılında 272 iken, 2010 yılında 25’e düşmüştür. Türkiye’de 2014 yılında yaklaşık 5,500 kayıtlı hemoglobinopatili hasta mevcuttur(26).

2.4. Talasemilerin Sınıflandırılması

Tüm talasemi sendromlarının ortak özelliği, α veya β globin zincirinin dengesiz üretiminden kaynaklanmaktadır. Alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği alfa-talasemi, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği beta-talasemi olarak adlandırılır(27). Şekil 4 te özetlenmiştir (28).



Şekil 4:Talasemilerin globin zincirine göre sınıflandırılması(28).

2.4.1. Alfa Talasemi

Alfa globin zincirlerinin sentezlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan OR geçiş paternine sahip hemoglobinopatidir. Homolog kromozomların her birinde ikişer tane olmak üzere toplam dört tane α globin geni vardır ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), genlerdeki defekt sayısına göre 4 farklı klinik tablo oluşmaktadır. Bunlar sessiz taşıyıcı ($\alpha\alpha/\alpha^-$), alfa talasemi taşıyıcı ($-\alpha/-\alpha$ veya $--/\alpha\alpha$) Hemoglobin H (HbH) hastalığı ($-\alpha/--$) ve hidrops fetalistir ($--/--$) (29).

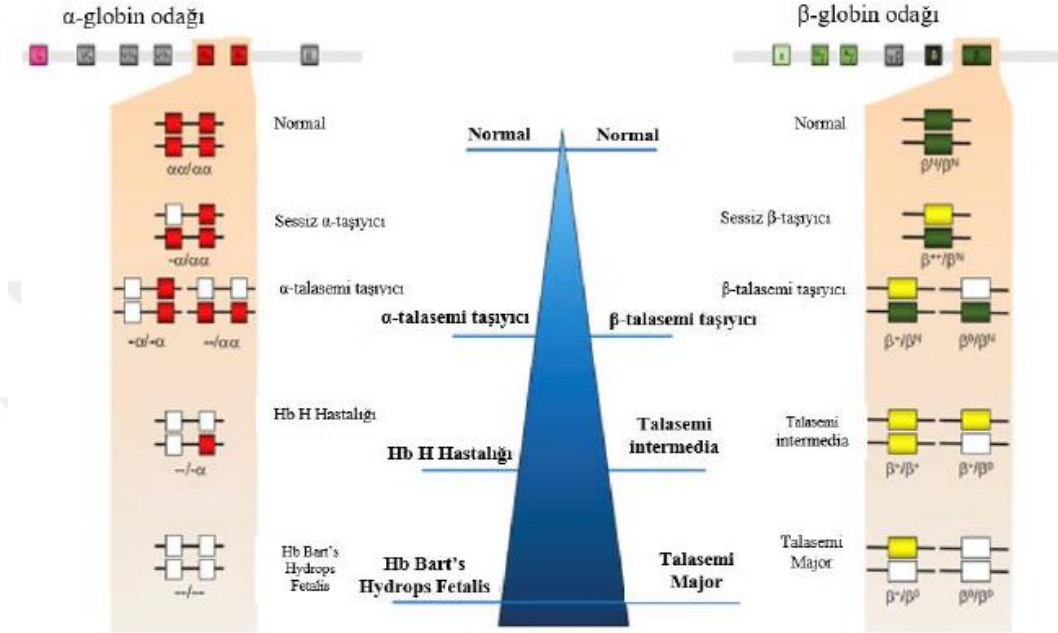
I. Sessiz α taşıyıcısı ($-\alpha/\alpha\alpha$): Alfa geninin birinde mutasyon vardır. Tümüyle asemptomatiktir, klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldir. Bu bireyler ancak in- vitro Hb zincir sentezi veya DNA çalışmaları ile tespit edilebilirler (17).

II. α Talasemi taşıyıcısı ($--/\alpha\alpha$) ya da ($-\alpha/-\alpha$): İki alfa geninde mutasyon vardır. Yenidoğan döneminde Hemoglobin Bart's (Hb Bart's) %5-10 oranında bulunur fakat 6. aydan sonra kaybolur. Klinik olarak normaldirler, tam kan sayımında MCV ve MCH değerleri düşük, periferik yaymada; hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromazi görülebilir. Tanı genetik çalışmalar ile konulabilir (29).

III. HbH hastalığı ($--/-\alpha$): Üç alfa geninde delesyon mevcuttur. Yenidoğan döneminde Hb elektroforezinde %20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir, sonrasında yerini %5-30 oranında HbH'ye (β_4) bırakır. Hbdeğerleri genellikle 7-11 g/dL civarındadır. Beta talasemi intermedia (BTI)'ya benzeyen bir klinik tabloya yol açar. Bazı hastalarda hiç transfüzyon gereksinimi olmazken, bazılarında aralıklı hatta düzenli transfüzyon gerekebilir. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Talasemik yüz görünümü, hepatosplenomegali, bacak ülserleri, indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (30).

IV. Alfa talasemi majör ($--/--$): Dört alfa geninde kısmi/tam delesyon veya fonksiyon kaybı mevcuttur. Doğumda major Hb, Hb Bart's olup az miktarda HbH ve Hb Portland olabilir. Hidrops fetalis nedeniyle bu bebekler sıklıkla intrauterin dönemde kaybedilirler (17).

Alfa talasemide, α -globin zincirinin eksikliğinde oluşabilecek klinik formlar ve beta talasemide, β -globin zincirinin eksikliğinde oluşabilecek klinik formlar Şekil 5'te gösterilmiştir (31).



Şekil 5: Talasemi sınıflandırılması ve fenotip-genotip korelasyonu (31).

2.4.2. Beta Talasemi

Beta talasemi, dünya çapında yaygın görülen OR hastalıklardan biridir. Hastalık, Hb yapısında bulunan zincir genlerinden biri olan β -globin genindeki otozomal mutasyonlardan kaynaklanmakta olup, β -globin zincir sentezinin azalması veya yokluğu ile meydana gelmektedir. Alfa talasemilerdeki delesyonel mutasyonların aksine, Beta talasemide genellikle 11. kromozomdaki β -globin geninde nokta mutasyonlar görülür (17).

Moleküler düzeyde, β -talasemi mutasyonları oldukça heterojendir ve literatürde 200'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (32). Türk toplumunda otuz aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Türkiye'de en sık görülen mutasyon; IVS-I-110 (%40) olup, bunu IVS-I-6, IVS-I-1, FSC-8, IVS-I-1, IVS-II-745, IVS-II-1, Cd39 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (33).

Klinik farklılık; α -talasemilerde fonksiyonel genlerin sayısı nedeniyle oluşurken, β -talasemide ise mutasyonların çeşitliliği nedeniyle oluşmaktadır. Birçok mutasyonda β -globin geni hiç eksprese edilemez iken (β^0), bazı mutasyonlarda β -globin geninde azalmış ekspresyon mevcuttur (β^+). Ayrıca hastalığın klinik şiddetini belirleyen tek etken β -globin gen ekspresyonu olmayıp, α ve β globin proteinlerinin sentezindeki dengesizlik de etkilidir.

Homozigot veya heterozigot beta talasemi hastalarında ek olarak α -globin geni mutasyonu da mevcut ise zincirler arası dengesizlik azalır ve klinik daha hafif seyreder (34).

Beta talasemi, hastalığın klinik seyrine göre 3 başlık altında toplanılabilir; Beta Talasemi Minör (taşıyıcı), Beta talasemi intermedia (BTI) ve Beta talasemi majör (BTM). Talasemi taşıyıcılarında β geninde heterozigot mutasyon varken, BTI ve BTM'li hastalarda homozigot mutasyon söz konusudur (35).

2.4.2.1. Beta Talasemi Minör

Tek bir defektif β -globin genine sahip taşıyıcılardır. Beta talasemi minör taşıyıcıları çoğunlukla klinik olarak asemptomatiktir, ancak çoğu zaman hafif bir anemi kliniğe eşlik eder. Beta talasemi taşıyıcı hastalarının tam kan sayımında hafif bir hipokrom mikrositer anemi vardır, ortalama eritrosit hacmi (MCV) <80 fl, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) <27 pg iken; eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise normaldir. Bu tür hastalar özel bir tedaviye ihtiyaç duymazlar ve gereksiz demir takviyelerinden kaçınmalıdırlar (36).

Hb elektroforezi; %90'dan fazla hastada HbA₂'nin %3,4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur (37).

2.4.2.2. Beta Talasemi İntermedia

BTI; klinik bulguları talasemi minör kadar hafif olmayan ve BTM'den daha az şiddetli olan hastalara uygulanan klinik bir tanımlamadır. Rietti Greppi Micheli 1955'te Talasemi minor ve BTM arasında klinik fenotipi olan talasemi hastasını, talasemi intermedia olarak tanımlamıştır (38).

BTI belli klinik ortamlarda ve genellikle tanımlanmış dönemlerde zaman zaman veya sık transfüzyon gerektirebilecek olmasına rağmen; hayat boyu düzenli transfüzyon gerektirmeyen hasta grubu olarak kabul edilir. Hafif derecede etkilenen hastalar yetişkin döneme kadar tamamen asemptomatiktir, sadece hafif anemi mevcut olup; Hb seviyelerini 7 ile 10 g/dL arasındadır. Mikrositer-hipokromik anemi (düşük MCV ve düşük MCH) görülür ve periferik yaymada hafif-şiddetli mikrositoz ve hipokromi, anizopoikilositoz, polikromazi, hedef hücre, bazofilik noktalanma ve çekirdekli alyuvar (RBC) görülür (39).

Hb elektroforezinde HbA %80'e kadar yüksek görülebilir, HbA₂ normal veya %7'ye kadar yükselmiştir, HbF %10'un üzerindedir. BTI'lı hastaların tedavisinde ilk adım genellikle transfüzyon olmadığı için BTI ve BTM arasındaki ayırıcı tanı önemlidir (Tablo 1) (40).

	Talasemiİntermedia	TalasemiMajör
KlinikBulgular		
Görölmeyası	>2	<2
Splenomegali	Şiddetli	Şiddetli
Hematolojikveriler		
Hbdüzeyleri(g/dL)	8-10	<7
HbF(%)	10-50(%100ekadar yüksekolabilir)	>%50
HbA2(%)	>4	<4
Genetikve moleküler özellikler		
Ebeveynler	Biriyadaikisiatipik betatalasemitaşıyıcısı	İkisitipikbeta talasemitaşıyıcısı
Mutasyontipi	Sessiz-hafif	Ağır

Tablo 1: Talasemi İntermedia ve Talasemi Majör karşılaştırılması
(Hb: hemoglobin,HbF:fetalhemoglobin, HbA2:hemoglobin A2) (40).

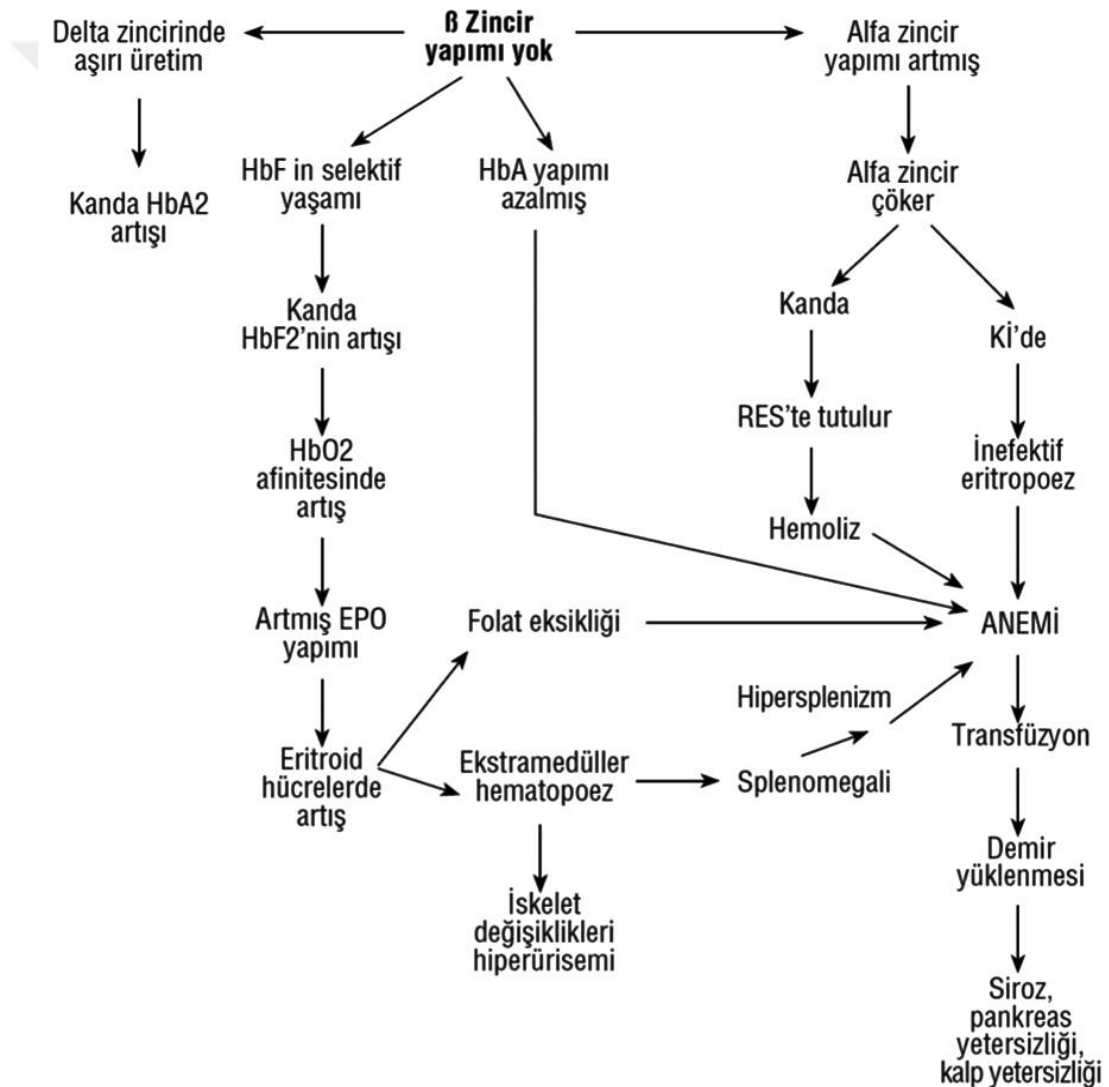
2.5. Beta Talasemi Majör

β globin zincir üretiminin sıklıkla hiç olmaması ($\beta 0$) sonucu ortaya çıkar. α globin zincirler, β globinlerle eşleşemediği için rölatif olarak artar. BTM hastalarında β globin geninin, homozigot ya da çift heterozigot mutasyonlarına bağlı olarak beta globin geni sentezlenememekte veya az sentezlenmektedir.

Eritrositlerde α globin zincirinin fazlalığına bağlı olarak, eritrosit membranında hasarlanma, buna bağlı olarak eritrositlerde hemoliz ve kemik iliğinde inefektif eritropoez ve bunların sonucu olarak anemi görülmektedir. Anemi EPO üretimini artırmakta, ekstramedüller hematopoez gelişmekte; hastalarda hepatosplenomegali ve yüzde iskelet değişiklikleri (Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi içeren mongoloid yüz görünümü) oluşmaktadır. BTM hastalarda klinik, hastaların uygun tedavi alıp almadıklarına bağlı olarak çok değişkendir. Uygun tedavi alan hastalarda hiçbir klinik bulgu gözlenmezken uygun tedavi almayan hastalar ağır klinik bulgular ile kaybedilirler(17).

BTM tanısı alacak bebeklerde doğumda klinik bulgu yoktur. HbF nedeniyle hastalar asemptomatiklerdir. Yaşamın 4-6 aylarında anemi ve anemiye bağlı semptomlar ortaya çıkar. Halsizlik, iştahsızlık, beslenme güçlüğü, solukluk, kilo alamama, büyüme ve gelişmede gecikme, karın şişliği (karaciğer dalak büyümesine bağlı) sık enfeksiyon gibi bulgular ile prezente olurlar. Kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda anemi derinleşir kalp yetmezliği bulguları gelişir ve hastalar kalp yetmezliğinden kaybedilebilir. Kan transfüzyonu alan BTM hastalarında, düzenli transfüzyona bağlı olarak gelişen demir birikimi (sekonder hemakromatozis) organ yetmezliklerine yol açar(17).

BTM ayrıntılı patofizyolojisi şekil 6 da gösterilmiştir (20).



Şekil 6: Talaseminin patofizyolojisi.

(RES: Retiküloendotelial sistem; Kİ: Kemik iliği; EPO: Eritropoietin) (20).

2.5.1. Beta Talasemi Majör Laboratuvar Bulguları

Hb, Hemotokrit(Hct) düzeyleri ve eritrosit sayısı çok düşüktür, RDW artmıştır. BTM'de, Hb<7g/dL, MCV; 50-70 fL, MCH; 12-20 pg laboratuvar bulguları hastalık için karakteristiktir (Tablo 2)(19,41).

Eritrositindeksleri	Normal		Talasemi	
	Erkek	Kadın	BTM	Beta talasemi minör
MCV(fL)	89.1 ± 5.01	87.6 ± 5.5	50-70	<79
MCH(pg)	30.9 ± 1.9	30.2 ± 2.1	12-20	<27
Hb(g/dL)	15.9 ± 1.0	14.0 ± 0.9	<7	Erkekler:11.5-15.3
				Kadınlar:9.1-14

Tablo 2:Beta Talasemide Eritrosit İndeksleri (19,41).

(MCV: Ortalama eritrosit hacmi,MCH:Ortalamaeritrosit hemoglobini,
Hb: Hemoglobin,BTM: Betatalasemi major).

Hb paterni beta talasemi gen mutasyonu türüne göre değişir. Beta globin zincir sentezinin olmaması ile karakterize β^0 -talasemide HbA yoktur, HbF %95-98 ve HbA2 %2-5'dir. β^0 /Beta bileşik heterozigotlarda veya rezidüel beta globin içeriği olan β^+ talasemi homozigotlarda, Hb paterni % 10-30 arasında HbA, % 70-90 kadar HbF ve % 2-5 HbA2 şeklindedir (Tablo 3)(41).

Hemoglobintipi	normal	β^0 - talasemiho mozigot	β^+ - talasemihomozigot veya β^+/β^0 bileşikhe terozigot	β - talasemimi nör
HbA	%96-%98	0	%10-%30	%92-%95
HbF	<%1	%95-%98	%70-%90	%0,5-%4
HbA ₂	%2-%3	%2-%5	%2-%5	>%3,5

Tablo3: BetaTalasemideHemoglobinTipleri(yaş>12ay)(19,41).

(HbA:Olgunhemoglobin,HbF:Fetalhemoglobin,HbA₂:Hemoglobin A2)

2.5.2. Beta Talasemi Major Hastalarında Tedavi

BTM hastalarında tedavi genel olarak; eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonundan oluşmaktadır(1,17).

2.5.2.1. Transfüzyon

BTM hastalarının tedavisinde en büyük destek kan transfüzyonudur. Transfüzyon ile Hb düzeyinin yükseltilip kanın oksijen taşıma kapasitesinin artırılması amaçlanır ve bu şekilde doku hipoksisi azalır. Transfüzyon normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasına yardımcı olur. Transfüzyonla EPO düzeyi düşerek masif eritroid hiperplazi baskılanır, kemik iliği hiperplazisi baskılanır ve intestinal demir emilimi azalır (17,42).

Talasemi majör hastaları için önerilen tedavi, yaşam boyu, transfüzyondan hemen önceki Hb seviyesini 9-10.5g/dl olacak şekilde, 2-5 hafta aralarla düzenli olarak kan transfüzyonu yapılmasıdır. Hedef Hb değeri 12 g/dl'dir. Bu transfüzyon rejimi, normal büyüme-gelişme ile normal fiziksel aktiviteye olanak verirken, kemik iliği aktivitesini yeterince baskılar ve transfüzyon ile ilişkili demir birikiminin en aza inmesini sağlar. Kalp hastalığı bulunan, klinik öneme sahip ekstrasmedüller hematopoez bulguları olan, diğer medikal sorunları olan veya daha düşük Hb seviyeleri ile kemik iliği yeterince baskılanamayan hastalarda, hedef transfüzyon öncesi Hb seviyelerinin 11-12 g/dl düzeyinde tutulması uygun olabilir (42).

İdeal bir kan transfüzyonunda hastanın ABO ve Rh grupları (olanaklı ise subgrupları da) uygun, 14 günden fazla beklememiş, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Human İmmündeficiency Virüs (HIV) gibi viral belirteçleri çalışılmış, en az 40 gr Hb içeriğine sahip, lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır (42).

2.5.2.2.ŞelasyonTedavisi

Talasemili hastalarda dokularda demir birikimi kaçınılmazdır. Şelasyon tedavisindeki birinci hedef demir birikiminin zararlı seviyelere ulaşmasını önlemektir. Bu amaca, demir şelasyon tedavisine aşırı demir birikimi gelişmeden başlatılması ve demir dengesinin sürdürülmesi ile ulaşılabilir. Hastalarda karaciğer, kalp, pankreas gibi organlarda demir yükü birikmeye başlar. Geleneksel olarak demir şelasyon tedavisi, 10-20 kez transfüzyonu takiben ve/veya serum ferritin seviyeleri 1000 µg/L'ye ulaştığında başlatılır (3). Demir birikimi kaynaklı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmek için ferritin düzeylerinin 500-1000 ng/ml düzeyleri arasında tutulması hedeflenmelidir (1).

Şelasyon tedavisinin üç temel amacı mevcuttur; transfüzyon ile yüklenen demir ile şelasyonla atılan demir arasında dengeyi sağlamak, vücutta dolaşan serbest demirin yan etkilerinden korumak ve daha önce hasar gören organlardaki demir birikimini azaltmaktır. İdeal şelatörün, kimyasal olarak demire endojen ligandlardan daha sıkıbağlanması, demir için selektif olması (bakır ve çinko gibi +2 değerlikli iyonlara bağlanmamalı), vücutta şelasyon yapmayan metabolitlere dönüşmemesi, biyoyararlanımın ve emiliminin iyi olması gerekmektedir (43).

Transfüzyonel demir birikiminin uzaklaştırılmasında yaygın olarak kullanılan 3 demir şelatörü vardır.

Desferoksamin (Desferal®, DFO):

Desferoksamin, yarılanma ömrü 8-10 dakika olup, plazma klirensi çok hızlı olduğundan subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. Hidrofilik ve büyük moleküler ağırlıklı bir şelatör olması nedeniyle oral emilimi yoktur (44).

Desferoksamin iki yolla etkili olmaktadır; birinci yol demiri bağlayarak ferrioksamin 4'e dönüştürüp demiri vücuttan atmak, ikinci yol ise serbest radikaller üzerinden demirin zararlı etkilerini azaltmaktır (45).

Standart tavsiye edilen doz 20-40 mg/kg, tercihen pompa ile 12 saatlik subkutan infüzyon ile haftada 5-6 gün uygulanmasıdır (46).

Desferoksamin yan etkisi lineer büyümede bozulma, ototoksisite, retinopati, görme alanı kaybı, renk körlüğü gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastaların oftalmolojik testleri düzenli yaptırılmalı, büyüme ve kemik değişiklikleri takip edilmelidir (3).

Deferipron (Feriprox®, DFP):

Deferipron, ilk kullanıma giren oral demir şelatörüdür. Sindirim sisteminden emilir. Oral alımından sonra 5 -10 dk içinde dolaşıma geçer. Maksimum konsantrasyona iki saat içinde ulaşır. Etkisi altısaat içinde geçtiği için günde üç doz şeklinde alınması önerilmektedir (47).

Deferipronun 75mg/kg/gün, 3 dozda başlanması uygundur ancak dozun yetersiz kalması halinde dozun 100 mg/kg/gün'e yükseltilebilir (48).

Deferipronun kullanımına bağlı yan etki olarak eklemelerde şişme, hareketlerde kısıtlanma ve çinko eksikliği görülebilir. Deferipronun en ciddi yan etkisi agranülositozdur ve tedavi alan hastaların %0,5-1'inde idosinkratik agranülositoz ve %5'inde nötropeni görülebilmektedir (49).

Deferasiroks (Exjade, DFX):

Deferasiroks tridentat bir demir şelatörüdür. Bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasiroks molekülü gerekir. Oral alımı takiben plazma derişimi tepe noktasına 1-4 saat arasında ulaşır, biyoyararlılığı %70'dir ve büyük oranda feçesle atılır. Ortalama plazma yarı ömrü 8-16 saat olması nedeniyle günde bir kez alınması ile etkin şelasyon etkinliğini sağlar ve bu açıdan hasta uyumunu destekler (44).

Mevcut demir yükünü korumada önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gün'dür. Negatif demir dengesini sağlamada 30/kg/gün ve şiddetli demir yükünün bulunması halinde 40/kg/gün'e kadar doz arttırılabilir (1,44,51).

DFX kullanımının en ciddi yan etki profili, ilk aylarından itibaren ortaya çıkan serum kreatin ve Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artıştır. Bu yan etki genellikle tolere edilerek kendiliğinden başlangıç serum kreatin seviyesine düşebilmektedir ancak erişkin hastada serum kreatinin seviyelerinin başlangıç düzeyinin >33% üzerine çıkması durumunda doz azaltılması gerekmektedir. Progresif yükseliş devam ederse, şelasyon tedavisi durdurulup serum kreatinin seviyeleri normal düzeye geriledikten sonra şelasyon tedavisinin daha düşük dozlarda başlatılması uygun olacaktır. Bu nedenle DFX kullanan hastaların Serum kreatinin, proteinüri ve karaciğer enzimlerinin aylık takip edilmesi önemlidir. Dozla ilişkili olarak gastrointestinal sistem semptomları ve ürtiker tarzı döküntüler görülebilmekte ayrıca sık olmamakla beraber lentiküler opasite ve sensorinöral işitme kaybı görülebilmektedir (1,3,44,45).

	Desferoksamin(DFO)	Deferipron(DFP)	Deferasiroks(DFX)
Doz	25–60mg/kg/gün(Günlük doz maksimum 60 mg/kg/gün)	75-100mg/kg/gün (Maksimum 100mg/kg /gün)	20-40mg/kg/gün Tek doz maksimum 40mg/kg/gün)
Yaş	2yaş>	2yaş>(6yaş altındakı eneyim sınırlı)	2yaş>
Uygulama	Parenteral(Subkütanve yaintravenöz) 8– 12saat, 5-7 Gün/Hafta	Oral(tablet-süsp.) 3dozda	Oral(suda çözünentablet) Tekdozda
Yarılanmaömrü	20–30dak	3–4saat	8–16saat
Yanetki	Lokalreaksiyonlar,oftalmolojik,işitsel,büyümede gecikme,alerjik,ciddienfeksiyonlar.	Gastrointestinalbozukluklar,agranülositoz/nötropeni,artralji	Gastrointestinalbozukluklar,döküntü,hafifilerleyici olmayankreatininartışı,oftalmolojik,işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yıldabirkezişitselvegörselölçüm,ALTtakibi,kreatininve idrardaprotein	Haftalık tamkansayımı ve aylık ALTölçümü	Aydabirkezişitsel serum kreatinin,ALT,Total,direk bilirubinve hemogramtayini

Tablo 4: Talesemide demir şelatörleri(52).

2.5.2.3. Splenektomi

BTM hastalarında splenomegalinin nedeni retikuloendotelial sistem (RES) de eritrositlerin artmış yıkımıdır. Transfüzyona bağımlı BTM hastalarda splenektominin temel amacı kan yıkımını ve transfüzyon gereksinimini azaltmak ve bunun sonucunda da demir birikimini önlemeye çalışmaktır.

Talasemiye bağlı şiddetli anemi varlığında, semptomatik splenomegali varlığında (karın ağrısı, şişkinlik, erken doyma hissi), transfüzyon ihtiyacında artış olması durumunda(alloimmünizasyon, enfeksiyonlar, yetersiz transfüzyon dışlandığında, yıllık kan gereksiniminin %75 hematokritli kan replasmanına rağmen 200-220 mL/kg/yıl üzerine çıkması) sitopenilere yol açan hipersplenizm bulguları varlığında (lökopeni, trombositopeni) ve splenik enfarktüs ya da splenik ven trombozu gerçekleştiğinde splenektomi düşünülmelidir(53).

2.5.2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu, talasemideki mevcut tek küratif tedavidir. Kemik iliği nakliyle; inefektif eritropoezi durdurmak, normal eritropoezisağlamak ve bu şekilde hemolitik anemiye ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları önlemek amaçlanmaktadır(54).Çocuk hastalarda başarı oranları erişkinlere göre daha yüksek olup bu nedenle kök hücre nakli; erken yaşta Human lökosit antijen (HLA) uyumlu kardeşten, demir yüküne bağlı komplikasyonlar oluşmadan yapılmalıdır. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kord kanı kullanılabilir(55).Kardeş donörün yokluğu mutlak bir kontrendikasyon değildir, çünkü tam uyumlu akraba olmayan donörlerle yapılan nakillerde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (56). Hastaların %5-8'inde kronik Graft versus host hastalığı(GVHD) görülmektedir. Nakil yapılan hastaların bir kısmında kimerizm sağlanamaması riski olmakta ve bu hastaların %30'unda iki yıl içinde doku reddi gerçekleşmektedir(57).

2.5.3. Beta Talasemi Majör Komplikasyonları

2.5.3.1. Transfüzyon İlişkili Komplikasyonlar

Kan transfüzyonları talasemi hastaları için hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bir dizi komplikasyondan sorumludurlar ve hastaları çeşitli risklere maruz bırakırlar. Aşırı demir yükü, transfüzyon tedavisi ile ilişkili en önemli komplikasyondur. Kan transfüzyonu ile ilişkili diğer komplikasyonlar Tablo 5'te özetlenmiştir(17).

Demiryükü	
Enfeksiyonlar	
	Sıkgörülen
	Viral(HIV,HCV,HBV,HTLV,BatıNilVirüsü)
	Bakteriyel
	Parazitik
	Nadir
	Creutzfeld-JacobHastalığı
	Yenipatojenler
Hemolitikreaksiyonlar	
	AkutHemolitikReaksiyonlar
	GeçHemolitikReaksiyonlar
	OtoimmünHemolitikAnemi
Hemolitikolmayanreaksiyonlar	
	AlerjikveAnafilaktikReaksiyonlar
	FebrilHemolitikOlmayanReaksiyonlar
	TransfüzyonlaİlişkiliAkutAkciğerHasarı(TRA LI)
	TransfüzyonlaİlişkiliGVHD
	Volümyüklenmesi
	Post-TransfüzyonPurpura

Tablo 5: Tranfüzyonla ilişkili komplikasyonlar

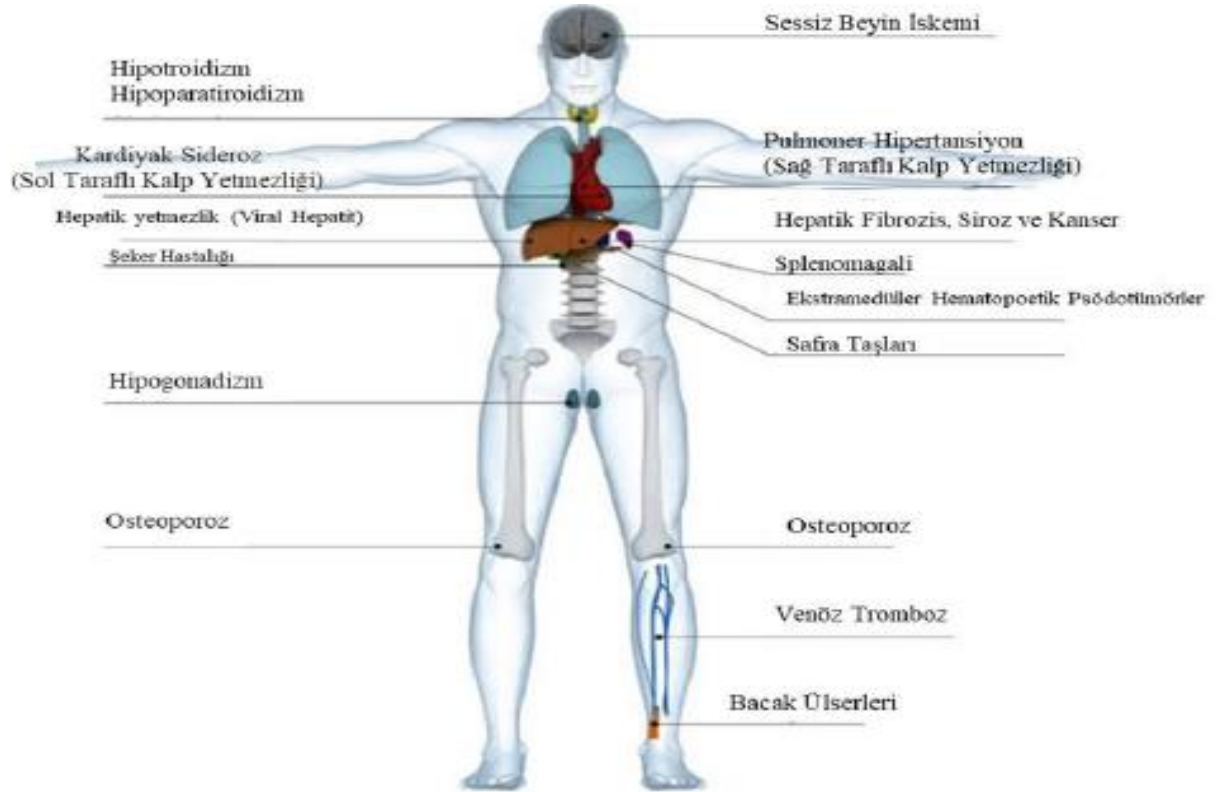
(HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, HCV:Hepatit Cvirüsü,
HBV:Hepatit Bvirüsü,HTLV:İnsanT-lenfotropikvirüsü)(17).

2.5.3.2. Demir Birikimi

Talasemili hastalarda, transfüzyonlar sonucu veya gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla zamanla vücut demir yükü artar. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kan transfüzyonları demir yüklenmesinde temel etken iken transfüzyona bağlı olmayan talasemilerde artmış gastrointestinal emilim daha ön plandadır. Vücutta fazla demiri uzaklaştıracak bir mekanizma olmadığından düzenli kan transfüzyonları ile demir birikimi oluşmaktadır. İnsan vücudundaki demir miktarı 3-4 gramdır. Vücuttaki demirin %65'i Hb'de, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve %0,1 oranında da transferrinde bulunmaktadır. Vücut demir depolarının seviyesini belirlemede en sık kullanılan gösterge serum ferritindir. Serum ferritin düzeyi normalde <300 ng/ml olup, 1000-2500 ng/ml arası değerler orta, 2500 ng/ml üzerindeki değerler ağır demir yüklenmesine işaret eder. Demir yüklenmesi dışında serum ferritin

düzeyleri ateş, akut enfeksiyonlar ve kronik enflamasyon durumlarında artış gösterebilir (57,58,59).

Vücutta normal demir depolama kapasitesinin üstünde birikim olduğu zaman başta dalak, karaciğer, kalp, kemik iliği, endokrin bezler olmak üzere hemen hemen tüm dokularda demir birikimi meydana gelir (60). Şekil 3'te BTM hastalarında demir birikimi sonucu oluşabilecek komplikasyonlar gösterilmiştir(61).



Şekil 7: BTM hastalarında demir yüküne bağlı gelişen komplikasyonlar(61).

2.5.3.3. Kardiyak Komplikasyonlar

BTM hastalarda kardiyak demir birikime bağlı olarak gelişen aritmi ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir (62). Aşırı demir birikiminin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar; perikarditler, aritmiler ve miyokard disfonksiyonudur. Kalpte demir birikmesi hipertrofiye, genişlemeye ve miyokardiyal fibroze yol açmaktadır. Miyokardda demir birikiminden dolayı oluşan kalp yetmezliği sıklıkla 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Ölümün %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır (63).

Miyokardiyal demir birikimi ölçümü için biyopsi yapılması invazif bir işlem olduğundan, bu amaçla invaziv olmayan bir yöntem olan kardiyovasküler Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2, miyokardiyal demir ölçülmesi ve ventrikül işlevlerinin belirlenmesi için BTM'li hastalarda demir şelasyon tedavisine verilen kardiyak yanıtın değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (64).

Klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra kalpte nonreversibl değişiklikler olduğu için hastalar kısa sürede kaybedilmektedir (65). Bu nedenle tanının bulgular ortaya çıkmadan erken safhada konulması oldukça değerlidir (66).

10 yaşını geçmiş tüm hastalarda yılda bir kez elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak MRG T2 ile değerlendirme yapılmalıdır (67).

2.5.3.4.HepatikKomplikasyonlar

Karaciğer transfüzyona bağlı gelişen hemosideroziste hedef organlardan biridir. Hem aşırı demir birikimine hem de ekstrasmedüller hematopoeze bağlı olarak karaciğerde hipertrofi görülür. Karaciğer demir dengesinin düzenlenmesinde önemli bir organdır ve vücuttaki demirin 1/3'ü karaciğerde yer almaktadır. Karaciğerdeki demir miktarı ile vücuttaki toplam demir yükü tahmin edilebilir. Karaciğerdeki demirin %98'i hepatositlerde depolanır. Demir yükü hepatosit hasarı, fibrozis ve sirozla sonuçlanır. Bunun yanında transfüzyona bağlı olarak gelişen viral hepatitler de kronik karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır. Artmış demir yükü; transfüzyon ilişkili/ilişkisiz viral hepatitlerin tedavisinde antiviral tedavinin etkinliğini azaltacak ve daha erken yaşlarda enfeksiyonla ilişkili siroz ve hepatoselüler kanser gelişme riskini artıracaktır(68,69).

Serum ferritin düzeyi ile hepatosit demir konsantrasyonu yüksek korelasyon göstermektedir. MRG; hassas ve noninvaziv bir teknik olup 1,8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğrulukla saptar. Karaciğer biyopsisi hepatik demir birikiminin ölçülmesinde altın standarttır, demir yoğunluğunun kantitatif olarak saptanmasına olanak sağlar dezavantajı invaziv işlem olması ve komplikasyonlarının olmasıdır. Şelasyon tedavisi ile karaciğer demir yoğunluğunun, 3,2 mg/g kuru karaciğer ağırlığı altında tutulması hedeflenmelidir. Günümüzde serum ferritin ve MRG verilerinin kombine kullanılması tercih edilen stratejidir (68,69).

2.5.3.5. EndokrinKomplikasyonlar

BTM hastalarında, uzun dönem kan transfüzyonlarına bağlı gelişen sekonder hemokromatozis sonucu çeşitli endokrin komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Büyüme

geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik ve osteoporoz gelişebilmektedir. Hipotiroidizm ve diyabet gibi endokrin bozukluklar endokrin bezlerde demir birikimine bağlıdır. Puberte gecikmesi primer veya sekonder gonadal yetmezliğine bağlıdır. Büyüme geriliği, kronik hastalıkla birlikte bozulmuş insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bozulmuş büyüme hormonu aktivitesine bağlıdır(70).

2.5.3.6. Enfeksiyonlar

BTM hastalarında eritrosit süspansiyonu; transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonların geçiş riski için doğrudan ve aşırı demir birikimi ile enfeksiyon bulaşı açısından dolaylı risk oluşturmaktadır. Hastalığın inefektif eritropoez, hemoliz ve anemi gibi altta yatan patofizyolojik mekanizmaları da immun sistem üzerine negatif etkiye bulunarak enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Buna ek olarak demir şelasyon tedavisi, splenektomi, santral venöz kateterler ve kök hücre nakli gibi diğer terapötik yaklaşımlar, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir (57).

BTM hastalarında görülen en önemli enfeksiyonlar pnömoni, perikardit, menenjit ve osteomiyelittir. Splenektomi sonrası koruyucu penisilin ve aşılama ile muhtemel görülebilecek olan pnömokok, meningokok, ve hemofilus influenza enfeksiyonları sıklığı azalmıştır. Transfüzyon yolu ile viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar bulaşabilmektedir. Endemik bölgelerdeki kan vericilerinde kronik sıtma sıklığı yüksektir. Endemik bölgede yaşayan hastalarda sıtma belirtileri görüldüğü zaman periferik kanda parazit açısından inceleme yapılması önerilir (71,72).

2.6. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik

2.6.1. Etyopatogeneze

Pankreas, sindirim enzimleri ve hormonlar üreten hem ekzokrin hem de endokrin bir bezdir. Ekzokrin pankreas vücudun ana sindirim bezi olarak işlev görürken, endokrin pankreas ise insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid salgılamaktadır (73).

Pankreas bezinin %90'ı ekzokrin hücrelerden oluşurken, %10'u endokrin hücrelerden oluşmaktadır. Ekzokrin pankreas duodenuma günlük 1500-2000 mililitre sindirim sıvısı salgılar. Bu sıvı kokusuz, berrak, alkali ve izoozmotiktir. Ekzokrin pankreas histoloji olarak bakıldığında asinus ve duktus olarak adlandırılan iki temel yapıdan oluşur. 20-40 asiner hücre bir asinüs oluşturur. Asiner hücreler sindirim enzimleri salgılamakla diğer bir asinüs

hücresi olan sentroasiner hücreler ise sıvı ve elektrolit salgılar. Duktal sistem salgıları taşırken, bir miktar sıvı ve elektrolit sekresyonu da yapar. Pankreas sıvısı karbonhidrat, protein ve yağ sindirimi ile mide asidinin notralizasyonundan sorumludur. Asiner pankreas 3 ana enzim grubu salgılar; amilazlar, lipazlar ve proteazlar (tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz A ve B, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, proelastaz) Lipaz, amilaz gibi enzimler asiner hücrelerden aktif formları ile salgılanırken;proteazlar inaktif salgılanır ve bağırsakta aktive edilirler(74,75,76).

Enzim salınımında baskın uyarıcı kolesistokinin(CCK) olup; sekretin ve vazoaktif intestinal peptit(VIP) de zayıf bir şekilde enzim salınımını uyaracaktır.Ekzokrin pankreas yukarıda ifade edilen bu işlevlerini vagal ve homonal kontrol altında yapar. Sinirsel uyarılardan nervus vagus sorumludur. Direkt vagal stimölasyon ile miktarca az fakat yoğun enzim ihtiva eden sekresyon meydana gelir. Ayrıca nervus vagus mideden asit salınımı aracılığıyla dolaylı olarak ekzokrin salgı üzerine etki gösterir. Hormonal kontrolde, sekretin ve CCK kilit rol üstlenir. Sekretin mide asit salgısı duodenuma geçip, pH 4,5'in altına düştüğü zaman duodenal mukoza tarafından salınır başlıca fonksiyonları; pankreastan bikarbonat sekresyonunu artırır, gastrik asit sekresyonunu ise baskılar ve buna bağlı olarak mideden gelen asidin notralizasyonuna neden olur. CCK ise duodenum ve proksimal ince barsak mukozası tarafından salgılanan bir hormondur. Safra kesesinin kasılmasına ve pankreastan enzimlerden zengin bir sekresyon salgılanmasına neden olur. CCK salgısı, ince barsak mukozasına temas eden peptid, aminoasidler ve yağ asitleri ile artar Bu uyarı neticesinde CCK ekzokrin pankreastan enzimlerin salgılanmasını sağlar(74,75,76).

PEY, pankreas enzim aktivitesinin normal sindirimi sağlayamayacak kadar azalması olarak tanımlanabilir (77).

PEY oluşum mekanizmalarına bakıldığında;

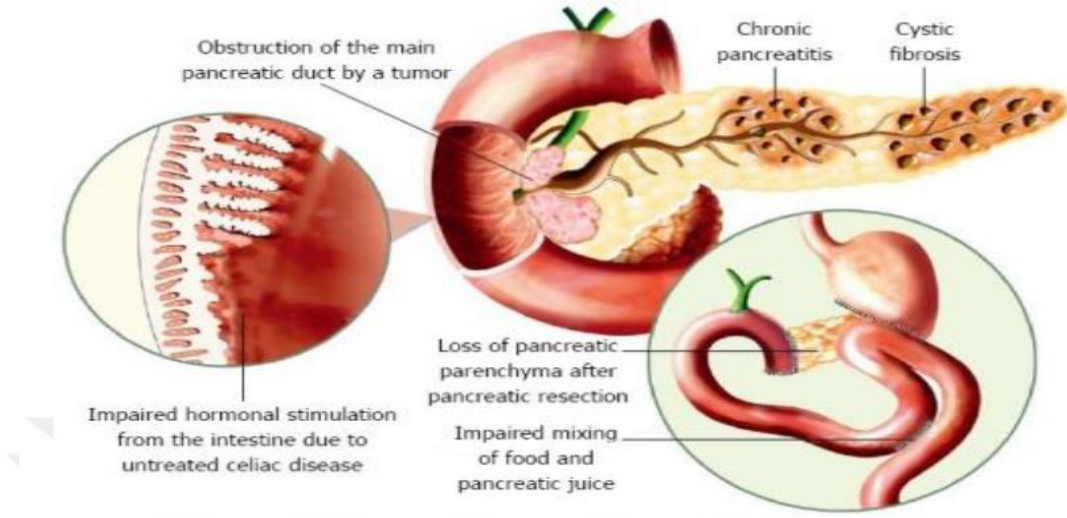
1-Pankreasta oluşan parankim hasarı nedeniyle pankreasın gerekli enzimleri sentezleyememesi sonucu PEY gelişebilir. Kronik pankreatit ve kistik fibrozis, bu duruma neden olabilmektedir.

2- Ana pankreas kanalının tıkanması sindirim enzim ve diğer salgıların duodenuma ulaşmasını engeller. Ampulla vateri tümörü, pankreas tümörleri pankreas kanallarının tıkanmasına neden olabilmektedir.

3- İntestinal enzim stimölasyonun azalması sonucu azalmış enzim sekresyonuyla PEY gelişebilir. Bu duruma Çölyak hastalığı neden olabilir.

4- Aşırı asit sıvı salınımına sekonder pankreatik enzim inaktivasyonu kaynaklı PEY gelişebilir. Zollinger Ellison sendromu bu klinik duruma neden olabilir.

5- Enzim salınımını sekteye uğratabacak gastrointestinal ve pankreatik cerrahi rezeksiyon kaynaklı PEY gelişebilir (77).



Şekil 8: PEY etiolojisi(78)

2.6.2. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Kliniği

Pankreas ekzokrin yetmezliği semptomları spesifik değildir ve PEY derecesine, etiolojisine göre değişiklik göstermektedir. Hastanın ilk klinik değerlendirilmesinde bağırsak hareketliliğinde değişiklik ve kilo kaybı PEY tanısı açısından anlam ifade eder. Klasik klinik tablosu kötü kokulu, yumuşak dışkılama, kilo kaybı, kas kaybı ve karın şişliğidir. Hafif PEY’de hastalar asemptomatik olabilir veya hafif karın şişliği yaşayabilirler. Şiddetli PEY yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı kilo kaybına neden olur ve steatore görülür. Şiddetli PEY’de hastalarda yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K vitamini) eksikliği görülebilir. Bununla beraber sadece klinik semptomlar olması PEY tanısı koymak için yeterli değildir. Tanıyı doğrulamak için morfolojik ve fonksiyonel testler yapılmalıdır (79,80).

2.6.3. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısı

PEY tanısı koyarken hastanın semptom ve bulguları, görüntüleme yöntemleri, pankreas fonksiyon testlerinden yararlanılır. Pankreas fonksiyon testleri indirekt ve direkt fonksiyon testleri olarak ikiye ayrılır (81).

Direkt pankreas fonksiyon testleri; sekretin testi, kolesistokinin testi, sekretin-kolesistokinin testi ve sekretin ile uyarılmış MRCP’dir. Bu yöntemler; pankreas salgılarını

toplamak, ölçmek ve pankreas salgılama kapasitesini belirlemek için kullanılır. Bazal pankreas salgılanması oldukça değişken olduğu için, pankreasın sekretin veya kolesitokinin gibi bir uyarıcı ile uyarılması gerekir. Sonrasında pankreas salgıları duodenum içine yerleştirilen bir tüp ile toplanır. Uygulanabilirliğinin zor olması ve invaziv bir yöntem olması bu yöntemin dezavantajlarından (82,83).

Direkt pankreas fonksiyon testleri pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için altın standart yöntemdir. Hafif, orta ve ileri ekzokrin pankreas yetmezliği tanısını koymada kullanılabilir. Yapılan çalışmalar sekretin stimülasyonundan sonra bikarbonat sekresyon miktarının belirlenmesi kronik pankreatit tanısında maksimum duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (81).

İndirekt pankreas fonksiyon testleri; Lundh testi, Fe-1 testi, fekal kimotripsin, 72 saatlik gaitada yağ ölçümü, serum tripsinojen ölçümü ve trigliserit nefes testidir. Her ne kadar direkt testler pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmenin en güvenilir yöntemi olsa da bu yöntemlerin pahalı ve invaziv olması pankreas fonksiyonunun dolaylı ölçümlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir. İndirekt pankreas fonksiyon testleri daha düşük hassasiyete sahiptir, ancak doğrudan testlerden daha fazla uygulanabilirliğe sahiptir. İndirekt pankreas fonksiyon testlerinin ileri PEY’de tanı koyma oranı düşmektedir. Direkt pankreas fonksiyon testleri; invaziv, zaman alıcı ve pahalı olması nedeniyle indirekt pankreas fonksiyon testlerine göre daha az tercih edilirler (8,9,84).

2.6.3.1.Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısında Fekal Elastaz-1 Testi

Fe-1 testi, pankreas asiner hücreleri tarafından üretilen, safra tuzlarına bağlanan, bağırsaktan miktarında değişime uğramadan geçen proteolitik bir enzim olan elastaz-1 seviyelerini ölçer (85).

Fe-1 pankreastan salgılandıktan sonra duodenuma geçer ve duodenumda tripsin tarafından aktive edilir. Elastaz-1; duodenumda 170-360 µg/g aralığında bulunur, bağırsak boyunca safra tuzlarına bağlı taşınır. Elastaz-1’in safra tuzlarına bağlı olması; intestinal geçişleri sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunmasını ve parçalanmamasını sağlar. Böylece elastaz-1 dışkıya miktarı değişmeden ulaşır. Elastaz-1 pankreas sekresyonunun yaklaşık %6’sını oluşturmaktadır ve gaitada yaklaşık 6 kat fazla bulunur (10,11).

Fe-1’in önemi, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, feçeste pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalması, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalığından etkilenmemesinden kaynaklanır (10,11,86).

Fe-1 testinin diğer pankreas fonksiyon testlerine kıyasla bir diğer avantajı düzeyinin pankreas enzim replasmanından etkilenmemesidir. Fe-1 testi sadece insan elastaz seviyelerini ölçmektedir. Yapılan çalışmalar Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay(ELISA) yöntemi ile ölçülen gaitada Fe-1 konsantrasyonunun, kronik pankreatitli hastalarda amilaz, lipaz ve tripsin ile korele olduğunu göstermiştir. Fe-1'in bir diğer avantajı ise kişide düzey olarak günde güne değişkenlik göstermemesidir (9).

Pankreas ekzokrin fonksiyonunu gösteren en hassas ve spesifik dolaylı testi gaitada fekal elastaz ölçümüdür. Hastalarda hafif, orta ve şiddetli PEY için Fe-1'in duyarlılığı sırasıyla %63, 100 ve 100'dür. Fe-1, ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda %93 özgüllüğe sahiptir (9,87).

Tipik olarak 100 µg/g dışkıdan daha az olan Fe-1 değeri ciddi pankreas yetmezliğine işaret eder. 100-199 µg/g arasındaki bir değer klinik açıdan hafif-orta pankreas yetmezliğini gösterir. 200 µg/g üzerindeki değerler normal olarak kabul edilir (88).

2.6.4. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Takibi

PEY'e bağlı sindirim bozukluğu ve steatore semptomları olan hastaların tedavisi ekzojen pankreas enzimlerinin uygulanmasıdır. PEY olan hastalar aynı zamanda yağda eriyen vitaminler, diğer mikronütrientler ve kemik hastalığı yönünden de risk altındadırlar. Bu hastalar bu açıdan da takip ve gerekirse tedavi edilmelidir (78).

2.6.5. Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Beta Talasemi Majör İlişkisi

BTM komplikasyonlarının; pankreasın endokrin sistemi üzerindeki patolojileri iyi bilinmekte olup ekzokrin pankreas sistem üzerindeki etkileriyle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

BTM hastalarında, Fe-1 düzeyi ile PEY değerlendirilmesini içeren literatürde sadece Montalto ve ark. yaptığı(89.) çalışma mevcuttur. Bu çalışmamızda; BTM hastalarında PEY varlığının Fe-1 düzeyi ölçümü ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 14.07.21 tarihli 2021/188 karar no'lu etik kurul onayı sonrası başlatıldı. Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji ve Gastroenteroloji polikliniklerine 02 Ağustos 2021-15 Eylül 2021 tarihleri arasında başvuran 40 beta talasemi majör tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan hastalar; rutin kan testlerini yaptırmak için polikliniğe başvuran, tanı konulmuş hastalığı olmayan ve ilaç tedavisi almayan gönüllülerden oluşmaktadır. Çalışmamız prospektif çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda; hasta ve gönüllülerden kan ve taze gaita örnekleri alınmış olup, kontrol grubu ile hasta grubu arasında Fe-1 düzeyi karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile BTM hastalarında kan transfüzyonuna bağlı demir yüklenmesi ile sekonder ekzokrin yetmezliğin istatistiki olarak anlamlı bir ilişkisinin olup olmadığı gösterilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların Fe-1 düzeyleri ile demografik veriler arasında bir ilişki olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Bilimsel araştırmalar için aydınlatılmış onay formu, hasta ve kontrol grubu için ayrı olarak düzenlenmiş olup gönüllülere ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı şekilde kayıt altına alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
- 18-65 yaş aralığında olması
- Hasta grubunun Beta Talasemi Major tanılı olması
- Hasta grubunun transfüzyon bağımlı olması
- Polikliniğe gelen sağlıklı kontrol grubu

3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Gönüllülerin Dahil Edilmeme Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- 18-65 yaş aralığı dışında populasyon
- Gebelik

-Kronik pankreatit ve/veya otoimmün pankreatit tanısı görüntüleme ile kanıtlanmış hastalar

-Pankreas malignitesi olanlar

-Beta talasemi major nedeniyle kök hücre nakli yapılmış olanlar

- Kontrol grubundaki gönüllülerde; tanı konulmuş hastalığı olması ve sürekli kullandığı ilaç varlığı

3.4. Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Fe-1 çalışılması için, hasta ve kontrol grubunun gaita örnekleri steril gaita kabına toplanmıştır. Gaita numunelerinin biyokimya laboratuvarına transferi sonrası, hassas teraziyle tartılmış olan 1 gram gaita numunesi 9 ml Phosphate buffered saline (PBS) tamponu ile dilüe edilip 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant ayrı bir ependorfa alınıp dondurularak çalışma süresine kadar -80 °C’ de muhafaza edilmiştir. parametreleri için hasta ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Plazma laboratuvar parametreleri için hasta ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri oda sıcaklığına getirilmiştir.

Tüm reaktifler, standartlar ve numuneler hazırlandıktan sonra Microelisa stripplakasında standart kuyusuna 50 µl standartlar eklenmiştir. Daha sonra bir numune kuyucuğuna 40 µl numune ve ardından 10 µl anti-Elastase antikoru eklenmiştir. Her kuyucuğa (blank kontrol kuyucuğu hariç) 50 µl Horseradish Peroxidase (HRP)-konjugat reaktifi eklenip, ardından sızdırmaz plaka membranı ile kapatılmış ve hafifçe çalkalanıp 37 °C ‘ de 60 dakika inkübasyona tabi tutulmuştur. Sızdırmaz plaka membranı çıkartılan plakanın her kuyucuğuna 350 µL yıkama solüsyonu enjekte edilerek plaka 5 kez otomatik yıkamaya tabi tutulmuştur. Renk oluşumu için ilk olarak her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu A eklenmiş, ardından her bir kuyucuğa da 50 µl kromojen solüsyonu B eklenmiştir. Daha sonra tekrar sızdırmaz plaka membranı ile kapatılarak karanlıkta 37 °C ‘de 15 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl durdurma çözeltisi eklenmiştir. 15 dakika içinde her kuyucuğun absorbansı (Optik dansitesi) 450 nm dalga boyunda ELISA Biotek ELx800, ABD cihazıyla ölçülmüştür. Sonuçta bulunan sonuçlar 10 dilüsyon katsayısı ile çarpılarak ELISA yöntemi kullanılarak fekal elastaz tayini işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar µg/g olarak ifade edilmiştir.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında; glukoz, üre, kreatinin, total protein, albümin, total kolesterol, Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, Alkalen

Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Laktat Dehidrogenaz (LDH) , amilaz, lipaz, serum demiri, Doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC) testleri fotometrik yöntem kullanılarak Beckman Coulter marka kitlerle Beckman Coulter AU5800 cihazında ölçülmüştür.

BUN tayini (üre / 2.14), indirek bilirubin tayini (total bilirubin-direk bilirubin), Total demir bağlama kapasitesi (TIBC) tayini (Serum demiri +UIBC), globulin tayini (total protein - albümin), LDL kolesterol düzeyi ise trigliserit düzeyi 400 mg/dl'nin altında Friedewald formülü ($LDL = Total\ kolesterol - (VLDL + HDL)$; $VLDL = TG/5$) aynı cihazda hesaplamalı olarak gerçekleştirilmiştir. Serum ferritin tayininde kemilüminesans immünoanaliz yöntemi ile Beckman Coulter Dxl 800 cihazında ölçülmüştür. Tam kan sayım parametreleri floresans akış sitometrisi yöntemi ile SYSMEX XN cihazı ile ölçülmüştür.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan (min-max) ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Elde edilen biyokimyasal parametrelerin normal dağılım testi Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Total protein, total kolesterol, demir, Hb ve PLT değişkenleri dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu değişkenlerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için bağımsız örneklem t testi (student t testi) ve normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Bununla birlikte değişkenler arasındaki korelasyonların belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Populasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen BTM tanılı hastaların 26'sı (% 65) erkek, 14'i (% 35) kadındı. Kontrol grubuna alınan gönüllülerin 20'si (% 47,6) erkek ve 22'si (% 52,4) kadın olarak tespit edildi.Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,113). Grupların cinsiyetineilişkin demografik veriler Tablo 6'de gösterilmiştir.

Değişkenler		Kontrol n (%)	Talesemi n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	20 (47,62)	26 (65)	0,113
	Kadın	22 (52,38)	14 (35)	

Tablo 6: Çalışma gruplarının cinsiyet verileri

BTM grubundaki hastaların yaş aralığı 18-58 yıl arasında olup ortalama yaşı $28,75 \pm 9,34$ yıl iken; kontrol grubunun yaş aralığı 23-40 yıl arasında ve ortalama yaş $29,29 \pm 3,54$ yıl olarak bulunmuştur. Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,730).Grupların yaşa ilişkin demografik verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Ortanca $\pm$ SD	(Min-Max)	Ortanca $\pm$ SD	(Min-Max)	
Yaş	$29,29 \pm 3,54$	(23 -40)	$28,75 \pm 9,34$	(18 -58)	0,730

Tablo 7: Çalışma gruplarının yaş verileri

4.2. Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Laboratuvar Parametreleri

Çalışma gruplarının laboratuvar parametrelerine bakıldığında glukoz değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p:0,067). Böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde; üre ve BUN değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken kreatinin değerleri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük izlenmiştir [sırasıyla p; (0,001),(0,001),(0,001)]. Hasta grubunda total protein değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p:0,031). Albumin ve globulin değerlerinde hasta ve kontrol

grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [sırasıyla p; (0,286),(0,140)].Hasta grubunda kontrol grubuna göre total, direk ve indirek bilirubin değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir [sırasıyla p; (0,001),(0,001),(0,001)].

Karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz enzimleri değerlendirildiğinde;AST,ALP, GGT düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001),(0,001),(0,008)]. ALT değeri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,177).LDH düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,001). Amilaz ve lipaz düzeyleri ile hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir [sırasıyla p; (0,860),(0,626)]. Grupların biyokimyasal laboratuvar verileri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Glukoz (mg/dL)	87,17 ± 7,06	86 (74 -103)	95,95 ± 28,75	90 (54 -219)	0,067
Üre (mg/dL)	24,24 ± 7,04	23 (5 -44)	34,45 ± 14,99	32 (19 -97)	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,71 ± 0,16	0,69 (0,45 -1,1)	0,56 ± 0,19	0,5 (0,34 -1,24)	0,001
BUN (mg/dL)	11,54 ± 2,96	10,75 (6,54 -20,56)	16,09 ± 7	14,95 (8,88 -45,33)	0,001
Tot.protein (g/dL)	74,88 ± 3,6	75 (67 -84)	76,98 ± 4,97	76 (64 -91)	0,031
Albumin (g/dL)	44,5 ± 2,31	44,5(39 -49)	44,68 ± 3,33	45 (35 -50)	0,286
Globulin (g/dL)	30,36 ± 3,13	30 (24 -39)	32,3 ± 6,28	32 (20 -55)	0,140
Total bilirubin (mg/dL)	0,71 ± 0,36	0,63 (0,23 -2,13)	2,66 ± 1,19	2,34 (0,9 -5,93)	0,001
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,15 ± 0,09	0,13 (0,03 -0,55)	0,52 ± 0,19	0,48 (0,2-0,88)	0,001
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,57 ± 0,31	0,49 (0,15 -1,77)	2,14 ± 1,03	1,84 (0,68 -5,18)	0,001
AST (U/L)	22,93 ± 14	20 (12 -101)	36,88 ± 23,27	31 (8 -107)	0,001
ALT (U/L)	22,33 ± 13,51	17,5 (6 -68)	36,38 ± 38,39	25 (5 -207)	0,177
ALP (U/L)	61,74 ± 18,88	59,5 (32-107)	102,8 ± 38,34	98,5 (50 -253)	0,001
GGT (U/L)	20,4 ± 12,91	17 (7 -80)	30,63 ± 24,22	22 (13 -124)	0,008
LDH (U/L)	191,88 ± 47,96	182 (129 -360)	266,9 ± 87,97	245,5 (149 -487)	0,001
Amilaz (U/L)	71,6 ± 31,13	65,5(24-166)	69,13 ± 28,7	67 (14 -126)	0,860
Lipaz (U/L)	23,71 ± 12,32	21 (7 -65)	24,5 ± 16,57	18,5 (2 -69)	0,626

Tablo 8: Çalışma gruplarının biyokimyasal laboratuvar parametreleri

4.3. Çalışma Gruplarının Lipid Laboratuvar Parametreleri

Lipid profiline bakıldığında total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001),(0,001),(0,001)]. Trigliserid değeri ise diğer lipidlerin aksine hasta grubunda daha yüksek izlenmiştir (p:0,001). Grupların lipid laboratuvar verileri Tablo 9’de gösterilmiştir.

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Total kolesterol (mg/dL)	196,43 ± 38,87	188 (135 -305)	115,33±35,09	111,5 (57 -198)	0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	54,5 ± 16,06	55,5 (0 -92)	30,23 ± 10,43	28 (18 -63)	0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	127,43 ± 28,92	123 (81-201)	75,65 ± 24,82	68 (34 -131)	0,001
Trigliserid (mg/dL)	104,33 ± 58,77	86,5(28-301)	142,98 ±65,75	132 (57-390)	0,001

Tablo 9: Çalışma gruplarının lipid laboratuvar parametreleri

4.4. Çalışma Gruplarının Demir Laboratuvar Parametreleri

Hastaların demir metabolizmasına ait parametrelere bakıldığında hasta grubunda serum demir ve ferritin düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır [sırasıyla p; (0,001),(0,001)]. UIBC ve TIBC ise kontrol grubuna göre hastalarda daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p;(0,001),(0,006)]. Grupların demir laboratuvar parametreleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Serum demiri (mcg/dL)	92,07 ± 35,66	91,5(19-190)	252 ± 89,42	241(12-435)	0,001
Unsatüre demir bağlama kapasitesi (UIBC) (mcg/dL)	268,74 ± 70,17	244 (137 -431)	71,98 ± 53,18	67 (11 -210)	0,001
Total demir bağlama kapasitesi (TIBC) (mcg/dL)	359,19 ± 54,2	361,5 (248 -450)	325,45 ± 103,85	301,5 (196 -642)	0,006
Ferritin (mg/nL)	60,6 ± 60,56	48 (2 -270)	1411,13 ±1162,91	963 (200 -4933)	0,001

Tablo 10:Çalışma gruplarının demir laboratuvar parametreleri

4.5. Çalışma Gruplarının Hemogram Laboratuvar Parametreleri

Hemogram parametreleri incelendiğinde lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür [sırasıyla p; (0,001),(p:0,001),(p:0,001)]. Hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit değerlerinde anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir (p:0,001). MCV ve Hb değerleri ise hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001)].

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
WBC (mm ³ /μL)	7,39 ± 1,65	7,03 (4,9 -11,46)	15,13 ± 5,24	14,4 (4,45 -24)	0,001
Nötrofil (mm ³ /μL)	4,15 ± 1,37	4 (1,99 -8,67)	7,01 ± 3,08	6,41 (2,56 -13,43)	0,001
Lenfosit (mm ³ /μL)	2,58 ± 0,83	2,47 (1,5 -5,98)	5,89 ± 2,46	6,02 (0,97 -12,32)	0,001
Hemoglobin (g/dL)	14,58 ± 1,69	14,5 (10,6 -17,8)	8,38 ± 1,17	8,3 (5,5 -12,2)	0,001
MCV fL	85,78 ± 4,2	86,4 (74,3 -94,7)	79,82 ± 6,81	81,45 (57 -87,3)	0,001
Trombosit (mm ³ /μL)	265690,48± 48969,62	255000 (154000 -382000)	653800± 269455,5	705500 (52000 -1172000)	0,001

Tablo 11:Çalışma gruplarının hemogram laboratuvar parametreleri

4.6. Çalışma Gruplarının Fekal Elastaz-1 Laboratuvar Parametreleri

PEY tanısında, Fe-1 düzeyi temel alınmıştır. Fe-1 düzeyi >200 normal, 100-199 arası hafif-orta PEY, <100 ise şiddetli PEY olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda BTM grubunda; 15'i (%37,5) normal, 5'i (%12,5) hafif-orta PEY, 20'si (%50) şiddetli PEY olarak saptandı. Kontrol grubunda; 33'i (%78,57) normal, 3'ü (%7,14) hafif-orta PEY, 6'sı (%14,29) şiddetli PEY olarak saptandı. Fe-1 düzeyine göre PEY gruplandırılması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Değişkenler		Kontrol n (%)	Talesemi n (%)	p
Fekal Elastaz-1 (µg/g)	Normal (>200µg/g)	33 (78,57)	15 (37,5)	0,001
	Hafif-Orta Yetmezlik (100-200µg/g)	3 (7,14)	5 (12,5)	
	Şiddetli Yetmezlik (<100µg/g)	6 (14,29)	20 (50)	

Tablo 12: Fe-1 düzeyine göre PEY gruplandırılması

Fe-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (p:0,001). Grupların Fe-1 laboratuvar parametreleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Değişkenler	Kontrol		Talesemi		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Fekal elastaz (µg/g)	530,82 ± 326,39	568,05 (54,5 -1220)	197,57 ± 183,44	94,55 (34 -697,5)	0,001

Tablo 13: Çalışma gruplarının Fe-1 laboratuvar parametreleri

4.7. Hasta Grubun Ferritin Değerlerinin Fekal Elastaz-1'le İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun; transfüzyon ilişkili demir yükünü değerlendirmek üzere ferritin değeri baz alınarak 2 gruba ayrıldı. BTM grubunda; ferritin <1000mg/nL olan 20 (%50) kişi, ferritin >1000mg/nL olan 20 (%50) kişi mevcuttu. Ferritin değeri <1000mg/nL olan kişilerin Fe-1 median değeri 91,3(51,3 -303,65)µg/g olarak, Ferritin değeri >1000mg/nL olan kişilerin Fe-1 median değeri 126,6 (59 -349,65)µg/g olarak çıkmıştır.

BTM grubunda; ferritin<1000 mg/nL ve ferritin>1000mg/nL olan grupların Fe-1 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p:0,789). BTM grubunun ferritin ve Fe-1 değerlerinin ilişkisi Tablo 14'te gösterilmiştir.

Değişkenler	Ferritin<1000 (n=20)		Ferritin≥1000 (n=20)		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Fekal elastaz (µg/g)	189,65 ± 192,21	91,3 (51,3 -303,65)	205,5 ± 178,86	126,6 (59 -349,65)	0,789

Tablo 14: BTM grubunun ferritin ve Fe-1 değerlerinin ilişkisi

4.8. Hasta Grubun Yıllık Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Miktarıyla Fekal Elastaz-1 İlişkisi

PEY tanısında, Fe-1 düzeyi temel alınmıştır. Fe-1 düzeyi >200 normal, 100-199 arası hafif-orta PEY, <100 ise şiddetli PEY olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda BTM grubunda; 15 normal kişinin yıllık Eritrosit Süspansiyonu (ES) transfüzyon miktar medianı 22(17 -26) ES/Yıl, 5 hafif-orta PEY’li kişinin yıllık ES transfüzyon miktar medianı 24(13 -26) ES/Yıl, 20 şiddetli PEY’li kişinin yıllık ES transfüzyon miktar medianı 22 (18-26)ES/Yılolarak saptandı. Btm grubunun yıllık ES transfüzyon miktarı ortalamaları ile PEY klinik gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p:0,919).

Değişkenler	Yıllık Eritrosit Süspansiyon Transfüzyon Miktarı		p
	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Fekal elastaz (µg/g) n			
Normal (>200µg/g) n:15	22,27 ± 8,18	22 (17 -26)	0,919
Hafif-Orta Yetmezlik (100-200 µg/g) n:5	20,2 ± 8,14	24 (13 -26)	
Şiddetli Yetmezlik (<100 µg/g) n:20	23,15 ± 9,49	22 (18 -26)	

Tablo 14: BTM grubunun ferritin ve Fe-1 değerlerinin ilişkisi

4.9. Fekal Elastaz-1 İle Değişkenler Arasında Korelasyon

Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile diğer parametlerin karşılaştırılmasında amilaz ve lipaz düzeyleri ile fekal elastaz düzeyi arasından anlamlı ilişki saptanamamıştır [sırasıyla p; (0,112), (0,210)]. Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile total, direk ve indirek bilirubin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [sırasıyla p; (0,392), (0,886),

(0,256)]. Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile serum demir ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir [sırasıyla p; (0,252) (0,656)]. Hasta grubuna asit fekal elastaz düzeyi ile yıllık transfüzyon miktarı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p:0,034). Yaş ile hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0,764). Bu ilişkiler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Değişkenler		TALASEMİ FEKAL ELASTAZ (µg/g)
Amilaz (U/L)	R	0,256
	P	0,112
Lipaz (U/L)	R	0,203
	P	0,210
Total bilirubin (mg/dL)	R	-0,139
	P	0,392
Direk bilirubin (mg/dL)	R	0,023
	P	0,886
İndirek bilirubin (mg/dL)	R	-0,184
	P	0,256
Serum demiri (mcg/dL)	R	0,185
	P	0,252
Ferritin (mg/nL)	R	0,073
	P	0,656
Transfüzyon miktar	R	0,034
	P	0,835
Yaş	R	-0,049
	P	0,764

Tablo 15: Hasta grubuna ait fekal elastaz ile diğer parametrelerin ilişkisi

5. TARTIŞMA

BTM hastalarında bozulmuş β -globulin biyosentezi eşlenmemiş α -globulin zincirinin birikmesine yol açmaktadır(4).Eşlenmemiş α -globulin zincir fazlalığı eritrositlerde membran hasarı, buna bağlı hemoliz, kemik iliğinde inefektif eritropoez ve sonuç olarak anemiye neden olur. Anemiye bağlı,EPO üretimi artmakta ve bunun sonucunda ekstramedüller hematopoez meydana gelmektedir. Anemiye bağlı; doku hipoksisi ve ekstramedüller hematopoez gibi hastalık ilişkili komplikasyonları azaltmak için yapılan düzenli kan trasnfüzyonları, BTM’de sekonder hemokromatozise bağlı organ hasarı/yetmezliği riskini artırmaktadır. PEY, pankreas enzimleri ve sodyum bikarbonatın yetersiz salgılanması ile karakterize klinikbirdurumdur. Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısı koymak için direk ve indirek pankreas fonksiyon testleri kullanılır; günümüzde uygulanabilirliği nedeniyle Fe-1 ölçümünün önemi gittikçe artmaktadır.(8).

Fe-1; safra tuzlarına bağlanan, pankreasinspesifik proteolitik bir enzimidir ve diğer pankreas enzimlerinin aksine bağırsak pasajı esnasında yıkıma uğramaz.Stein ve ark. yaptığıçalışmadaFe-1 ölçümlerinin pankreas ekzokrin yetmezliğini tespit etmede amilaz, lipaz, tripsin gibi diğer pankreas enzimlerine benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir(9).

Çalışmamızda; Fe-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p:0,001). Montalto ve ark.yaptığı 30 hasta ve 30sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmalarında hasta grubunda Fe-1 düzeyi yine kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (89).Mattar ve ark. yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hasta grubunda Fe-1düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p:0,001)(90). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da BTM hastalarında Fe-1 düzeyi düşük saptanmıştır. Sonuçlar; BTM’de demir birikimine bağlı PEY geliştiğini ve Fe-1’in PEY’i göstermede kullanabileceğini göstermiştir.

Fe-1 düzeyleri ile diğer pankreas ekzokrin yetmezliğini gösterebilecek amilaz, lipaz enzim düzeyleri arasında çalışmamızda anlamlı ilişki bulunamamıştır [sırasıyla p; (0,112), (0,210)]. Montalto ve ark. yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde Fe-1 düzeyleri ile amilaz, lipaz değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir [sırasıyla p; (0,201),(p:0,124)(89). Bu durum amilaz ve lipazın intraabdominal başka patolojilerde de düzeyinin yükselmesi, Fe-1’den farklı olarak bakteriyel degradasyona uğraması gibi nedenlere bağlanmıştır.

Mokhtar ve ark. yaptığı çalışmada(91) 50 BTM hastasının yaş ortalaması 15,2 yıl olup, Noetzli ve ark. yaptığı çalışmada (92) 30 BTM hastasının yaş ortalaması ise 23,3 yıl saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 28,75 yıl olup genel olarak literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde genç hasta grubundan oluşmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalamalarına bakıldığında ise çalışmamızda 29,29 olup diğer çalışmalarda ise 21,1(91) ve 26,8(92) olarak bulunmuştur. Çalışmaların genel özelliği kontrol grubunun hasta grubuna yakın yaş aralığında seçilmesi olup yaşa bağlı yanlış yorumlamaların önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında çalışmamızda hastaların 46'sı (% 56,1) erkek 36'sı (% 43,9) kadın olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalara bakıldığında erkek % 48 kadın yüzde % 52(91) ,erkek % 50,1 kadın % 49,9 (92) gibi oranlara tespit edilmiştir.

Mokhtar ve ark. çalışmasında(91) BTM hastalarının ortalama hastalık sürelerinin 14,5 yıl olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte pozitif aile öyküsü hastaların % 50'sinde saptanmış ve ortalama transfüzyon indeksi 126 ml/kg/yıl olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların % 68'inde splenektomi öyküsü belirtilmiştir. Bu çalışmadan hastaların % 46'sı şelasyon tedavisi olarak monoterapi, % 54'ü ise kombine tedavi almış olup hastaların % 56'sı şelasyon tedavisini tolere etmiştir. Hastalara ait bu parametreler çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Hastaların ferritin değerlerine bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir (1411 ng/ml vs 60 ng/ml)(p:0,001). Noetzli ve ark. çalışmasında(92) ise çalışmamıza benzer şekilde hasta grubu ortalaması 1480 ng/ml olup kontrol grubu ortalaması 58 ng/ml saptanmış ve hasta grubunda anlamlı şekilde istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,001). Gullo ve ark. çalışmasında ise (93). BTM tanılı hasta grubunda ferritin ortalama düzeyi 2321 ng/ml olup kontrol grubunda 65,8 ng/ml ölçülmüştür ve hasta grubundaki ferritin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,001). Literatürdeki çalışmalarda hasta grubundaki ferritin yüksekliğinin periyodik kan transfüzyonuna bağlı demir birikiminin doğal bir sonucu olarak BTM tanısı almış hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda; hasta grubunda üre düzeyi, kontrol grubunda ise kreatinin düzeyi daha yüksek saptanmıştır [sırasıyla p; (0,001), (p:0,001)]. Literatürde benzer şekilde veri olmayıp; bu veri çalışmadaki hastalara ait üre kreatinin değerlerinin dağılım genişliğinin fazla olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda albümin düzeylerinin hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmayıp Montalto ve ark. çalışmasında da (89) benzer sonuç görülmüştür (p:0.230). Total kolesterol düzeyi çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük ölçülmüştür (p:0,001). Benzer sonuç bir başka çalışmada da gösterilmiş olup hasta grubunda total kolesterol düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük

bulunmuştur (p:0,001). Çalışmamızda trigliserit düzeyi BTM tanılı hastalarda anlamlı şekilde kontrol grubuna göre yüksek olup Montalto ve ark. çalışmasında(89) kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlam bulunmamıştır (p: 0,061). Çalışmamızda hasta grubunda serum glukoz ve trigliserit düzeylerindeki artış ve buna bağlı insülin direnci pankreatik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Normalde adacık hücrelerinin hipergliseminin üstesinden gelmek için daha çok insülin üretmesi gerekirken; artmış demir ve ferritinin karaciğer ve pankreasta demir toksisitesi yapması hepatik ve pankreatik disfonksiyona ve insülin disregülasyonu neden olmaktadır. Bu durum BTM tanılı hastalarda bozulmuş glukoz metabolizmasının en muhtemel açıklamasıdır. Bu sürecin devamında ise demir ilişkili oksidatif stres apoptozu, volüm kaybını ve yağlı değişiklikleri tetiklemekte dolayısıyla trigliserit düzeyi artmaktadır (89).

Çalışmamızda; hastaların total, direk ve indirek bilirubin değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır [sırasıyla p; (0,001),(0,001) (0,001)]. El-Beshlawy ve ark. çalışmasında(94) benzer şekilde BTM tanısı alan hastalarda total, direk ve indirek bilirubin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir. AST, ALP, GGT değerleri hastalarımızda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (p:0,008)]. El-Beshlawy ve ark. çalışmasında(94) benzer şekilde BTM tanısı alan hastalarda AST, ALP, GGT değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum; giderek artan transfüzyon sonrası biriken aşırı demir yükünün karaciğerde yarattığı hücrel toksisite ve buna bağlı parankimal hasar ile ilişkilendirilmiştir. LDH düzeyi çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,001). Perara ve ark. yaptığı çalışmada ise benzer şekilde LDH hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (95). BTM tanılı hastalarda LDH yüksekliği, hastalığın doğasında olan hemolize sekonder hücre yıkımı ve bunun beraberinde doku hasarının göstergesi olarak LDH düzeyinin artması şeklinde açıklanmıştır.

Çalışmamızda; amilaz ve lipaz değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir [sırasıyla p; (0,860), (0,626)]. Literatüre bakıldığında benzer ve farklı veriler mevcuttur. Gullo ve ark. çalışmasında(93) yalnızca lipaz değeri hasta grubunda düşüken amilaz için anlamlı ilişki saptanmamıştır. Montalto ve ark. çalışmasında ise (89) amilaz ve lipaz değerleri çalışmamıza benzer şekilde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Mokhtar ve ark. çalışmasında(91). kardiyak demir birikiminin T2 star MRG ile değerlendirilmiş olup amilaz ve lipaz düzeyi daha düşük olan hastalarda kardiyak komplikasyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir ve aynı çalışmada ekzokrin

pankreas enzimleriyle hastalık komplikasyonları arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu durum; asiner hücrelerde progresif destrüksiyon ile pankreas enzim konsantrasyonunda azalma dönemi daha başlamadan, yeni pankreatik hasarın erken döneminde pankreas enzimlerinin doğrudan dolaşıma katılıp enzim aktivitesini artırdığına işaret etmektedir (89).

Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerine bakıldığında parametrelerin tamamı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (0,001), (0,001)]. Demir ilişkili oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasar ve buna bağlı akut faz reaktanı olan lökosit ve trombosit sayılarının artışı bu durumun nedeni olarak belirtilmiştir. Öztürk ve ark. çalışmasında(96).Beta talasemi majör tanılı hastalarda, artmış interlökin-6 düzeyi nedenli akut faz reaktanlarının artışı gözlenmiş ve buna bağlı hemogram parametrelerinden lökosit, nötrofil, trombositin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (96).El- Reshady ve ark. yaptığı(97). 58 BTM tanılı ve 30 kontrol hastasının olduğu çalışmada da interlökin-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek çıkmış ve hemogram parametrelerinden lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Literatürde BTM’de endokrin pankreas patolojilerini değerlendiren ve aralarındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen; BTM ile PEY arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda transfüzyon bağımlı BTM hastalarının demir birikimi ile PEY arasındaki ilişki araştırılmış ve gösterilmiştir. Ancak çalışmaya kısıtlı hasta alınması, pankreas demir birikiminin, MRG’e göre değerlendirilip sınıflandırılmaması bu çalışmanın dezavantajı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda; Transfüzyon bağımlı BTM hastalarında Fe-1 düzeyi düşük saptanmıştır. Çalışma sonuçları, Fe-1 ölçümünün BTM hastalarında PEY tanısında kullanılabileceğini göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. BTM tanılı hastaların 26'sı (% 65) erkek, 14'i (% 35) kadındı. Kontrol grubuna alınan gönüllülerin 20'si (% 47,6) erkek ve 22'si (% 52,4) kadın olarak tespit edildi. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,113)
2. BTM grubundaki hastaların yaş aralığı 18-58 yıl arasında olup ortalama yaşı $28,75 \pm 9,34$ yıl iken; kontrol grubunun yaş aralığı 23-40 yıl arasında ve ortalama yaş $29,29 \pm 3,54$ yıl olarak bulunmuştur. Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,730)
3. Glukoz değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p:0,067)
4. Üre ve BUN değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken kreatinin değerleri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük izlenmiştir [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (0,001)].
5. Hasta grubunda total protein değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p:0,031).
6. Albumin ve globulin değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [sırasıyla p; (0,286),(0,140)].
7. Hasta grubunda kontrol grubuna göre total, direk ve indirek bilirubin değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (0,001)].
8. Karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz enzimleri değerlendirildiğinde; AST, ALP, GGT düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (0,008)].
9. ALT değeri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,177).
10. LDH düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,001).

11. Amilaz ve lipaz düzeyleri ile hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir [sırasıyla p; (0,860), (0,626)].
12. Lipid profiline bakıldığında total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001), (0,001)]. Trigliserid değeri ise diğer lipidlerin aksine hasta grubunda daha yüksek izlenmiştir (p:0,001).
13. Hastaların demir metabolizmasına ait parametrelere bakıldığında hasta grubunda serum demir ve ferritin düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır [sırasıyla p; (0,001), (0,001)]. UIBC ve TIBC ise kontrol grubuna göre hastalarda daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,006)].
14. Hemogram parametreleri incelendiğinde lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür [sırasıyla p; (0,001), (p:0,001), (p:0,001)]. Hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit değerlerinde anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir (p:0,001).
15. MCV ve Hb değerleri ise hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur [sırasıyla p; (0,001), (0,001)].
16. PEY tanısında, Fe-1 düzeyi temel alınmıştır. Fe-1 düzeyi >200 normal, 100-199 arası hafif-orta PEY, <100 ise şiddetli PEY olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda BTM grubunda; 15'i (%37,5) normal, 5'i (%12,5) hafif-orta PEY, 20'si (%50) şiddetli PEY olarak saptandı. Kontrol grubunda; 33'i (%78,57) normal, 3'ü (%7,14) hafif-orta PEY, 6'sı (%14,29) şiddetli PEY olarak saptandı.
17. Fe-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (p:0,001).
18. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun; transfüzyon ilişkili demir yükünü değerlendirmek üzere ferritin değeri baz alınarak 2 gruba ayrıldı. BTM grubunda; ferritin <1000 mg/nL olan 20 (%50) kişi, ferritin >1000 mg/nL olan 20 (%50) kişi mevcuttu. Ferritin değeri <1000 mg/nL olan kişilerin Fe-1 median değeri 91,3 (51,3 -303,65)µg/g olarak, Ferritin değeri >1000 mg/nL olan kişilerin Fe-1 median değeri 126,6 (59 -349,65) µg/g olarak çıkmıştır.

19. BTM grubunda; ferritin<1000 mg/nL ve ferritin>1000 mg/nL olan grupların Fe-1 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p:0,789).
20. PEY tanısında, Fe-1 düzeyi temel alınmıştır. Fe-1 düzeyi >200 normal, 100-199 arası hafif-orta PEY, <100 ise şiddetli PEY olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda BTM grubunda; 15 normal kişinin yıllık Eritrosit Süspansiyonu (ES) transfüzyon miktarı medianı 22 (17 -26) ES/Yıl, 5 hafif-orta PEY'li kişinin yıllık ES transfüzyon miktarı medianı 24 (13 -26) ES/Yıl, 20 şiddetli PEY'li kişinin yıllık ES transfüzyon miktarı medianı 22 (18-26) ES/Yıl olarak saptandı. Btm grubunun yıllık ES transfüzyon miktarı ortalamaları ile PEY klinik gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p:0,919).
21. Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile diğer parametrelerin karşılaştırılmasında amilaz ve lipaz düzeyleri ile fekal elastaz düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır [sırasıyla p; (0,112), (0,210)].
22. Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile total, direk ve indirek bilirubin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [sırasıyla p; (0,392), (0,886), (0,256)]. Hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi ile serum demir ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir [sırasıyla p; (0,252) (0,656)].
23. Hasta grubuna asit fekal elastaz düzeyi ile yıllık transfüzyon miktarı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p:0,034). Yaş ile hasta grubuna ait fekal elastaz düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0,764).

Sonuç olarak BTM tanılı hastalarda; hastalık seyri esnasında aşırı demir yükü birikimine bağlı olarak gelişen PEY önemli bir klinik tablo olup tanısında Fe-1 düzeyi önem arz etmektedir. Çalışmamızda BTM tanılı hastalarda kontrol grubuna göre laboratuvar parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmış olup gelecekte daha geniş sayılı hasta gruplarının alınacağı çalışmalarda farklı parametreler ile yeni veriler ortaya konulabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Cappellini, M. D., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., & Taher, A. (2013). Guidelines for the clinical management of thalassaemia.
2. Lee, P. (1925). Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change. *Trans. Am. Pediatr. Soc*, 37, 29-30.
3. Derneği, T. H. (2019). Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu 2011.
4. Nienhuis, Arthur W., and David G. Nathan. "Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2.12 (2012): a011726.
5. Martin A, Thompson AA. Thalassemias, *Pediatric Clinics of North America*, Volume 60, Issue 6 2013. p. 1383-91.
6. Aydınok, Y., Darcan, S., Polat, A., Kavaklı, K., Nişli, G., Çoker, M., ... & Çetingül, N. (2002). Endocrine Complications in Patients with β -thalassemia Major. *Journal of tropical pediatrics*, 48, 50-54.
7. Al-Rimawi, H. S., Jallad, M. F., Amarin, Z. O., & Obeidat, B. R. (2005). Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta-thalassemia major. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 90, 44-47.
8. Domínguez-Muñoz, J. E., Hardt, P. D., Lerch, M. M., & Löhr, M. J. (2017). Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Digestive diseases and sciences*, 62, 1119-1130.
9. Stein, J. U. R. G. E. N., Jung, M., Sziegoleit, A., Zeuzem, S., Caspary, W. F., & Lembcke, B. (1996). Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clinical chemistry*, 42, 222-226.
10. Buamah, P. K., Cornell, C., Cassells-Smith, A. J., & Skillen, A. W. (1987). Serum human pancreatic elastase I levels in pancreatic disease. *Clinica chimica acta*, 166, 57-60.
11. Sziegoleit A, Linder D. Further studies on human cholesterol-binding pancreatic protease/elastase 1. Immunological detection of analogous enzymes in several animal species and identification of the porcine-derived enzyme as protease E. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367: 527-31
12. Berg JM (Jeremy M, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry [Internet]. New York N. Y: W.H. Freeman; 2012. 196 p.
13. Bain, B. J. (2020). Haemoglobinopathy diagnosis.

14. Clarke, G. M., & Higgins, T. N. (2000). Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clinical chemistry*, 46, 1284-1290.
15. Weatherall, D. J. (2001). Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nature reviews genetics*, 2, 245-255.
16. Waterman, M., Stanley, E., Campbell, N. A., & Reece, J. B. (2008). *Biological Inquiry: A Workbook of Investigative Cases for Campbell Reece Biology*. Pearson Benjamin Cummings.
17. Nathan, D., & Oski, F. A. (2009). *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed Philadelphia.
18. Kutlar, A., & Kutlar, F. (2011). *Laboratory Diagnosis of the Hemoglobinopathies*, UpToDate.
19. Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-15.
20. Antmen AB. Talasemi nedir, patofizyoloji, klinik tanısı ve sınıflaması. Antmen AB, editör. Talasemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-6.
21. Flint, J., Harding, R. M., Boyce, A. J., & Clegg, J. B. (1998). 1 The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillière's clinical haematology*, 11, 1-51.
22. Li, C. K. (2017). New trend in the epidemiology of thalassaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 39, 16-26.
23. Çavdar, A. O., & Arcasoy, A. (1971). The incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta haematologica*, 45, 312-318.
24. Aksoy M. The history of beta-thalassemia in turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 1991; 33: 195-197.
25. Gurbak, M., Sivasli, E., Coskun, Y., Bozkurt, A. I., & Ergin, A. (2006). Prevalence and hematological characteristics of β -thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*, 23, 419-425.
26. Canatan, D. (2011). Haemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Thalassemia Reports*, 1, e4-e4.
27. Arcasoy, A., & Canatan, D. D. (2002). Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı*, 2, 11-19.
28. Curnutte, J., Orkin, S., Dinanuer, M., Stamatoyannopoulos, G., Neinhuis, A. W., & Majerus, P. W. (1994). *The molecular basis of blood diseases*.
29. Harteveld, C. L., & Higgs, D. R. (2010). α -thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-21.

30. Fucharoen, S., & Viprakasit, V. (2009). Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *ASH Education Program Book*, 2009, 26-34.
31. Shang, X., & Xu, X. (2017). Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 39, 3-15.
32. Olivieri, N. F. (1999). The β -thalassemias. *New England journal of medicine*, 341, 99-109.
33. Basak, A. N., & Tuzmen, S. (2011). Genetic predisposition to β -thalassemia and sickle cell anemia in Turkey: a molecular diagnostic approach. In *Disease Gene Identification* (pp. 291-307). Humana Press, Totowa, NJ.
34. Olivieri, N. F., Pakbaz, Z., & Vichinsky, E. (2011). Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *The Indian journal of medical research*, 134, 522.
35. Ünal, Ş. (2010). Beta Talasemi kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*, 3, 14-17.
36. Higgs, D. R., Engel, J. D., & Stamatoyannopoulos, G. (2012). Thalassaemia. *The lancet*, 379, 373-383.
37. KUTLU, H. A., Çekmiş, H., Başak, M., Osman, N., AÇIKGÖZ, Ö., Sevindir, İ., & ÖZCAN, Ö. Z. (2006). Talasemiler. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2, 33-40.
38. Taher, A., Isma'eel, H., & Cappellini, M. D. (2006). Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 37, 12-20.
39. Weatherall, D. J. (2001). Thalassemia intermedia: cellular and molecular aspects. *J Hematol*, 86, 186-188.
40. Pakbaz, Z., Treadwell, M., Yamashita, R., Quirolo, K., Foote, D., Quill, L., ... & Vichinsky, E. P. (2005). Quality of life in patients with thalassemia intermedia compared to thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054, 457-461.
41. Cao, A., & Galanello, R. (2010). Beta-thalassemia. *Genetics in medicine*, 12, 61-76.
42. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F: Talasemide konvansiyonel tedavi. (Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M) Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. 2. Baskı, Antalya, 2003; 83-116.
43. Yaprak, I. (2004). Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Sted*, 13, 58-9.
44. Küpesiz OA, Akbaş H. Talasemide şelasyontedavileri. Antmen AB, editör. Talasemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.30-4.
45. Özbolat, G., & Abdullah, T. U. L. İ. (2019). Demir Fazlalığı İçin Şelasyon Tedavisi ve Şelasyon Ligandları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28, 66-81.
46. Borgna-Pignatti, C., & Marsella, M. (2015). Iron chelation in thalassemia major. *Clinical therapeutics*, 37, 2866-2877.

46. Porter, J. B. (2001). Practical management of iron overload. *British journal of haematology*, 115, 239-252.
47. Crisponi, G., Nurchi, V. M., & Lachowicz, J. I. (2019). 3. Iron chelation for iron overload in thalassemia. *Essential Metals in Medicine: therapeutic use and toxicity of metal ions in the clinic*, 49-86.
48. Pennell, D. J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., ... & Galanello, R. (2006). Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 107, 3738-3744.
49. Maggio, A., Filosa, A., Vitrano, A., Aloj, G., Kattamis, A., Ceci, A., ... & Gluud, C. (2011). Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 47, 166-175.
51. Cappellini, M. D., Cohen, A., Piga, A., Bejaoui, M., Perrotta, S., Agaoglu, L., ... & Alberti, D. (2006). A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood*, 107, 3455-3462.
52. Aydınok Y. Selasyon Tedavisi. URK Hemotoloji Derneği, 2014.
53. Piga, A., Serra, M., Longo, F., Forni, G., Quarta, G., Cappellini, M. D., & Galanello, R. (2011). Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *American journal of hematology*, 86, 808-810.
54. Angelucci, E., & Baronciani, D. (2008). Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica*, 93, 1780-1784.
55. Gaziev, J., Sodani, P., Polchi, P., Andreani, M., & Lucarelli, G. (2005). Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: treatment and long-term follow-up. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054, 196-205.
56. King, A., & Shenoy, S. (2014). Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123, 3089-3094.
57. Borgna-Pignatti, C. A. T. E. R. I. N. A., Rugolotto, S. I. M. O. N. E., De Stefano, P., Zhao, H. U. A. Q. I. N. G., Cappellini, M. D., Del Vecchio, G. C., ... & Cnaan, A. (2004). Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *haematologica*, 89, 1187-1193.
58. Lambing, A., Kachalsky, E., & Mueller, M. L. (2012). The dangers of iron overload: bring in the iron police. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 24, 175-183.

59. Gabutti, V., & Piga, A. (1996). Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica*, 95, 26-36.
60. Cunningham, M. J., Macklin, E. A., Neufeld, E. J., Cohen, A. R., & Thalassemia Clinical Research Network. (2004). Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood*, 104, 34-39.
61. Musallam, K. M., Rivella, S., Vichinsky, E., & Rachmilewitz, E. A. (2013). Non-transfusion-dependent thalassemias. *haematologica*, 98, 833.
62. Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Piga, A., Di Gregorio, F., Gamberini, M. R., ... & Verlati, G. (1998). Survival And Disease Complications In Thalassemia Major. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 850, 227-231.
63. Yang, G., Liu, R., Peng, P., Long, L., Zhang, X., Yang, W., ... & Lai, Y. (2014). How early can myocardial iron overload occur in beta thalassemia major?. *PLoS One*, 9, e85379.
64. Borgna-Pignatti, C., Meloni, A., Guerrini, G., Gulino, L., Filosa, A., Ruffo, G. B., ... & Pepe, A. (2014). Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check?. *British journal of haematology*, 164, 579-585.
65. Pepe, A., Meloni, A., Rossi, G., Caruso, V., Cuccia, L., Spasiano, A., ... & Gamberini, M. R. (2013). Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *British journal of haematology*, 163, 520-527.
66. Origa, R., Danjou, F., Cossa, S., Matta, G., Bina, P., Dessì, C., ... & Galanello, R. (2013). Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassaemia major. *British journal of haematology*, 163, 400-403.
67. Kremastinos, D. T., Tsetsos, G. A., Tsiapras, D. P., Karavolias, G. K., Ladis, V. A., & Kattamis, C. A. (2001). Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *The American journal of medicine*, 111, 349-354.
68. St. Pierre, T. G., Clark, P. R., & Chua-Anusorn, W. A. N. I. D. A. (2005). Measurement And Mapping Of Liver Iron Concentrations Using Magnetic Resonance Imaging. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1054, 379-385.
69. Angelucci, E., Brittenham, G. M., McLaren, C. E., Ripalti, M., Baronciani, D., Giardini, C., ... & Lucarelli, G. (2000). Hepatic Iron Concentration And Total Body Iron Stores In Thalassemia Major. *New England Journal Of Medicine*, 343(5), 327-331.
70. Baytan, B., Sağlam, H., ERDÖL, Ş., BEYAZIT, A. N., ÖZGÜR, T., GÜNEŞ, A. M., & GÜNAY, Ü. (2008). Talasemi majorlül vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*, 6, 58-65.

71. Bloch, E. M., Vermeulen, M., & Murphy, E. (2012). Blood transfusion safety in Africa: a literature review of infectious disease and organizational challenges. *Transfusion medicine reviews*, 26, 164-180.
72. Dodd, R. Y. (2000). Current viral risks of blood and blood products. *Annals of medicine*, 32, 469-474.
73. Gardner, D. G. (2018). Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. New York: McGraw-Hill.
74. Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). Human pancreatic digestive enzymes. *Digestive diseases and sciences*, 52, 1-17.
75. Watanabe, S., Shiratori, K., Takeuchi, T., Chey, W. Y., You, C. H., & Chang, T. M. (1986). Release of cholecystokinin and exocrine pancreatic secretion in response to an elemental diet in human subjects. *Digestive diseases and sciences*, 31, 919-924.
76. Chandra, R., & Liddle, R. A. (2013). Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 29, 517.
77. Domínguez-Muñoz, J. E. (2011). Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, 12-16.
78. Lindkvist, B. (2013). Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19, 7258.
79. Dominguez-Muñoz, J. E. (2018). Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Current opinion in gastroenterology*, 34, 349-354.
80. Stevens, T., & Conwell, D. L. Exocrine pancreatic insufficiency. Uptodate.com
81. Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (Eds.). (2020). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management*. Elsevier health sciences.
82. Chowdhury, R. S., & Forsmark, C. E. (2003). Pancreatic function testing. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17, 733-750.
83. Wu, B., & Conwell, D. L. (2009). The endoscopic pancreatic function test. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 104, 2381-2383.
84. Vanga, R. R., Tansel, A., Sidiq, S., El-Serag, H. B., & Othman, M. O. (2018). Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16, 1220-1228.
85. Dominici, R., & Franzini, C. (2002). Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review.

86. GÖK, Ş., SAYDAM, G. S., AYDIN, C., YAZIHAN, N., ÜSKÜDAR, O., & OĞUZ, D. (2008). Kronik Pankreatit Tanısında Fekal Elastazın Klinik Önemi. *Yeni Tıp Dergisi*, 25, 213-6.
87. Löser, C. H. R., Möllgaard, A., & Fölsch, U. R. (1996). Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*, 39, 580-586.
88. Lieb II, J. G., & Draganov, P. V. (2008). Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14, 3149.
89. Montalto, G., D'Angelo, P., Casto, A. L., Carroccio, A., Soresi, M., Midiri, M., ... & Scafidi, V. (1997). Serum and fecal pancreatic enzymes in beta-thalassemia major. *International journal of pancreatology*, 22, 131-135.
90. Mattar, R., Lima, G. A. S., COSTA, M. Z. G. D., Silva-ETTO, J. M. K., Guarita, D., & Carrilho, F. J. (2014). Comparison of fecal elastase 1 for exocrine pancreatic insufficiency evaluation between ex-alcoholics and chronic pancreatitis patients. *Arquivos de gastroenterologia*, 51, 297-301.
91. Mokhtar, G. M., Ibrahim, W. E., Elbarbary, N. S., Matter, R. M., Ibrahim, A. S., & Sayed, S. M. (2016). Pancreatic functions in adolescents with beta thalassemia major could predict cardiac and hepatic iron loading: relation to T2-star (T2*) magnetic resonance imaging. *Journal of Investigative Medicine*, 64, 771-781.
92. 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, 155-160.
93. Gullo, L., Corcioni, E., Brancati, C., Bria, M., Pezzilli, R., & Sprovieri, G. (1993). Morphologic and functional evaluation of the exocrine pancreas in beta-thalassemia major. *Pancreas*, 8, 176-180.
94. El Beshlawy, A., Kaddah, N., Moustafa, A., Mouktar, G., & Youssry, I. (2007). Screening for beta-thalassaemia carriers in Egypt: significance of the osmotic fragility test. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 13, 780-786, 2007.
95. Perera, D. M. D., Gunasekara, D., Wijekoon, A., & Petrou, M. (2000). Thalassaemia control in developing countries-the Sri Lankan perspective. *Ceylon medical journal*, 45, 12-16.
96. Oztürk, O., Yaylim, I., Aydın, M., Yılmaz, H., Ağachan, B., Demiralp, E., & İsbir, T. (2001). Increased plasma levels of interleukin-6 and interleukin-8 in beta-thalassaemia major. *Haematologia*, 31, 237-244.

97.El-Rasheidy, F. H., Essa, E. S., Mahmoud, A. A., & Nada, A. E. W. A. (2016). Elevated serum adiponectin is related to elevated serum ferritin and interleukin-6 in β -thalassaemia major children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29, 953

