



**TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİLİ
ÇOCUKLARDA BÜYÜME GERİLİĞİ İLE SERUM
STANNİOCALCİN-2 /PAPP-A2/ IGFBP3
AKSI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Seda ERTUĞAY
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Esra LALOĞLU

Yüksek Lisans Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİLİ
ÇOCUKLARDA BÜYÜME GERİLİĞİ İLE SERUM
STANNİOCALCİN-2 /PAPP-A2/ IGFBP3
AKSI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Seda ERTUĞAY

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Esra LALOĞLU**

ERZURUM

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Talaseminin Tanımı ve Sınıflandırma	3
2.2. Talaseminin Tarihçesi.....	3
2.3. Talaseminin Epidemiyolojisi	4
2.4. Hemoglobinin Yapısı.....	6
2.5. Beta Talasemi Klinik Tipleri ve Bulguları	8
2.5.1. Sessiz β Talasemi Taşıyıcılığı.....	9
2.5.2. Beta Talasemi Minör	9
2.5.3. Beta Talasemi İntermedia	9
2.5.4. Beta Talasemi Major.....	10
2.6. Beta Talasemide Patofizyoloji	10
2.6.1. Talasemide Demir Birikimi	11
2.7. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji.....	12
2.7.1. Klinik Bulgular	13
2.7.2. Tanı	15
2.8. Talasemide Komplikasyonlar	15

2.8.1. Endokrin Komplikasyonlar	16
2.8.1.1. Glukoz İntoleransı ve Diyabet	16
2.8.1.2. Tiroid ve Paratiroid Fonksiyon Bozuklukları	17
2.8.1.3. Hipogonadizm ve Puberte Gecikmesi.....	17
2.8.1.4. Büyüme ve Gelişme Sorunları	18
2.8.1.5. Kemik Sorunları: Osteopeni ve Osteoporoz	20
2.8.2. Kardiyak Komplikasyonlar	21
2.8.3. Hepatik Komplikasyonlar	21
2.8.4. İmmün Sistem ve Enfeksiyon Komplikasyonları	22
2.9. Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı	22
2.9.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler.....	22
2.9.1.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri.....	22
2.9.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler.....	23
2.9.2. Gebelikle ilişkili plazma proteini.....	24
2.9.3. Stanniocalcin-2	27
2.10. Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı	28
2.11. Talasemide Tedavi.....	30
2.11.1. Transfüzyon Tedavisi	30
2.11.2. Şelasyon Tedavisi	30
2.11.3. Splenektomi	31
2.11.4. Hematopoetik Kök Hücre	31
3. MATERYAL VE METOT.....	32
3.1. Araştırma Yöntemi	32
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	32

3.3. Örneklem Büyüklüğü.....	32
3.4. Çalışma Grubunun Oluşturulması	32
3.5. Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri;.....	34
3.6. Antropometrik Ölçümler.....	34
3.7. Kan Örnekleri	35
3.8. Analitlerin Tayin Yöntemleri.....	35
3.9. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	69
Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu.....	69
Ek-2. Etik Kurul Onay Formu	70

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na derin saygı ve şükranlarımı sunarım

Bu Çalışmayı (Proje kodu: TYL-2023-13351). İle destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı na teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında varlıkları, maddi ve manevi sonsuz destekleri ile yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Seda ERTUĞAY

ÖZET

Transfüzyona Bağımlı Talasemili Çocuklarda Büyüme Geriliği İle Serum

Stanniocalcin-2 /Papp-A2/ Igfbp3 Aksı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Amaç: Talasemi, hemoglobin molekülünün yapısındaki globinlerin birinin ya da bir kaçının sentezlenmemesi sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. Talasemi hastalığının başlıca tedavi yöntemi düzenli aralıklarla yapılan kan transfüzyonlarıdır. Talasemili olgularda zaman içerisinde transfüzyon sonucu endokrin sistemle ilişkili komplikasyonlar gelişmektedir ve en sık görülen endokrin bozukluk ise boy kısalığıdır. Bu çalışmada kan transfüzyon bağımlı talasemi majorlü çocuklarda görülen büyüme geriliği ile serum Stanniocalcin-2 / PAPP-A / IGFBP-3 aksı arasındaki ilişki araştırılacaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takipte olan, yaşları 7- 13 yıl arasında değişen 42 talasemi majorlü çocukla yapıldı. Daha sonra bu çocuklar boy kısalığı tanısı olanlar (n=21) ve büyümesi normal olanlar (n=21) olmak üzere kendi içinde 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak, rutin kontrol nedeniyle sağlıklı çocuk polikliniğine başvuran 21 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar testleri kayıt altına alındı. Serum STC2/PAPPA2/IGFBP3/IGF-1 düzeyleri enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Kan transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulurken, PAPPA2 düzeylerini düşük bulduk. Boy kısalığı tanısı alan talasemi majorlu hastaların STC2, total IGFBP3 ve total IGF-1 düzeyleri boy gelişimi normal olan talasemi majorlu hasta ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artarken, PAPPA2 düzeyleri azalmaktaydı. Gruplar total olarak değerlendirildiğinde serum STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri ile boy SDS arasında negatif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon varken, PAPPA2 ile pozitif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon vardı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız kan transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında görülen boy kısalığı ile STC2/PAPPA2/IGFBP3 aksı arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. Talasemi hastalarında boy kısalığının tahmininde özellikle bu aksın bileşenlerinin düzeylerinin erken dönemde ölçülmesi faydalı olabilir. Bu akstaki bozuklukların erken dönemde tespit edilmesi ve bu bozukluklara yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi talasemi hastalarının yaşam kalitesinin artırılmasında önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, büyüme geriliği, GH, IGF-1, IGFBP3, kan transfüzyon, PAPP-A, PAPP-A2, stanniocalcin-2, talasemi major

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Growth Retardation and Serum Stanniocalcin-2 /Papp-A2/ Igfbp3 Axis in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia

Aim: Thalassemia is a hereditary disorder resulting from the lack of synthesis of one or more globins in the hemoglobin molecule. The primary treatment method for thalassemia is regular blood transfusions. Over time, complications related to the endocrine system develop in thalassemia patients due to these transfusions, with growth retardation being the most common endocrine disorder. This study aims to investigate the relationship between growth retardation and the serum Stanniocalcin-2 (STC2) / PAPP-A / IGFBP-3 axis in children with transfusion-dependent thalassemia major.

Material and Method: The study was conducted with 42 children aged 7-13 years with thalassemia major who were being followed at the Pediatric Hematology Department of Atatürk University Faculty of Medicine. These children were then divided into two groups: those diagnosed with short stature (n=21) and those with normal growth (n=21). A control group consisting of 21 healthy children who presented to the outpatient clinic for routine check-ups was also included. The demographic data, anthropometric measurements, and laboratory tests of the patients were recorded. Serum STC2, PAPP-A2, IGFBP3, and IGF-1 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: In patients with transfusion-dependent thalassemia major, we found significantly higher levels of STC2, IGFBP3, and IGF-1, and lower levels of PAPP-A2 compared to the healthy control group. In thalassemia major patients diagnosed with short stature, STC2, total IGFBP3, and total IGF-1 levels were significantly higher, while PAPP-A2 levels were lower, compared to those with normal growth and the healthy control group. When the groups were evaluated as a whole, there was a significant and high negative correlation between serum STC2, IGFBP3, and IGF-1 levels and height SDS, while there was a significant and high positive correlation with PAPP-A2.

Conclusion: In conclusion, our study suggests that there may be a relationship between short stature and the STC2/PAPP-A2/IGFBP3 axis in patients with transfusion-dependent thalassemia major. Measuring the levels of these axis components at an early stage could be useful in predicting short stature in thalassemia patients. Early detection of disturbances in this axis and the development of new therapeutic strategies targeting these disturbances are important for improving the quality of life of thalassemia patients.

Keywords: Blood transfusion, GH, growth retardation, IGF-1, IGFBP3, PAPP-, PAPP-A2, short stature, Stanniocalcin-2, thalassemia major

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	: Tek yönlü varyant analizi
GOWER1-2	: Embriyonik dönem globinleri
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IVS-1-110	: Talasemi mutasyonu
kDa	: Kilodalton
ng/l	: Nanogram/litre
ROC	: Doğru pozitiflerin, yanlış pozitiflere olan kesri
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı	6
Şekil 2.2. Talasemi komplikasyonları	16
Şekil 2.3. PAPP-A'nın yapısı	25
Şekil 2.4. PAPP-A'nın sentez ve salınımı	26
Şekil 2.5. IGF sinyalinin PAPP-A ilişkili kontrolü	27
Şekil 2.6. Büyüme üzerine büyüme hormonu ve IGF-1 aksının rolü.....	28
Şekil 2.7. İnsülin benzeri büyüme faktörü sinyal akışında PAPP-A, PAPP-A2 ve Stanniocalcin-1 ve 2'nin insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler üzerindeki etkisi.	29
Şekil 4.1. Talasemi major tanılı hastalarda boy kısalığını tespit etmede serum STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeylerinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmesi.	42
Şekil 4.2. Talasemi major tanılı hastalarda boy kısalığını tespit etmede serum PAPP-A2 düzeylerinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmesi.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri	39
Tablo 4.2. Grupların demografik, antropometrik ve laboratuvar değerleri.....	40
Tablo 4.3. Serum STC2, PAPP2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki	41
Tablo 4.4. Boy SDS ile serum ferritin, demir ve transferrin düzeyleri arasındaki ilişki	41

1. GİRİŞ

Talasemi, Dünyada en sık görülen monogenetik bir hastalıktır. Hemoglobinin yapısında bulunan α ve β globulin zincirlerinin az sentezlenmesi ya da hiç sentezlenmemesi sonucu oluşur. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalık, heterozigot durumda taşıyıcıdır. Homozigot durumda ise hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir (Martin & Thompson, 2013).

Talasemiler, sentezi bozulan zincirin türüne göre adlandırılırlar. En yaygın görülen türü, β -talasemidir (Martin & Thompson, 2013).

Beta-talasemi, beta globin zincir sentezinin azalması veya hiç olmaması ile karakterize kalıtsal bir kan bozukluğudur. Kırmızı kan hücreleri (RBC) ile hemoglobin (Hb) üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişen anemi ile seyretmektedir. Popülasyonda yüksek prevalans göstermektedir. Hemoglobinin beta zincirlerinin üretimindeki anormallikler ile ilişkili olan beta-talasemiler, şiddetli anemiden asemptomatik bireylere kadar geniş bir yelpazede seyreden farklı bir klinik gösterebilir. Semptomatik olan hastaların yıllık görülme sıklığının dünya genelinde 100.000'de 1 ve Avrupa'da ise 10.000'de 1 olduğu ön görülmektedir (Danjou ve ark., 2011).

Türkiye genelinde beta talasemi taşıyıcılık görülme sıklığı %2 olmakla beraber, bu oran Türkiye'nin belirli bölgelerinde %10'dur (Haddad ve ark., 2014).

Transfüzyona bağımlı talasemi hastaları yaşamlarını sürdürebilmek için düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Yeterince transfüzyon desteği almış hastalar, normal büyüme ve gelişme göstermektedir. Beta talasemili bireylere uygulanan tedaviler sonucu bireylerin yaşam süreleri uzamış, ayrıca yaşam kaliteleri de artmıştır. Ancak hastalar bu sefer de tedaviden kaynaklanan sorunlar yaşamaktadır. Bunlar; kronik demir birikimi, hipoksi, demir veya desferrioksamininin olası toksik etkilerinin neden olduğu çeşitli organ yetmezlikleri olarak sıralanabilir.

Tedavi uygulanan bireylerde en sık görülen ölümler, kalp yetmezliğinden kaynaklanmış, buna rağmen tedaviyle birlikte yaşam kalitesinin artması ve yaşam süresinin uzaması avantaj olarak değerlendirilmiştir.

Talasemili olgularda en sık görülen endokrin sorunlar, boy kısalığı ve pubertal gecikmelerdir. Bununla birlikte ikinci ve üçüncü dekatta ise en sık görülen komplikasyonlar, hipotiroidi ve diabetes mellitus olarak saptanmıştır. Bu endokrin sorunların erken tanı ve tedavisi talasemili hastalarda yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Bu çalışmada kan transfüzyon bağımlı talasemili çocuklarda görülen önemli bir komplikasyon olan büyüme geriliği ile serum Stanniocalcin-2 / PAPP-A / IGFBP-3 aksı arasındaki ilişki araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talaseminin Tanımı ve Sınıflandırma

Talasemi, hemoglobin yapısındaki globin genlerinden birinin ya da daha fazlasının az sentezlenmesi veya hiç sentezlenmemesi sonucu oluşan hemolitik anemiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Globin üretiminin azalması ile hemoglobin tetramerlerinin yapımı azalır ve hipokromi ile mikrositoza neden olur. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalık, heterozigot durumda taşıyıcı olarak seyreder. Homozigot durumda ise hastalığa yol açmaktadır (Martin & Thompson, 2013).

Talasemiler, hemoglobinin hatalı sentezlenen polipeptit zincirine göre alfa, beta, delta, delta beta ve gama delta beta talasemiler olmak üzere adlandırılmaktadır. Normal erişkin bir insanın hemoglobininin %95 ten fazlası HbA ($\alpha_2\beta_2$)'dır. Bu nedenle klinik açıdan önemi arz eden talasemiler α ve β talasemilerdir (Gümrük, 2012).

Günümüzde talasemi sendromları, klinik önemi ve transfüzyon gereksinimine göre iki ana grupta toplanmaktadır:

1. Kan transfüzyonuna bağımlı olan talasemiler
2. Kan transfüzyonuna bağımlı olmayan talasemiler

2.2. Talaseminin Tarihçesi

Von Jaksch 1889 yılında kansızlık, dalakta büyüme ve lökosit artışı olan bir çocuğu “anemia infantum pseudoleucamia” olarak adlandırmış, fakat daha sonra bu klinik tablonun lösemi olmadığını tespit etmiş ve ilk defa “von Jaksch anemisi” olarak literatüre geçmesini sağlamıştır. Daha sonra Thomas B. Cooley 1925'te bu grupta yer alan hastaları “Cooley Anemisi” şeklinde tanımlamıştır. 1932 yılında Whipple ve Bradford ise inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini tespit etmiştir. Bu yüzden hastalığa Yunancada deniz anlamına gelen “thalassemia” adı verilmiştir (Nathan ve ark., 1998).

1938 yılında Caminopetros, hastalığın kalıtımının Mendel kalıtım kurallarına uygun olduğunu göstermiştir. 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemi hastalığını “majör” ve “minör” olmak üzere iki ayrı grup şeklinde sınıflamışlar, 1946 yılında Vezzoso ise İtalya’da talasemi ile sıtma hastalığının dağılımının aynı olduğunu belirtmiştir (Nathan ve ark., 1998).

Anormal hemoglobin yapısı 1950’li yıllarda Neel ve Itano tarafından tanımlanmıştır. Ingram 1959 yılında talasemi hastalığını alfa ve beta talasemi olmak üzere sınıflandırmıştır. Bir yıl sonra Wolman, talasemide kan transfüzyon tedavisini başlatmıştır (Itano & Neel, 1950). 1960-1980 yılları arasında globinlerin alfa, beta, gama ve delta globin gibi farklı genlerinin mevcut olduğu yayınlanmış ve talasemilerin genetik açıdan heterojen bir hastalık olduğu saptanmıştır (Canatan & Aydınok, 2007).Talaseminin moleküler patolojisi 1980’li yıllardan sonra çalışılmaya başlanmıştır. Türkiye’de ilk beta talasemi major olgusu 1941 yılında tanı almıştır. Ancak ülkemizde talasemi hastalığının bir sağlık problemi olduğu 1950’ li yıllarda kabul edilmiştir ve Prof. Dr. Muzaffer Aksoy hemoglobinopati ile ilişki ilk çalışmaları yapan kişidir. Prof. Dr. Nejat Akar ve ark. ise 1987’ de Türkiye’de talasemi ile ilgili moleküler çalışmaları başlatmıştır. Prof. Dr. Nazlı Başak ve ark. ise 2002 yılında ülkemizde beta talasemi hastalığının moleküler düzeyde spektrumunu göstermişlerdir (Öner ve ark., 1990).

2.3. Talaseminin Epidemiyolojisi

Hemoglobin ile ilişkili bozukluklar günümüzde 229 ülkenin yaklaşık %71’inde endemiktir. Gerçekleşen doğumların yaklaşık %90’ını etkilediği için, dünya genelinde hastalığın önlenmesi için çeşitli sağlık stratejileri planlanmaktadır (Modell & Darlison, 2008). Dünya nüfusunun en az %7 civarı kusurlu bir hemoglobin geni taşımaktadır. Her sene ortalama 350.000 bebek hemoglobin bozukluğu tanısıyla dünyaya gelmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %90’ı gelir düzeyi düşük ya da orta düzey olan ülkelerde

doğmaktadır. Bu çocukların %70'inde orak hücreli anemi görülmektedir(Williams & Weatherall, 2012). Geriye kalan bebeklerde de talasemi hastalığı görülmektedir. Genel olarak dünya nüfusunun en az %2 kadarını alfa talasemi taşıyıcıları oluşturmaktadır (Modell ve ark., 2007).

Yılda 400.000 civarı olan doğum sayısının 275.000 kadarı orak hücre hastasıdır. Bu hastalarda erken tanı ve profilaksi önemlidir. 70.000 kadar olan beta talasemi hastalarının en az 30.000'i düzenli olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadır. 5000 kadarı ise perinatal ölümle sonuçlanan alfa talasemili çocuklardır. Yılda 9 milyon civarı taşıyıcı kadın hamile kalmaktadır (Vichinsky ve ark., 2005).

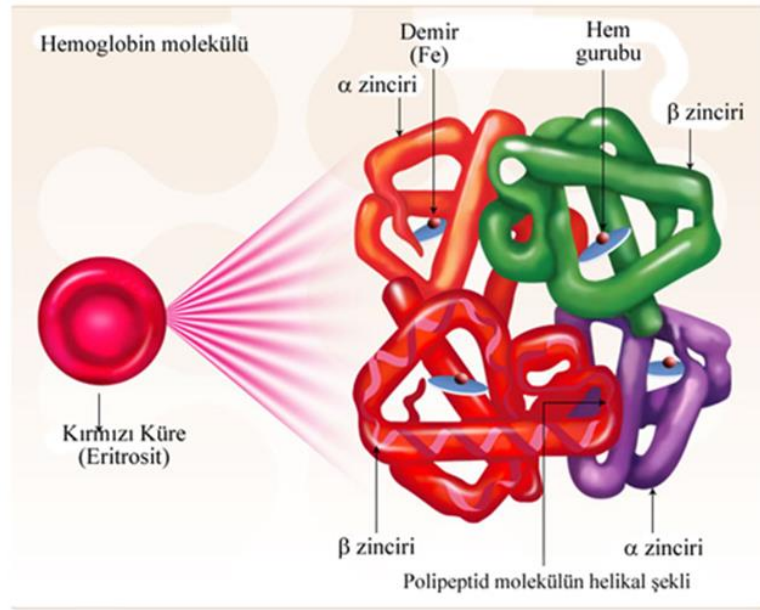
Talaseminin yaygın olarak görüldüğü bölgeler, Akdeniz havzası, Orta Doğu, Afrika'nın tropik ve subtropik bölgeleri, Asya kıtasının alt bölgeleri ve Güneydoğu Asya'dır (Rachmilewitz & Giardina, 2011).

Kuzey Afrika, Ortadoğu, Hindistan, Güneydoğu Asya, Çin gibi ülkelerde büyük oranlarda görülmektedir. Maldivler (%18) talaseminin en sık görülme oranına sahip olup bunu, Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya (%3-5) izlemektedir (Abbasinazari ve ark., 2014).

Türkiye'de talasemi geçmişi yaklaşık olarak 80 yıla dayanmaktadır. Ülkemizde β -talasemi major tanıli ilk hasta 1941'de kayıt altına alınmıştır (Aksoy, 1956) (Aksoy, 1991). 1958'de Aksoy ve ark. tarafından klinik ve hematolojik alanda ilk araştırmalar gerçekleştirilmiştir. 1971 yılında Çavdar ve Arcasoy, ülkemizde β -talaseminin görülme oranının %2,1 civarı olduğunu belirtmiştir (Arcasoy ve ark., 1978; Çavdar & Arcasoy, 1971). Hemoglobinoopatileri adlandırmak amacıyla ilk prenatal tanı prosedürleri, Altay ve ark. tarafından 1983 yılında düzenlenmiştir.

2.4. Hemoglobinin Yapısı

Hemoglobin (Hb), hem ve globin proteinlerinden meydana gelen tetramerik bir makromoleküldür. Eritrositlerde bulunur. Oksijen bağlama özelliği sayesinde hemoglobin akciğerlerden dokulara gerekli oksijeni taşır. Dokularda meydana gelen karbondioksiti (CO_2) ise akciğerlere kadar taşımakla görevlidir. Hemoglobinin çapı ortalama 6,4 nm ve molekül ağırlığı ise 64,500 daltonudur. Hb molekülü, kan proteinlerinin yaklaşık 2/3'nü oluşturmaktadır (Murray ve ark., 2000). Kan hücrelerinin kuru ağırlığının %60'ı hemoglobindir. 100 ml kanda erkeklerde ortalama 15 gr, kadınlarda ise yaklaşık olarak 13 gr civarı Hb mevcuttur. Yeni doğan bebeklerde ise bu değer yaklaşık 20 gr şeklinde belirtilmiştir (Murray ve ark., 2000).



Şekil 2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı

Kan hücrelerinin kuru ağırlığının %60'ı hemoglobindir. 100 ml kanda erkeklerde ortalama 15 gr, kadınlarda ise yaklaşık olarak 13 gr civarı Hb mevcuttur. Yeni doğan bebeklerde ise bu değer yaklaşık 20 gr şeklinde belirtilmiştir (Murray ve ark., 2000).

Hemoglobin molekülünün polipeptid zincirlerinde yer alan amino asitlerin sayıları ve dizilimleri birbirinden farklıdır. İnsan kanında bulunan hemoglobinlerin globin

kısımında alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) ve zeta (ζ) polipeptid zinciri olmak üzere 6 farklı polipeptid zinciri tanımlanmıştır (Lukens, 1993). Alfa polipeptid zincirinin yapısında 141 amino asit, beta, gama, delta, epsilon ve zeta zincirlerinin yapısında 146 amino asit bulunmaktadır (Huisman, 1993). Erişkin sağlıklı bir insanda, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşan Hb A'nın düzeyi hemoglobinin yaklaşık %97'si kadardır (Nussbaum ve ark., 2015) (Şekil 2.1). Hb A2 doğduktan ortalama 12 hafta sonra sentezlenmeye başlayan bir diğer normal erişkin hemoglobindir. İki α -globin ve iki δ -globin zincirinden meydana gelen Hb A2'nin ($\alpha_2\delta_2$) düzeyi, toplam hemoglobinin yaklaşık %2'si kadardır (Harvey, 2007). Hemoglobin molekülünün yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Anonim, 2024).

Embriyonik dönem ve fetal gelişim sürecinde farklı zincir tiplerinin biraraya gelmesiyle, farklı hemoglobin tipleri oluşmaktadır. Embriyonik döneme ait olan hemoglobinler, gebeliğin 10. haftasına kadar, yolk kesesinde üretilen eritrositlerde sentezlenmektedir. Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) ve Portland ($\zeta_2\gamma_2$) ilk üretilen hemoglobinlerdir. Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren epsilon zincirleri sentezlenmemektedir. Hb Portland kordon kanında az miktarda da olsa mevcuttur. En erken dönemde sentezlenen Gower I hemoglobini, α zincirleriyle benzer olan iki zeta (ζ) zincirinden ve β zincirleriyle benzer olan iki epsilon (ϵ) zincirinden oluşmaktadır (Üzülmez, 2010).

Beta talasemi geninin homozigot durumda olması sonucu oluşur. Talaseminin en ağır seyir gösteren çeşididir. Klinik olarak ciddi bir kan hastalığıdır. β -talasemi majorlu bebek doğduğunda normaldir, fakat 6. aydan sonra 1 yaşına kadar derin anemi gelişmektedir. Talasemi major, kalıtsaldır, fakat hamilelik süresince fetusu etkilemez. β globin geninin her ikisinde de görülen talasemik mutasyon ağır anemi, büyüme geriliği, hipokromik, mikrositer anemi, hemoliz ve rejenerasyon bulgularına neden olmaktadır.

β talasemi majorlu hasta, yaşının erken döneminden sonra transfüzyona bağımlı yaşamaktadır.

Hemoglobinin yapısında yer alan hem molekülü protoporfirin IX ve iki değerlikli demir (Fe^{+2}) kompleksinden ibarettir. Porfirinler, metal iyonlarıyla rahatlıkla bağ yapabilen ve genellikle Fe^{+2} veya Fe^{+3} içeren halkalı bileşiklerdir. Hem molekülünün ortasında yer alan demir molekülü, porfirin halkasının dört azotuyla bağ yapmıştır. Ayrıca Fe^{+2} molekülü, düzlemsel olan porfirin halkasının farklı tarafında bulunan iki adet daha bağ yapar. Bunlardan biri globin molekülünün yapısında bulunan histidin kalıntısının yan zinciridir. Diğerisi ise oksijen molekülüdür ve bu bağlanma sonucunda hemoglobin oksijen taşımak için hazır hale gelmektedir (Mayes ve ark., 2000).

Karaciğerde hem molekülünün sentez hızı, hem proteinlerine olan ihtiyaca bağlıdır. Ancak eritrosit içerisindeki hem sentez hızı, globin sentez hızı ile aynıdır. Hem'in yapısındaki konjuge çift bağlarının oluşturduğu yoğun ağ yapısı, görünür ışığı yutar ve böylece molekül koyu kırmızı renk alır (Mayes ve ark., 2000).

2.5. Beta Talasemi Klinik Tipleri ve Bulguları

Sağlıklı bir bireyde beta globin geni 11. kromozomun her birinde bir tane olmak üzere toplam iki tanedir. Bu genlerde görülen nokta mutasyonlar sonucu Beta Talasemiler oluşur. Ülkemizde en sık rastlanan talasemi türüdür. Hb molekülünün yapısında bulunan β -globin zincir sentezinin hiç olmaması (β^0 talasemi) ya da çok az düzeyde olması (β^+ talasemi) sonucu meydana gelir. β^0 olarak adlandırılan talasemilerin üç çeşidi vardır; β^+ globine ait mRNA sentezinin hiç olmadığı çeşidi, fonksiyonel olmayan mRNA sentezinin olduğu çeşidi ve fonksiyonel olan mRNA sentezinin olduğu ancak translasyon basamağındaki bozukluk sebebiyle kullanılamadığı çeşidi. β^+ olan talasemilerde ise, β -globine ait mRNA sentezinin azalmasıyla β -globin zincir yapımı olumsuz olarak etkilenmiştir (Weatherall & Clegg, 1981).

Beta Talasemiler klinik açıdan sessiz beta talasemi taşıyıcılığı, talasemi minör, talasemi intermedia ve talasemi majör şeklinde dört ana başlık altında toplanmaktadır.

2.5.1. Sessiz β Talasemi Taşıyıcılığı

Bu hastalarda çok az mikrositoz görülmekle birlikte kırmızı kan hücreleri (RBC) sıklıkla normaldir. HbA2'nin düzeyi normal referans aralığı içerisinde (Nathan & Oski, 1987).

2.5.2. Beta Talasemi Minör

β -talasemi ile ilişkili geninin heterozigot olması durumunda oluşur. “ β -talasemi minor” ya da “ β -talasemi taşıyıcılığı” olarak isimlendirilmektedir. Bu hastalar klinik açıdan asemptomatikler ve hafif düzeyde anemi vardır. Hb A2 seviyesi ise normale göre yüksektir (Beutler, 2006; Weatherall, 2000).

2.5.3. Beta Talasemi İntermedia

β talasemi minör ve β talasemi major arasında yer alan bir talasemi türüdür. Erken çocukluk döneminde görülen başlıca semptomlar anemi ve hafif düzeyde sarılıktır. Splenomegali de eşlik edebilir. Hafif seyirli olup, geç dönemde başlayan ve kan transfüzyon ihtiyacı az olan bir talasemi çeşididir. Bu gruptaki bireylere, anne ve babadan geçen talasemi ile ilişkili genlerden biri ağır mutasyonlu, diğeri ise hafif mutasyonludur. Talasemi intermedia hastalarının kliniği çok değişkendir (Orkin ve ark., 2014). Hastaların bir kısmının kliniği erişkin döneme kadar asemptomatik seyredebilmektedir. Geriye kalan büyük bir kısmında ise kan transfüzyon ihtiyacı olmadan orta düzeyde kansızlık olabilmektedir (Orkin ve ark., 2014).

Hastaların bazılarında ağır seyirli anemi, büyüme ve gelişme geriliği ile hipersplenizm teşhis edilirken, bazı hastalarda ise düzenli olarak kan transfüzyon ihtiyacı olabilmektedir. Bu gruptaki hastalar büyüme gelişme, kemik metabolizması ve splenomegali varlığı açısından izlenmelidir (Weatherall, 1980).

2.5.4. Beta Talasemi Major

Beta talasemi ile ilişkili geninin homozigot olması durumunda meydana gelmektedir. Talaseminin en ağır seyir gösteren çeşididir. Klinik olarak ciddi bir kan hastalığıdır. Bu grupta yer alan hastalar doğduklarında klinik açıdan normaldir, ancak 6. aydan 12. ayına kadar ağır bir anemi tablosu gelişmektedir. β globine ait her iki gende görülen mutasyon sonucu ağır derecede kansızlık, büyüme-gelişme geriliği ve hemoliz görülmektedir. β talasemi major tanımlı bireyler erken yaştan itibaren kan transfüzyonuna bağımlı olmaktadır (Uysal, 2014).

2.6. Beta Talasemide Patofizyoloji

Beta talasemide meydana gelen moleküler bozukluklar, beta zincirlerinin az sayıda sentezlenmesi ya da hiç sentezlenmemesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Uysal, 2014).

Talasemiler, moleküler düzeyde patofizyolojisi anlaşılabilen ilk hastalıklardandır. Tüm patofizyolojik özellikleri, globin zincir sentezindeki anormallikler ile ilişkilendirilmektedir.

Beta talasemide meydana gelen patolojik olaylar, beta gen bölgesindeki tek nokta mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde talasemi mutasyonları heterojenite göstermektedir. 35'in üzerinde mutasyon çeşidine rastlanılabilmektedir (Altay, 2002). En sık görülen β -talasemi mutasyonu IVS-I-110 'dur (Tadmouri ve ark., 1998). Beta talasemide meydana gelen mutasyonların sonucunda molekül yapısında bozukluklar oluşmaktadır. Bu da beta globin zincirinin az sentezlenmesi ya da sentezlenmemesine neden olmaktadır. Alfa globin zincirleri sentezlenmeye devam etmektedir. Böylece ortamda alfa-globin fazlalığı oluşmaktadır. Sentezlenen bu fazla alfa-globin zincirleri diğer globin zincirleri ile birleşemez. Sonuç olarak kemik iliğinde bulunan eritroblastlarda ve periferel kanda inklüzyon şeklinde birikirler (Günçağ ve ark., 2003).

Bu hücrelerin bir kısmı olgunlaşmadan inefektif eritropoeze uğramaktadır. Kan dolaşımına geçen ve alfa-globin inklüzyonları içeren olgun kan hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan dalakta hemoliz olmaktadır. İnefektif eritropoez ve hemoliz sonucunda derin anemi ortaya çıkmaktadır (Günçağ ve ark., 2003). Dalakta eritrositlerin yıkımı sonucu splenomegali gelişmektedir. Bu da plazma volümünün artmasına ve hipersplenizme sebep olmaktadır (Galanello & Origa, 2010). Aneminin artması kan yapımını uyarmaktadır. Kan yapımının artmasına bağlı olarak kemik iliğinin aktivitesi de artış göstermektedir (Glader, 2004).

Eritropoeze bağlı olarak kemik iliğinin aktivitesinin artması ile demir Emilimi de artmaktadır. Emilim sonucunda dokularda demir birikimi meydana gelmektedir. Birikim sonucu çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Weatherall, 1998).

2.6.1. Talasemide Demir Birikimi

Demir vücutta gerçekleşen mekanizmalarda önemli bir role sahiptir. Ancak bu durum birçok dokuda fazla miktarda demir birikimine sebep olmaktadır.

Demirin birikmesiyle oksijen radikalleri oluşur ve bunun sonucunda dokularda hasarlar meydana gelir. Bu hasarların en ölümcül olanları kalp ve karaciğerde demir birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ferritin düzeyinin düzenli takibe alınması çok önemlidir. Bu iki organdaki demir birikimi özel merkezlerde mevcut olan özel manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle belirlenebilmektedir. Endokrin komplikasyonlar hastaların yaşam kalitelerini ve yaşam süresini belirleyen diğer önemli bir konudur.

Talasemili hastalarda, düzenli kan transfüzyon tedavisi veya gastrointestinal sistemden demir Emilim düzeyinin artması sonucu vücutta biriken demir yükü artmaktadır. İnsan vücudu demirin fazlasını vücuttan uzaklaştırmak için herhangi bir mekanizmaya sahip olmadığından düzenli kan transfüzyonları demir birikimine neden olmaktadır. Vücuttaki demir yükü demir depolama kapasitesinin üzerine çıktığı zaman,

başta dalak olmak üzere, retikuloendotelyal makrofajlar, kemik iliği, karaciğer ve kalp kası gibi hemen hemen dokuların hepsinde demir birikimi olmaktadır (Porter & Garbowski, 2014).

Talasemili hastaların dokularında biriken demir, yaşam sürelerini belirleyen klinik tabloları ortaya koymaktadır. Talasemi majörlü hastalarda demir birikimine sebep olan etken, kan transfüzyonudur. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi intermedia hastalarında demir birikimine sebep olan etken, gastrointestinal sistemden demir emiliminin artmasıdır. Talasemi minör hastalarında demir birikimi görülmemektedir. Buna bağlı olarak dokularda hasar oluşmaz. Ama hastaların ferritin değeri ölçülmeden demir eksikliği tanısı koyulmakta bu da gereksiz yere demir tedavisi verilmesine sebep olmaktadır (Cappellini ve ark., 2014).

Talasemili hastalarda komplikasyonların gelişmesini engellemek ya da geciktirmek için kullanılan en önemli yöntem şelatör tedavileridir. Şelatör tedavileri sayesinde talasemi hastalarının yaşam sürelerinde çok belirgin şekilde artışlar görülmektedir. Düzenli şelatör tedavisi gören hastaların endokrin kaynaklı ortaya çıkan komplikasyonları çok belirgin düzeyde azalmaktadır (Cappellini ve ark., 2014) .

2.7. Transfüzyon Alan Hastalarda Patofizyoloji

Transfüzyon tedavisi alan talasemi hastalarında meydana gelen patogenezin en önemli belirleyicileri, kansızlık, inefektif eritropoez ve buna bağlı ortaya çıkan kemik iliği genişlemesi, iskelet sistemine ait deformiteler ve gastrointestinal sistemden demir emiliminin artmasıdır. Bu problemler alfa globin sentezinin fazlalığından kaynaklanmaktadır (Hoffman, 2000).

Hastaların klinik sürecinde morbidite ve mortaliteye sebep olan önemli etkenlerden birisi de anemiden dolayı yoğun transfüzyon tedavilerinin demir birikimine

neden olmasıdır. Demir yükünün artması da organ hasarlarına ve yetmezliklerine sebep olmaktadır (Orkin & Kazazian Jr, 1984).

Demir elementi redoks tepkimelerini katalizlemektedir bu da hücrelerde toksisiteye sebep olmaktadır. Hücrelerde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar sonucu reaktif oksijen ara ürünleri olarak superoksit (O^{2-}) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) sıklıkla oluşmaktadır (Hoffman, 2000). Bu iki ara ürünün fazla miktarda üretilmesi ve hücreden uzaklaştırılmaması oksidatif strese neden olmaktadır. Reaktif oksijen ara ürünlerinden, demire bağımlı gerçekleşen fenton reaksiyonu sonucu hücresel hasara neden olan serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (Hoffman, 2000). Oluşan bu serbest radikaller başta DNA ve proteinler olmak üzere makromoleküllere zarar verebilmektedir. Ayrıca hücre zarında yer alan lipidlerin peroksidasyonuna neden olmaktadır. Hücre içinde yer alan yapılar ve özellikle lizozomlar serbest radikallerin neden olduğu bu peroksidasyona oldukça duyarlıdır. Hücrenin zedelenmesine sebep olmaktadır. Eğer lizozom da zarar görürse hücre ölümü gerçekleşmektedir (Hoffman, 2000).

Demirin aşırı biriktiği hastalarda bu reaksiyonlar ve hücre zedelenmesi daha fazla görülmektedir. Bu da doku hasarı ve buna bağlı olarak görülen organ yetmezliklerinin esas nedeni olmaktadır.

Demirin proteine bağlanmadan serbest halde hücrelerde bulunursa, hücre membranlarına zarar vermeye devam etmektedir. Eğer proteinlere bağlı halde bulunursa bu durumda oksijen radikallerinin meydana gelmesi önlenmektedir (Hoffman, 2000).

2.7.1. Klinik Bulgular

Bebekler genellikle normal kan düzeyiyle dünyaya gelmektedirler. 3. Aylarından sonra anemi görülmeye başlar. Hemoglobin düzeyleri 6-12. aylar arasında transfüzyon gerektirecek kadar düşmektedir. Talasemili hastalarda sıklıkla görülen klinik bulgular,

anemi veya hepatosplenomegalidir. Düzenli olarak kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda akdeniz anemisinin tipik bulguları ortaya çıkmaktadır (Uysal, 2014).

Büyüme gelişmede gerileme, burun kökünde basıklık, mongoloid şeklinde bir yüz görünümü, maksillaların belirginleşmesi görülebilmektedir. Kafa, uzun kemikler ve parmak kemiklerinde de değişikliklere radyolojik bulgulara rastlanılmaktadır (Uysal, 2014).

Düzenli olarak tedavi görmeyen hastalarda hepatosplenomegali, ciltteki pigmentasyonda artış gözlenmektedir. Yüksek ateş, kilo kaybı, hiperürisemi de metabolik olayların artışına bağlı olarak gözlenebilmektedir. Talasemili çocukların enfeksiyona yatkınlıkları söz konusudur. Bu da ölüme sebep olabilmektedir. Kemik iliği kanalları genişlemektedir, bu durum uzun kemiklerde incelmelere sebep olabilmektedir. Sebepsizce kemik kırılmaları meydana gelmektedir. Hematopoetik dokuların lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik sistemle ilişkili semptomlar oluşabilmektedir (Uysal, 2014).

Karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelmektedir. Böbrek tübüllerinde dilatasyon sonucu böbreklerde büyüme görülmektedir. Demir birikimine bağlı olarak proteinüri, mikroskopik hematüri ve interstisyel nefrit ortaya çıkabilmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak hiponatremik ve hipokloremik alkaloz da gelişebilmektedir. Yaşı büyük olan hastalarda safra taşları, kolesistit ve ishal oluşabilmektedir. Diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, tiroid ve paratiroid fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelebilmektedir. Bacak ülserleri, pubertal gelişmenin gecikmesi veya gelişmenin olmaması durumları da sorunlar arasındadır (Uysal, 2014).

2.7.2. Tanı

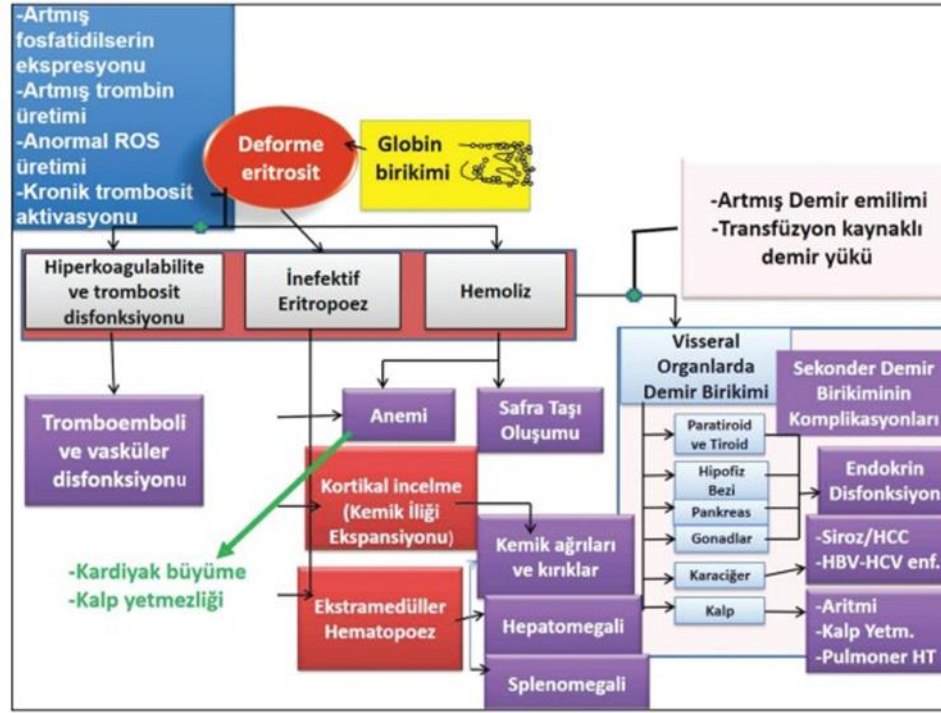
Talasemi hastalarının tanısında klinik ve hematolojik bulgulardan yararlanılmaktadır. Hastalar genellikle kansızlığın ve mikrositozun değerlendirilmesi için hematoloji kliniğine gönderilmektedir. Yenidoğan ve toplum taramaları nedeniyle de yönlendirilebilmektedirler (Porter & Garbowski, 2014).

Hastalığın görülme sıklığının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan gençler, evlilik öncesi talasemi taşıyıcılığı bakımından taranmalıdır. Genetik danışma ve prenatal tanı hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Gebelik döneminde fetal DNA örneği, 9.-12. haftalarda koryonik villus biyopsisi, 15.-16. haftalarda amniyosentez ve 20-22. haftalarda kordosentez yöntemleriyle alınabilmektedir.

Hemogram test sonucunda, ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobin düzeyinde düşüklük olması nedeniyle kliniklere başvurulmaktadır. Beta talasemi hastalığını taşıyan bireylerin belirlenmesinde hemogram ve hemoglobin elektroforez testleri yardımcı olmaktadır. Beta talasemi ve diğer hemoglobinopatilerin tanısında pek çok merkezde sıklıkla yüksek basınçlı likit kromatografi (High pressure liquid chromatography (HPLC)) yöntemi tercih edilmektedir (Porter & Garbowski, 2014).

2.8. Talasemide Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında yapılan kan transfüzyonlarının sonucunda vücudun çeşitli organ ve dokularında demir birikimi görülmektedir. Ayrıca hematopoez düzeyinde artış meydana gelmektedir. Bu olayların sonucunda çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Talasemi komplikasyonları Şekil 2.2’de gösterilmiştir (Bilici & Karaman, 2020).



Şekil 2.2. Talasemi komplikasyonları

2.8.1. Endokrin Komplikasyonlar

Talasemi hastaları tedavi için sık sık transfüzyon almaktadır. Bu da vücutta demir birikimine sebep olmaktadır. Vücutta biriken demir yükü endokrin sistemde birtakım sorunları ortaya çıkarmaktadır. Erken dönemde başlanan şelasyon tedavisine rağmen endokrin sistemle ilişkili komplikasyonlar görülmektedir. Ayrıca şelatör ajanlar da endokrin sisteme zarar vermektedir.

Talasemi hastalarında sık görülen komplikasyonlar; glukoz intoleransı ve diyabet, tiroid ve paratiroid fonksiyonlarında bozukluklar, puberte problemleri ve hipogonadizm, fertilite ve üreme sorunları, boy kısalığı ve kemik problemleri (osteopeni, osteoporoz) dir (Maggio ve ark., 2011).

2.8.1.1. Glukoz İntoleransı ve Diyabet

Bozuk glukoz toleransı ve diyabet sık görülmeyen bir endokrinopatidir. Fakat tedaviler sonucu yaşam süresi artan talasemi hastalarında daha sık görülür hale gelmektedir (Cunningham ve ark., 2004).

Talasemi hastalarında diyabet gelişimini tetikleyen en önemli sebep, vücutta artan demir yükünün pankreatik hücrelerde birikmesi, hücre hasarına sebep olması ve insülin salınımının azalmasıdır. Diğer nedenler; otoimmünite, genetik yatkınlık ve karaciğerdeki hasardan dolayı ortaya çıkan insülin direncidir (Kattamis ve ark., 2004).

2.8.1.2. Tiroid ve Paratiroid Fonksiyon Bozuklukları

Talasemi hastalarında demir birikimine bağlı olarak genellikle ikinci dekada tiroid bezinde problemler ortaya çıkmaktadır. Eğer hasta şelasyon tedavisi alıyorsa hipotiroidi daha nadir görülmektedir (Masala ve ark., 1984).

Hipotirodi, talasemili hastalarında demir birikimi sonucu gelişmektedir. Hastaların birçoğunda primer tiroid disfonksiyonu görülmektedir. Hipofiz bezinde biriken demirden dolayı nadiren de olsa hasar meydana gelmektedir.

Serum ferritin düzeyi ile tiroid disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Jensen ve ark., 1998).

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yeterli miktarda parathormon sentezleyememesidir (Vernejoul ve ark., 1982). Demir birikime bağlı olarak bireylerde hipoparatiroidizm görülmesi kaçınılmazdır. Hastada ürperme hissi ve kaşıntı varlığı hipoparatiroidi açısından uyarıcı kabul edilmektedir (Mautalen ve ark., 1978).

2.8.1.3. Hipogonadizm ve Puberte Gecikmesi

Talasemili hastalarda gecikmiş puberte ve büyüme geriliği sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir.

Talasemili hastalarda demir yükünün fazlalığından ve biriken demir miktarından dolayı serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bu radikaller hipofiz- gonad aksında hasara sebep olur. Oluşan hasarlar sonrası, yeterli gonadotropin (FSH, LH) üretimi olmamaktadır (Sharma ve ark., 2016).

Aşırı demir yüküne bağlı gonadal yetmezlik çok daha nadir görülür. Hastaların çoğu normal over fonksiyonlarına sahiptir. Birçok hasta seks steroidlerinin uyarısı ile normal puberteye girebilmekte ve fertilite kazanabilmektedir (Cunningham ve ark., 2004; Sharma ve ark., 2016).

Pubertal gecikme, çocukların boylarının uzamamasına ve pubertal sıçrama hızının azalmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca bu çocuklar vücutlarını sevmediklerinden dolayı psikolojik olarak etkilenebilmektedir. Talasemili kızlarda uterus ve overlerin boyutlarının normalden daha küçük olduğu saptanmıştır. Yine erkek çocuklarında büyüme sıçrama hızının azaldığı görülmektedir. Seksüel gelişimin yavaş olduğu ve testis volümlerinin küçük olduğu saptanmaktadır (Singh & Seth, 2017).

Yüksek ferritin düzeyleri özellikle kız çocuklarında puberteye girmede önemli bir faktördür. İyi bir şelasyon tedavisi puberteyi olumlu yönde etkilemektedir.

En sık görülen endokrin komplikasyonlardan biri de hipogonadotropik hipogonadizmdir. Yaşla ve transfüzyon-ilişkili komorbiditelerle komplikasyonların sıklığı artmaktadır. Organlarda demirin aşırı birikimine bağlı olarak hipotalamik-hipofizer disfonksiyon ve/veya gonadal hasarlar meydana gelmektedir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmemesine, pubertal gelişimin yetersizliğine veya üreme (fertilite) fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (Borgna-Pignatti ve ark., 1985; Güler ve ark., 1999).

2.8.1.4. Büyüme ve Gelişme Sorunları

Talasemi, globülin zincir sentezinin azalması sonucu oluşan genetik bir hematolojik bozukluktur. Talasemili hastalarda günümüzde gelişen tedavi yöntemleriyle beklenen yaşam süreleri de uzamıştır. Bu hastalarda endokrin komplikasyonların görülme sıklığının artmasına sebep olan etmenler; sık yapılan transfüzyonlar ve inefektif

eritropoezden dolayı artan demir yüküdür (De Sanctis ve ark., 2015; Low, 1997; Mohammadian ve ark., 2003).

Artan demir yükü, hipofiz-gonadal ve büyüme hormonu -IGF-1 aksı, tiroid, paratiroid, pankreas ve adrenal bezler gibi endokrin organlarda olumsuz etki göstermektedir. Ayrıca kalp ve karaciğer gibi organlarda birikerek hasara neden olmaktadır (De Sanctis ve ark., 2015; Low, 1997; Mohammadian ve ark., 2003).

Bir çocuğun fiziksel gelişimine bakılarak sağlıklı olup olmadığı anlaşılabilir. Yaşa ve cinsiyete bağlı olmak koşuluyla boyun 3 persantil altında olması (2 SD altı) boy kısalığı olarak tanımlanmaktadır (Low, 2005).

Talasemide boy kısalığının sebepleri çok çeşitlilik göstermektedir. Bunlar; kronik anemi, beslenme yetersizliği, artmış demir birikimi nedeniyle gelişen kronik karaciğer hastalığı ve kardiyak yetersizlik, transfüzyona bağlı hepatit C, hepatit B ve HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar, endokrinolojik problemler (büyüme hormonu –IGF-1 aksında bozulma, hipofiz-gonadal aksta bozulma, hipotiroidi, hipoparatiroidi, diabetes mellitus), şelasyon tedavisinin iskelet gelişimi üzerine olumsuz etkisi ve psikososyal stres sayılabilmektedir (Singh & Seth, 2017).

5 yaş altındaki talasemili hastalarda büyüme geriliğinin olmasının sebebi genellikle düzenli transfüzyon almamalarıdır. 5-10 yaş aralığındaki hasta çocuklarda şelasyon tedavisinin yetersiz kalması, vücutlarında transfüzyona bağlı olarak demir birikmesine sebep olmaktadır. Bu da büyüme hormonu -IGF-1 aksını bozmaktadır. Lineer büyümeyi ise olumsuz etkilemektedir. 10 yaş üzerindeki hastaların da hipotalamo-hipofiz-gonadal aksındaki (HHG) aksaklıkların sonucunda pubertal sıçramalar olmamaktadır. Bu akstaki aksamaların oluşma sebebi, artan demir yüküne bağlı oluşan oksidatif strese ön hipofizin duyarlı olmasıdır (De Sanctis ve ark., 2006).

Yoğun transfüzyon alma süreci ile hemoglobin seviyesinin 10 gr/dl üzerinde tutulması büyümenin geçici olarak hızlanmasını sağlayabilmektedir. Ancak sonrasında oluşan demir yükü fazlalığı özellikle puberte döneminde büyümenin azalmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden bu hastalarda yeterli şelasyon tedavisinin yapılması çok büyük önem arz etmektedir. Ancak şelasyon için kullanılan desferrioksaminin (DFO) yüksek dozları büyüme kıkırdaklarını olumsuz etkilemektedir (Mohammadian ve ark., 2003).

2-5 yaş arası DFO kullanımı vücutta çinko eksikliğine yani beslenme bozukluklarına sebep olabilmektedir. Yine DFO, DNA sentezinde bozukluklara ve kollajen yapısının bozulmasına yol açmaktadır. Sonuçta omurga düzlüğüne ve spinal büyümede azalmaya neden olabilmektedir (De Virgillis ve ark., 1988). Bu nedenle çocuklarda 2-3 yaş sonrası şelasyon tedavisine başlanmalıdır (Low, 1997; Mohammadian ve ark., 2003).

2.8.1.5. Kemik Sorunları: Osteopeni ve Osteoporoz

Talasemili hastalara uygulanan düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavileri sonrası yaşam sürelerinde uzama görülmüştür. Yaşam sürelerinin uzamasıyla beraber osteopeni ve osteoporoz, hem kızlarda hem de erkeklerde morbidite nedenleri olarak ortaya çıkmaktadır. Gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi sonucunda kemiklerde ağrı, kırık ve spinal komplikasyonlar gözlenmektedir. Omurgada deformasyonlar ve büyümede aksaklıklar da olmaktadır. Bu yüzden osteopeni ve osteoporozda erken teşhisin önemi çok büyüktür (Canatan ve ark., 1995).

Bu hastalıklar ortaya çıktığında hemoglobin düzeylerinin yeterli seviyede tutulması gerekmektedir. Şelasyon tedavileri, kalsiyum ve D vitamini takviyeleri ve fiziksel aktivitelerle hastalıklar önlenabilmektedir. Osteoporozu olan talasemili hastalarda bifosfonat kullanımı artmaktadır. Bunun kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede olumlu etkileri vardır (Canatan ve ark., 1995).

2.8.2. Kardiyak Komplikasyonlar

Kardiyovasküler sistemle ilişkili komplikasyonlar transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Hemosiderozis ile ritm bozuklukları görülmekte ve ayrıca verilen tedaviye karşı dirençli olan kalp yetmezlikleri meydana gelmektedir. Artan demir yükü dokulara zarar vererek pulmoner hastalıklara, miyokardit ve perikardite sebebiyet vermektedir (Zurlo ve ark., 1989).

Demir ilk olarak ventriküler miyokardda birikmektedir. Bunu atriyal miyokard ve kalp ileti sistemi takip etmektedir. Gelişen kardiyomiyopati sonucunda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, pulmoner ve periferik ödem, aritmiler ve konjestif semptomlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar ölümcül seyirli olabilmektedir (Bosi ve ark., 2003).

Ekokardiyografide görüntülenen sistolik bozukluklar konjestif kalp yetmezliği olduğunu göstermektedir (Davis ve ark., 2004). Demir birikiminin miyokardiyal tabakada olması ise sol ventrikülün kasılma hareketlerini engellemektedir. Bu da pulmoner hipertansiyona sebep olmaktadır (Kremastinos, 2008).

2.8.3. Hepatik Komplikasyonlar

Transfüzyon bağımlı talasemili hastalarda karaciğer komplikasyonları morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bu hastaların vücutlarında demir birikimi görülmektedir. Demir elementi ilk olarak karaciğerin kupffer hücrelerinde birikmektedir. Daha sonra bu hücrelerin birikim kapasitesi aşılnca demir, hepatik parankim hücrelerine geçmektedir ve fibrozis ile siroza neden olmaktadır. Çocukluk dönemindeki hastalarda karaciğer fibrozisi görülmektedir. Hastaların yaşamının ikinci dekadında siroz ileri boyuta gelmektedir. Safra taşları oluşmaktadır. Hepatomegali gelişmektedir (Buja & Roberts, 1971).

2.8.4. İmmün Sistem ve Enfeksiyon Komplikasyonları

Talasemi hastalarında kardiyak komplikasyonların sebep olduğu mortaliteden sonra ikinci sırada enfeksiyona bağlı ölümler gelmektedir. Transfüzyon tedavisine bağlı demir birikimi enfeksiyonların gelişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca eritrosit transfüzyonu ile HBV, HCV, HIV ve sifiliz etkenleri bulaşabilmektedir (Allain ve ark., 2009). Splenektomi yapılan hastalarda özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık vardır (Ozment & Turi, 2009).

2.9. Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı

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

2.9.1.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), insan proinsülinine benzeyen küçük peptidlerdir (Roith, 2003). Genellikle etkileri lokaldir. Hücresel düzeyde büyümeyi uyarabilirler. Aminoasit dizilimleri benzerdir. Yapı ve fonksiyonel bakımdan “growth faktörler ailesine” dahildirler (De Meyts & Whittaker, 2002).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), 7647 dalton ağırlığında küçük bir peptittir. Yapısında 70 aminoasit mevcuttur. Büyüme hormonu IGF-1 aracılığıyla büyümeyi hızlandırır (De Meyts & Whittaker, 2002).

IGF-I büyüme ve gelişmede görev alır. Karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasını düzenler (Humbel, 1990; Rinderknecht & Humbel, 1978). İnsan metabolizması üzerindeki etkisi insüline benzemektedir. IGF-I’in sentezi birincil olarak karaciğerde gerçekleşmektedir. Ayrıca testis, ovaryum, böbrek, plasenta ve periferel dokularda sentezlenebilmektedir. IGF’ lerin sentezi fetal dönemde başlar (Bonefeld & Møller, 2011). Hayatın sonuna kadar da sentezlenmeye devam eder. Sentez hızı yaşamın dönemlerine göre değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağında hızlı, yaşlılıkta daha

yavaş sentezlenmektedir (Rinderknecht & Humbel, 1978). Growth Hormon, oksidatif stres, uyku ve inflamatuvar durumlar, IGF sentez ve salgılanmasında önemli rol oynamaktadır. Growth hormonun yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL 1- β de, IGF-I' in sentezinde görev alabilmektedir (Puche & Castilla-Cortázar, 2012).

IGF'lerin büyük bir kısmı plazmada bağlayıcı protein olan “insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP)” ile taşınabilmektedir. Geriye kalan kısmı da plazmada serbest halde dolaşabilmektedir (Hormones & Group, 2010).

2.9.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

IGFBP yapısında 216 ile 289 arası aminoasit bulunan bir proteindir. IGF' ler dolaşımda IGFBP' ler ile taşınabilmektedir (Hwa ve ark., 1999; Siwanowicz ve ark., 2005)

IGFBP' ler, C terminal , N-terminal ve bu ikisi arasında yer alan bölge olmak üzere 3 domainden meydana gelmektedir. Bu domainlere IGF' ler bağlanmaktadır (Hwa ve ark., 1999; Siwanowicz ve ark., 2005).

IGFBP'ler kan dolaşımında ikili veya üçlü kompleksler halinde bulunabilmektedir. IGF' lerin IGFBP' lere bağlanmasıyla ikili kompleksler meydana gelmektedir. Üçlü komplekslerin oluşabilmesi için IGF-I, IGFBP-3 ve asit labil subunitler (ALS) gereklidir. Serumdaki IGF-I' lerin % 95 civarı üçlü kompleks şeklinde bulunmaktadır. Geriye kalan %5'lik kısmı ise diğer IGFBP' lere bağlanmaktadır (Collett-Solberg & Cohen, 1996; Hwa ve ark., 1999).

Dolaşımdaki IGFBP ve IGF komplekslerinin yarılanma süreleri serbest hallerinden daha uzun olabilmektedir (Hwa ve ark., 1999; Mucci ve ark., 2010).

IGFBP' ler karaciğer başta olmak üzere böbrek, plasenta, fibroblast hücreleri gibi çoğu hücrede sentezlenebilmektedir (Liu ve ark., 1999). IGFBP'lerin sentez ve salınımının düzenlenmesinde IGF- I ve büyüme hormonu önemli bir role sahiptir. Ayrıca

TNF- α , IL 1- α ve IL 1- β gibi sitokinler de IGFBP' lerin salınımı için önemlidir. Yapılan fibroblast kültürlerinde, TNF- α ve IL 1- β sitokinlerinin IGFBP-3 ve IGFBP-4' lerin sentezini azalttığı görülmüştür. Kondrosit kültür çalışmalarında ise TNF- α ve IL 1- α ' nın IGFBP-3 düzeyini arttırdığı görülmüştür (Olney ve ark., 1995).

IGFBP-3' ün serumda glikozile olan (40-44 kDa) ve olmayan (29 kDa) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. IGFBP-3'ün serumdaki düzeyleri yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yeni doğmuş bir insanın IGFBP-3 serum düzeyi, çocukluk dönemindeki düzeyinden çok daha düşüktür (Collett-Solberg & Cohen, 1996).

Kan dolaşımında en çok bulunan IGFBP çeşidi IGFBP-3'dür. IGFBP-3 ve ALS'nin birincil üretim yeri karaciğerdir. IGFBP-3 karaciğerde, endotel ve Kupffer hücrelerinde üretilmektedir. IGFBP-3 sentezinin düzenlenmesinde testosteron, östrojen ve tiroksin hormonları etkilidir. Bu üç hormonun herhangi birinin eksikliğinde plazmadaki IGFBP-3 miktarı azalmaktadır (Collett-Solberg & Cohen, 1996).

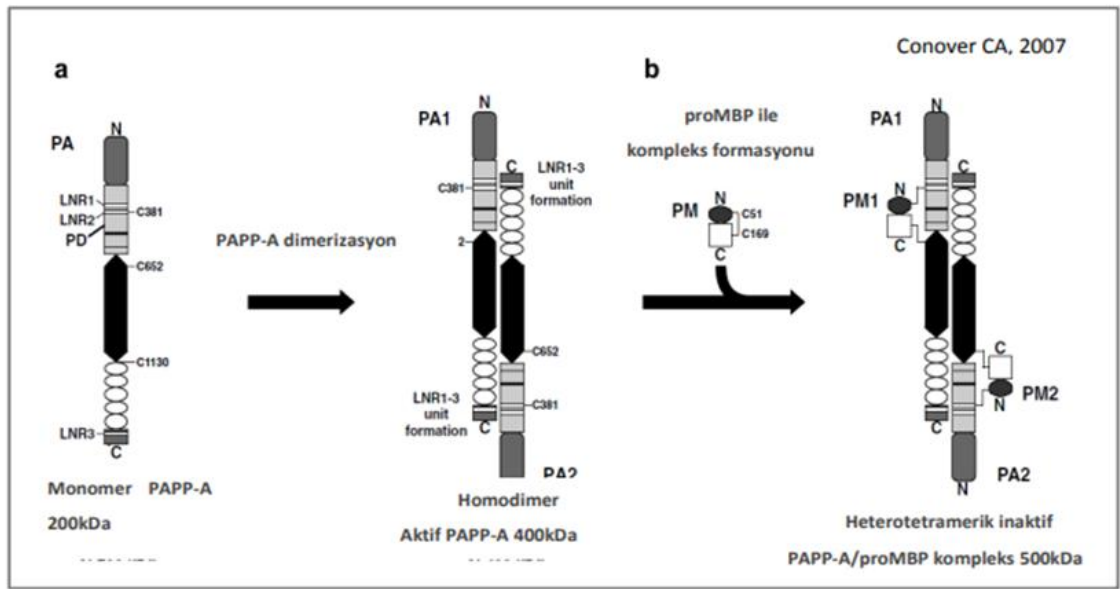
2.9.2. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini

Lin ve ark. 1974 yılında “Gebelikle ilişkili plazma protein (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, PAPP-A)” düzeyini ilk defa hamilelerin plazmalarında yüksek düzeyde bulmuştur (Lin ve ark., 1974). PAPP-A'nın o zamanlarda fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen gebe kadınlarda Down sendromunun taramasında kullanılmaya başlanmıştır (Boldt & Conover, 2007; Wald ve ark., 1999).

Yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda, PAPP-A'nın proteolitik aktivitesi için IGFBP-4 ile bağlı olan IGF-I ve IGF-II 'ye gereksinim duyduğu ortaya çıkmıştır (Boldt & Conover, 2007; Conover ve ark., 1999).

PAPP-A yapı olarak bir metalloproteaz enzimidir (Stöcker ve ark., 1995). Metzincin alt ailesine aittir. PAPP-A monomer yapıda olup 200 kDa ağırlığındadır (Lawrence ve ark., 1999). PAPP-A'nın proteolitik açıdan aktif olan ve olmayan şeklinde

iki formu mevcuttur (Overgaard ve ark., 2000; Oxvig ve ark., 1993). Proteolitik bakımdan aktif olan PAPP-A homodimer yapıda olup 400 kDa ağırlığındadır (Overgaard ve ark., 2000). Proteolitik olarak inaktif olan PAPPA ise ProMBP (eozinofil major basic protein) ile heterotetramerik yapıda bir kompleks yapar (Boldt & Conover, 2007)(Şekil 2.3). Bu kompleks 500 kDa ağırlığında olup, yalnızca hamilelerin plazmalarında mevcuttur .PAPP-A'nın yapısı Şekil 2.3'te gösterilmiştir. (Conover, 2012; Oxvig ve ark., 1993).

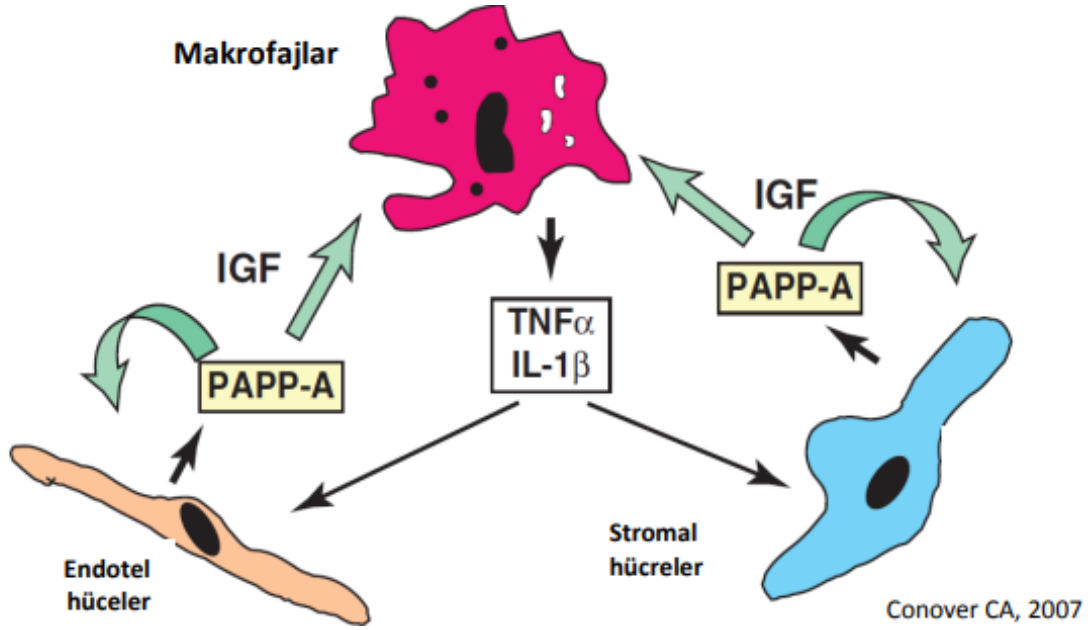


Şekil 2.3. PAPP-A'nın yapısı

Metzincin ailesinde PAPP-A'nın yanı sıra PAPP-A2 (pappalisin2) proteini de bulunmaktadır. Bu protein ile PAPP-A homologtur. İki elemanın arasında %46 oranında gen benzerliği vardır. PAPP-A2, IGFBP-5' e karşı proteolitik açıdan aktiftir ancak PAPP-A' dan farklı olarak IGFBP-4' e karşı proteolitik açıdan inaktiftir (Conover, 2012).

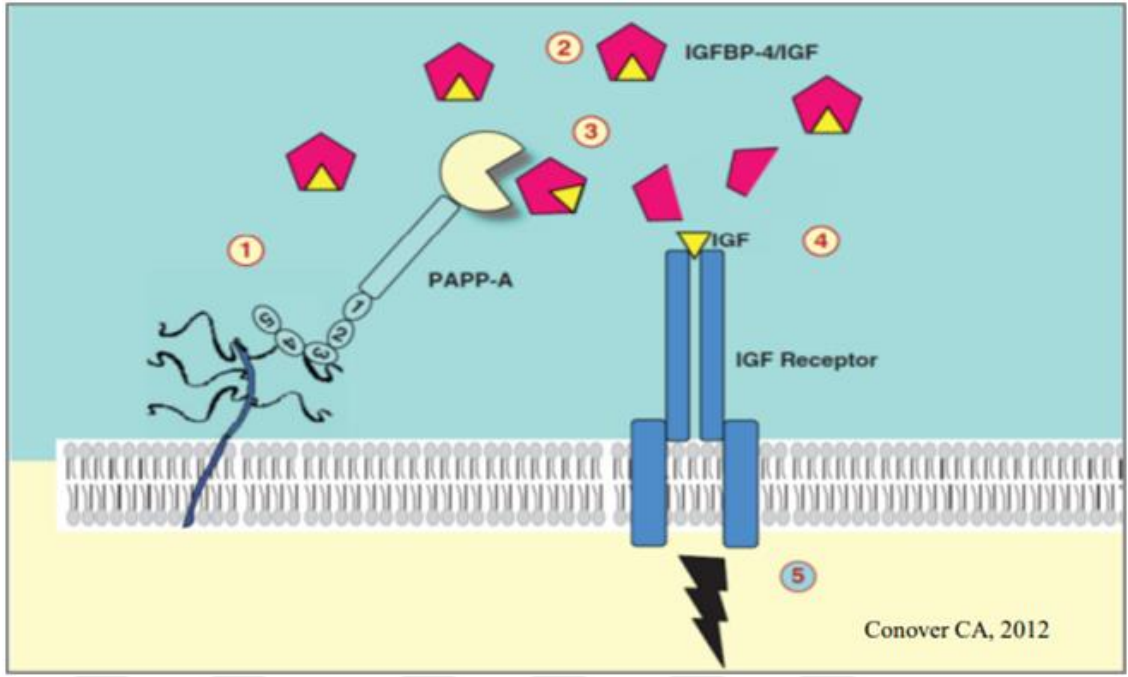
PAPP-A hamilelerde plasental sinsityotrofoblastlarda esas olarak sentezlenmektedir. Hamilelik dışında ise fibroblastlarda, osteoblastlarda, vasküler düz kas hücrelerinde, ovaryumda ve diğer yetişkin dokularda sentezlenmektedir (Boldt & Conover, 2007; Conover, 2012). Makrofajların kendileri direkt olarak PAPP-A

sentezleyemezler. Doku hasarı, oksidatif stresin artması ve inflamatuvar hadiseler makrofajlardan TGF- β , TNF- α , IL 1- β ve IL-4 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına sebep olmaktadır. Bu sitokinler ise çevrede bulunan doku ve hücrelerden PAPP-A salınımını uyarırlar (Boldt & Conover, 2007; Conover, 2012). PAPP-A'nın sentez ve salınımı Şekil 2.4'te gösterilmiştir (Boldt & Conover, 2007).



Şekil 2.4. PAPP-A'nın sentez ve salınımı

PAPP-A'nın esas biyolojik işlevi IGFBP' ler üzerine olmaktadır. Proteolitik enzim aktivitesi olan PAPP-A, IGFBP-4' ü parçalar ve böylece IGF' ler serbest hale geçerler. Hücre membranında yer alan reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler (Boldt & Conover, 2007; Conover, 2012). PAPP-A proteolitik enzim aktivitesi sayesinde hem IGFBP-4'ü hem de IGFBP-2 ve IGFBP-5'i de parçalamaktadır. Ancak IGFBP-3'e etki etmediği saptanmıştır. PAPP-A'nın IGFBP' lerin dışında başka substratlarının olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Conover, 2012).



Şekil 2.5. IGF sinyalinin PAPP-A ilişkili kontrolü

PAPP-A, yapısındaki CCP-3,4 ile hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikana bağlanır. PAPP-A, IGF bağlı IGFBP-4' ü proteolitik olarak parçalar. IGF'ler hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır. IGF sinyalinin PAPP-A ilişkili kontrolü Şekil 2.5'te gösterilmiştir (Conover, 2012). IGF'ler büyüme, farklılaşma, mitogenesis vb. gibi yaşamsal mekanizmalarda rol oynar.

2.9.3. Stanniocalcin-2

Stanniocalcin (STC). protein ailesinin STC-1 ve STC-2 olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Her iki protein de balıklardan yüksek omurgalılara kadar korunmaktadır (Chang ve ark., 2008).

STC-2 yaygın olarak salgılanan homodimerik bir glikoproteindir. 5. Kromozom üzerinde bulunmaktadır (5q35.2) (Gagliardi ve ark., 2005). STC-1 kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerinde etkili olmaktadır. STC-2'nin ise daha çok fosfat metabolizması ve kanser metastazı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Daha sonra STC-2' nin büyüme

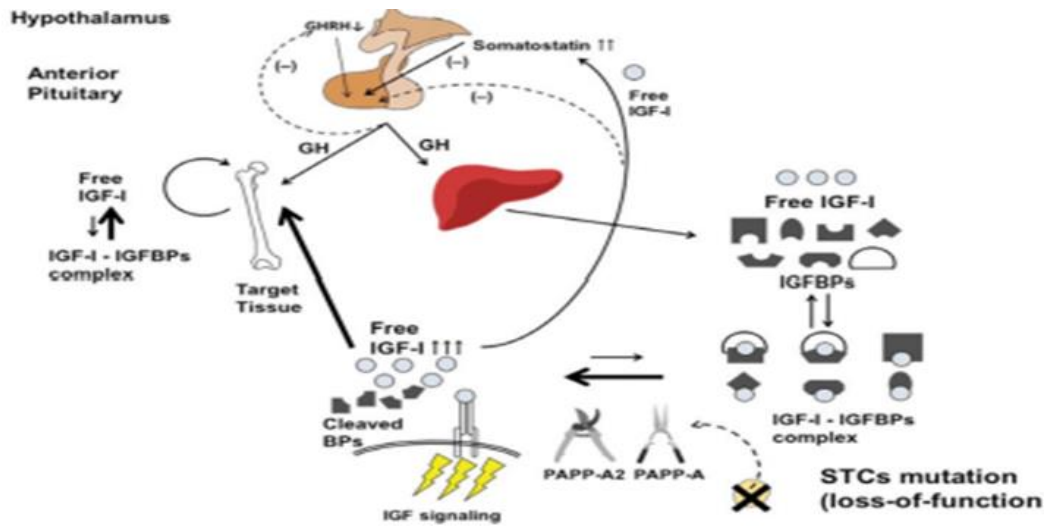
hormonu ve IGF ekseninin ana elemanı olduğu tespit edilmiştir (Chang ve ark., 2003; Ishibashi & Imai, 2002; Yeung ve ark., 2012).

STC-2 hem PAPP-A hem de PAPP-A2' nin güçlü inhibitörüdür. Bu iki moleküle bağlanarak inaktive etmektedir (Jepsen ve ark., 2015; Kløverpris ve ark., 2015).

2.10. Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı

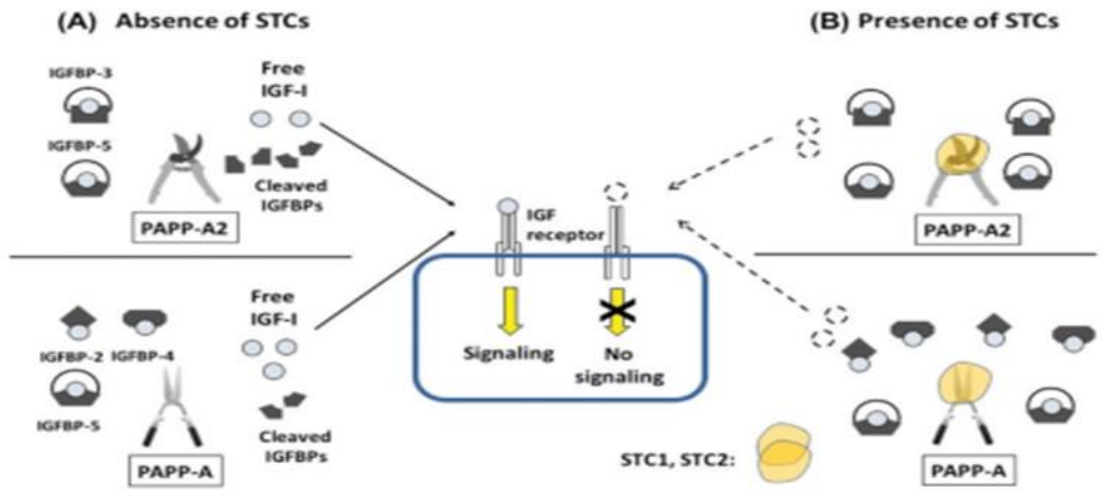
Son zamanlarda yapılan insan genetik çalışmaları IGF-1 biyoyararlanımının düzenlenmesini etkileyen aksın yeni bileşenlerinin önemi üzerinde durmuştur. PAPP-A2 ve STC-2 bu biyoyararlanımın düzenlenmesinde rol oynayan iki gendir.

PAPP-A2 geni (kromozom 1q25.2) metzincin metalloproteinazların pappalisin ailesinin bir üyesi olan gebelikle ilişkili plazma proteini A2'yi kodlar. PAPP-A2, IGFBP-3 ve IGFBP-5 ile bağlı olan IGF-1'leri yapıdan ayırır ve böylece biyoaktif serbest IGF-1 düzeyi artır. PAPP-A2 proteini, özellikle plasenta olmak üzere insan dokularında yaygın olarak eksprese edilir (Overgaard ve ark., 2001; Oxvig, 2015). İlk trimesterde gebe kadınların dolaşımında yüksek seviyelerde bulunur (Wang ve ark., 2009). PAPP-A2, PAPP-A ile %46 homologtur.



Şekil 2.6. Büyüme üzerine büyüme hormonu ve IGF-1 aksının rolü.

Büyüme hormonu salgılanması karaciğerde ve hedef dokularda IGF-1 üretir. Ayrıca karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunu düzenler. IGF-1, serumda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. IGF-1'in aktif formu, hormonun insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerden ayrılmasıyla oluşur. Büyüme üzerine büyüme hormonu ve IGF-1 aksının rolü Şekil 2.6'da gösterilmiştir (Fujimoto ve ark., 2017).



Şekil 2.7. İnsülin benzeri büyüme faktörü sinyal akışında PAPP-A, PAPP-A2 ve Stanniocalcin-1 ve 2'nin insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler üzerindeki etkisi.

A. Stanniocalcin yokluğunda PAPP-A ve PAPP-A2'nin etkisi.

B. Stanniocalcin varlığında PAPP-A ve PAPP-A2'nin etkisi.

PAPP-A2, proteolitik aktivite göstererek IGFBP-3 ve IGFBP-5' i parçalayabilmektedir. PAPP-A ise IGFBP-2, IGFBP-4 ve IGFBP-5' i parçalamaktadır. Oluşan bu tepkimelerin sonucunda IGF-1'ler serbest kalmaktadır (Wang ve ark., 2009).

Stanniocalcinler, PAPP-A2 ve PAPP-A' nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinleri parçalama özelliğini inhibe etmektedir. Böylece serbest IGF-1 seviyesinde azalma olmaktadır. Bu azalma IGF-1 sinyalinin azalmasına sebep olmaktadır

(Wang ve ark., 2009). İnsülin benzeri büyüme faktörü sinyal akışında PAPP-A, PAPP-A2 ve Stanniocalcin-1 ve 2'nin insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler üzerindeki etkisi Şekil 2.7'de gösterilmiştir (Fujimoto ve ark., 2017).

2.11. Talasemide Tedavi

Talasemilerde tedavi süreci hastalığın derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Beta talasemi taşıyıcılığında genellikle tedaviye gerek duyulmamaktadır. Orta ve ağır anemi görülen hastalarda tedavi zorunlu hale gelmektedir. Tedavilerin temelini düzenli olarak yapılan transfüzyonlar oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, şelasyon, splenektomi, hematopoetik kök hücre nakli de süreçte kullanılan tedaviler arasındadır (Cappellini ve ark., 2014).

2.11.1. Transfüzyon Tedavisi

Kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu talasemili hastalarda ana tedavi olarak uygulanmaktadır. Transfüzyonun amacı dokuların oksijene doyması ve kemik iliğindeki inefektif eritropoezi durdurabilecek hemoglobin düzeyinin sağlanmasıdır (Rund & Rachmilewitz, 2005).Yapılan kan nakli sonrası hastalar kendini daha iyi hissetmektedir. Günlük aktivitelerini yerine getirebilmektedirler.

Ancak transfüzyon yapılırken çok sayıda antijen ve yabancı hücreler de hastanın vücuduna girmektedir. Bu işlem planlı ve hesaplanarak yapılmalıdır.

2.11.2. Şelasyon Tedavisi

Kırmızı kan hücrelerinin yapısındaki hemoglobin molekülü demir elementi açısından çok zengindir ve kan tansfüzyonu ile hastalara demir yüklenmesi yapılmaktadır. Kan transfüzyonu ile alınan fazla demirin vücuttan atılması için gerekli olan mekanizmalar yetersiz kalmaktadır (Cappellini ve ark., 2014).

Şelasyon tedavisinin amacı; vücutta demirin birikmesini önlemektir. Demir birikmişse mevcut birikimi azaltmaktır. Böylece vücutta artmış demir birikimine bağlı

gelişecek olan komplikasyonları önlenmiş olacaktır. Çocuklarda ve yetişkin insanlarda demirin birikmesinin sebebi düzenli kan transfüzyonudur. Demir, çeşitli organlarda birikerek bu organların disfonksiyonuna sebep olur. Hastalar tarafından şelasyon tedavisi alınmazsa kalpte demir birikimi görülür. Böylece yaşamın 2. ya da 3. dekadında bu hastalar kaybedilmektedir (Cappellini ve ark., 2014).

2.11.3. Splenektomi

Düzenli transfüzyon almayan hastalarda ekstramedüler eritropoeze bağlı olarak dalakta büyüme olur. Bu hastalarda zamanla hipersplenizm gelişebilmektedir. Hipersplenizmin gelişmesi hastanın daha çok transfüzyona ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak splenektomi ortaya çıkmaktadır.(Porter & Garbowski, 2014).

Splenektominin akut dönemde gelişen komplikasyonu portal ven trombozudur. İlerleyen zamanlarda ise, *Diplococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* ya da *Niesseria meningitidis* gibi enfeksiyonlar görülmektedir (Merkel ve ark., 1988). Splenektomi 5 yaş üzeri hastalarda uygulanmalıdır (Merkel ve ark., 1988).

2.11.4. Hematopoetik Kök Hücre

Bu yöntem ilk kez Thomas tarafından 1981 yılında bulunmuştur. Günümüzde hematopoetik kök hücre nakli tedavisi tek küratif yöntemdir. HLA tam uyan kardeş vericisi bulunan hastalarda uygulanabilmektedir (Thomas ve ark., 1982). Ayrıca herhangi bir komplikasyon gelişmeden kemik iliği transplantasyonu erken dönemde yapılmalıdır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma Yöntemi

Araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklar 18 yaş altında olmaları sebebiyle bilgilendirilmiş gönüllü olur formu anne/babalarına okutulduktan sonra imzalatılmıştır. Araştırma 01.06.2023 tarihli 28 karar no'lu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Ek-2) izin alındıktan sonra düzenlenmiştir. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TYL-2023-13351).

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yer alan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takipte olan, yaşları 7- 13 yıl arasında değişen 42 talasemi majorlü çocukla yapıldı. Bu çocuklardan 21 tanesi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine müracat etmiş ve kısa boylu tanısı almıştır. Geriye kalan 21 talasemi major'lu çocuğun boy gelişimi ise normaldir. Kontrol grubu olarak Ocak 2024- Haziran 2024 yılları arasında, rutin kontrol nedeniyle sağlıklı çocuk polikliniğine başvuran 21 sağlıklı çocuk alındı.

3.3. Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışmada, örneklem büyüklüğü hesabı için G Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Almanya) programı kullanıldı. 0,8'lik bir etki büyüklüğü ve %80 güçle 0.05'lik bir alfa hatasıyla, gerekli örneklem büyüklüğü grup başına 21 olarak hesaplandı (Serdar ve ark., 2021).

3.4. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yer alan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Bölümü'nde

takipte olan, yaşları 7- 13 yıl arasında değişen 42 talasemi majorlü çocuk dahil edildi. Talasemi major tanısı aile öyküsünün pozitif olması, hemoglobin elektroforez sonucu ve kan transfüzyon gereksinimine dayanıyordu. Talasemi major hastaları genellikle hemoglobin düzeylerinin 9-10,5 g/dL'nin üzerinde olması için ortalama 3 haftada bir kan transfüzyon tedavisi almaktadır. Çalışmaya katılan hastaların hepsi talasemi majör tanısı konduktan sonra farklı aralıklarla kan transfüzyon tedavisi almaktaydı. Ayrıca kan transfüzyon bağımlı talasemi major hastaları boy kısalığı tanısının olmasına göre ve herbir grupta 21 çocuk olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak çalışma grubu ile yaş ile cinsiyet bakımından benzer olan ve hemoglobin elektroforez sonucu normal olan sağlıklı 21 çocuk dahil edildi. Hastaların demografik verileri yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, kemik yaşı, ilk transfüzyon yaşı, transfüzyon sayısı, hemoglobin elektroforez test sonucu, hemoglobin, transferrin, ferritin ve demir düzeyleri kaydedilmiştir.

.Çalışma grupları;

Grup 1: Kan transfüzyon bağımlı olan, boy kısalığı tanısı alan talasemi major hastaları

Grup 2: Kan transfüzyon bağımlı olan ve boy gelişimi normal olan talasemi major hastaları

Grup 3: Sağlıklı kontrol hastaları

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. 7 yaşından büyük 18 yaşından küçük olma
2. Talasemi major tanısı almak
3. Kan tranfüzyon bağımlısı olmak
4. Grup 1 için boy kısalığı tanısı almış olmak, grup 2 için boy gelişimi normal olmak

5. Talasemi major dışında boy kısalığına neden olabilecek endokrin bozuklukların, kromozom anomalilerinin, kemik gelişim bozukluklarının, kronik hastalıkların, aile öyküsünün, beslenme bozukluğunun olmaması
6. Akut veya kronik inflamasyonun olmaması
7. Sistemik bir hastalığının olmaması
8. Malignite teşhisi almış olmamak

3.5. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Talasemi major dışında boy kısalığına neden olabilecek endokrin bozuklukların, kromozom anomalilerinin, kemik gelişim bozukluklarının, kronik hastalıkların, aile öyküsünün, beslenme bozukluğunun olması
3. Akut veya kronik inflamasyonun varlığı
4. Sistemik bir hastalığının olması
5. Malignite varlığı
6. Talasemi major dışında diğer talasemi türlerinin tanısını almış olmak

3.6. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin boyları ve ağırlıkları ölçüldü. Ağırlık ölçümü sabah aç karnına ayakta terazi ile yapıldı. Ayakta boy ölçümünün yapılabilmesi için ‘Harpenden stadiometre’ tipi boy ölçüm aracı kullanıldı. Çalışmamıza dahil olan gönüllülerin ağırlık SDS ve boy SDS değerleri de hesaplandı. Boy kısalığı grubuna dahil olan talasemi major hastalarının boyları -2SD altında, boy gelişimi normal olan talasemi major hastalarının ve kontrol grubunun boy uzunluğu -2SD ve üzeri değerler alınmıştır. Antropometrik ölçümler SDS ve persentil olacak şekilde kaydedildi

3.7. Kan Örnekleri

Çalışma kriterlerine uygun olan hasta ve kontrol gruplarından rutin biyokimya tahlilleri için kan alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmanın gerçekleşmesi için 10-20 dk. süreyle tüp dik pozisyonda tutularak bekletildi. Daha sonra +4°C sıcaklıkta, 4000 rpm hızla 15 dk süreyle santrifüj işlemi uygulandı. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C’de derin dondurucuya yerleştirildi ve analiz edileceği zamana kadar burada saklandı.

3.8. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün içerisinde ölçüldü. Serum örneklerinde STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri “enzime bağlı immünosorbent test (ELISA)” yöntemiyle, “Human Stanniocalcin-2 Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E6221Hu, Çin), Human Pappalysin-2 Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E5833Hu, Çin), “Human Insulin-like Growth Factors Binding Protein 3 Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E0391Hu, Çin) ve “Human Insulin-like Growth Factors 1 Elisa Kit” (BT LAB, Cat No: E6221Hu, Çin) kullanılarak, üretici firmanın belirttiği yönergelerle uyularak ölçüldü. Kitlerin ölçüm aralığı sırasıyla 20-4500 ng/l, 0.5-100ng/ml, 0.05-20 ng/ml ve 0.1-40 ng/ml arasında idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1’e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorların kaplamış olduğu 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere serum ve seri dilüsyonlar sonucu azalan konsantrasyonlarla hazırlanan standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanamayan moleküller kuyucuktan uzaklaştırıldı. STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara eklendi. Tekrar yapılan bir yıkama işlemini takiben streptavidin ile bağlı olan peroksidaz

enzimi eklendi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama eklenen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1 ESM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde bir renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Her bir kuyucuktan elde edilen absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki STC2, PAPPA2, IGFBP3 ve IGF-1 konsantrasyonları hesaplandı.

Tam kan sayımı Sysmex XN-9000 (Japonya) otoanalizöründe yapıldı. Hemoglobin elektroforezi yüksek basınçlı likit kromatografi yöntemiyle Lifotronic H9 (Lifotrofik Teknoloji, Shenzhen, Çin) otoanalizöründe ölçüldü. Ferritin ve transferrin düzeyleri Beckman Coulter, Dxl 800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. Serum demir düzeyleri ise Beckman Coulter, AU5800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizöründe ölçüldü.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Science (SPSS) Versiyon 20.0 (SPSS inc, Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Elde edilen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %, numerik değişkenler için medyan (minumum, maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak şeklinde kaydedildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilks testi kullanılarak araştırıldı. Birden fazla normal dağılan grubun karşılaştırılmasında one-way ANOVA testi yapıldı, gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesi ise post hoc Tukey testi ile belirlendi. Normal dağılmayan birden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskall-Wallis testi uygulandı. Grupların ikili karşılaştırmasında Student's t-testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon değerlendirmelerinde:

normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi yapıldı. Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve ‘cut off’ değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olarak tanımlanan ‘ROC’eğrisi kullanıldı $P<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda talasemi majorlu 42 olgunun kronolojik yaşlarının medyan değeri 10 (7-13) yıl iken sağlıklı kontrol grubunun 9 (7-13) idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (Mann Whitney-U, $p=0.768$).

Talasemi majorlu olguların 19 (%45.2)'u kadın, 23 (%54.8)'ü erkek iken, sağlıklı grubun 12 (%57.1)'si kadın, 9 (%42.9)'u erkek idi. Gruplar cinsiyet dağılımı açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (X^2 test, $p=0.373$).

Talasemi majorlu hastaların kemik yaşlarının medyan değeri 8 (5-12) yıl iken kontrol grubunun 8 (6-12) idi. Grupların ortalama kemik yaşları kronolojik yaştan geriydi ve aralarında önemli bir farklılık yoktu (Mann Whitney-U, $p=0.360$).

Talasemi majorlu hastaların ilk transfüzyon yaş ortalaması 2.9 ± 1.9 yıl idi. Hastaların bir yılda almış oldukları kan transfüzyon tedavi sayısı ortalaması 15.6 ± 4.2 idi.

Grupların antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1' de verilmiştir. Hasta grubunun boy SDS ve ağırlık SDS değerleri sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca hasta grubunda hemoglobin ve transferrin değerleri sağlıklı gruba karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük iken, ferritin ve demir düzeyleri kan transfüzyon tedavisi nedeniyle anlamlı derecede yüksek idi.

Sağlıklı gruba kıyasla, hastaların STC2, total IGFBP-3 ve total IGF-1 düzeyleri önemli derecede artarken, PAPPA-2 düzeyleri azalmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

	Hasta grubu (n=42)	Kontrol grubu (n=21)	P
Boy SDS	-1.8 (-3.5-1.4)	0.8 (-1.3-1.6)	<0.001
Ağırlık SDS	-1.4 (-4.9-3.7)	-0.7 (-1.9-3.9)	0.002
Hb A (%)	89.83±2.53	94.76±1.67	<0.001
Hb A2 (%)	5.4 (4.3-6.5)	2.8 (2.1-3.5)	<0.001
Hb F (%)	1.23±0.47	0.38±0.22	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	7.65 (6-12.5)	13.3 (11.9-14.3)	<0.001
Ferritin (ng/ml)	2304.95±486.09	48.10±21.41	<0.001
Demir (µg/dl)	151.69±22.13	54.14±12.49	<0.001
Transferrin (g/l)	1.48±0.24	2.52±0.21	<0.001
STC2 (ng/l)	319.56(204.97-1290.98)	236.68(125.96-670.38)	0.002
PAPPA2 (ng/ml)	15.97 (2.51-37.95)	20.77 (16.88-61.66)	0.003
IGFBP3 (ng/ml)	10.16 (6.29-28.96)	7.83 (5.35-10.43)	0.015
IGF-1 (ng/ml)	7.99 (4.76-29.54)	6.73 (4.34-8.09)	0.029

Sonuçlar medyan (minumum, maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Hastaları boy kısalığının varlığına göre 2 gruba ayırdık. Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri Tablo 4.2 de karşılaştırılmıştır. Grupların cinsiyet dağılımı, kronolojik ve kemik yaş ortalaması birbirine benzerdi. Grupların hepsinde ortalama kemik yaşları kronolojik yaştan geriye. Boy kısalığı tanısı alan talasemi major grubunun boy SDS ve ağırlık SDS değerleri, boy gelişimi normal olan talasemi major hasta grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Boy gelişimi normal olan talasemi major grubunun boy SDS ve ağırlık SDS değerleri kontrol grubuyla benzerdi.

Boy kısalığı olsun ya da olmasın talasemi major hastalarının ferritin ve demir düzeyleri kan transfüzyon tedavisi nedeniyle kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek iken, hemoglobin ve transferrin değerleri ise anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4.2).

Boy kısalığı tanısı alan talasemi majorlu hastaların STC2, total IGFBP3 ve total IGF-1 düzeyleri boy gelişimi normal olan talasemi majorlu hasta ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artarken, PAPPA2 düzeyleri azalmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların demografik, antropometrik ve laboratuvar değerleri

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=21)	P
Cinsiyet				
Kız n (%)	9 (%42.9)	10 (%47.6)	12 (%57.1)	
Erkek n (%)	12 (%57.1)	11 (%52.4)	9 (%42.9)	0.641
Kronolojik yaş (yıl)	9 (7-13)	10 (7-13)	9 (7-13)	0.723
Kemik yaş (yıl)	7 (5-11)	9 (6-12)	8 (6-12)	0.05
Boy SDS				<0.001 ^{a,b}
	-2.7 (-3.5,-2.1)	0.3 (-1.5, 1.4)	0.8 (-1.3,1.6)	0.141 ^c
Ağırlık SDS	-2.1 (-4.9,2.6)	-0.9 (-3.8,3.7)	-0.7 (-1.9, 3.9)	<0.001 ^{a,b}
Hemoglobin (gr/dl)	7.2 (6-8.2)	8.5 (7.2-12.5)	13.3 (11.9-14.3)	0.378 ^c
Ferritin (ng/ml)	2534.1±459.62	2075.81±403.58	48.1±21.41	<0.001 ^{a,b,c}
Demir (µg/dl)	157.19±21.69	146.76±20.79	54.14±12.49	0.179 ^a
Transferrin (g/l)	1.37±0.23	1.59±0.2	2.52±0.21	<0.001 ^{b,c}
STC2 (ng/l)	611.04 (304.42-1290.98)	249.13 (204.97-474.07)	236.68 (125.96-670.38)	<0.001 ^{a,b}
PAPPA2 (ng/ml)	9.41(2.51-37.95)	22.34 (13.84-32.77)	20.77 (16.88-61.66)	0.399 ^c
IGFBP3 (ng/ml)	18.96 (10.16-28.96)	7.45(6.29-10.16)	7.83 (5.35-10.43)	<0.001 ^{a,b}
IGF-1 (ng/ml)	16.83 (7.94-29.54)	5.92 (4.76-8.04)	6.73 (4.34-8.09)	0.191 ^c
				<0.001 ^{a,b}
				0.085 ^c

Sonuçlar medyan (minumum, maksimum), n(%) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. a:grup1 ve grup 2'nin karşılaştırılması; b:grup1 ve grup 3'ün karşılaştırılması; c:grup2 ile grup 3 karşılaştırılması.

Gruplar total olarak değerlendirildiğinde serum STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri ile boy SDS arasında negatif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon varken, PAPPA2 ile pozitif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon vardı. Ayrıca serum STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri ile ağırlık SDS arasında negatif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon bulunurken, PAPPA2 ile pozitif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Serum STC2, PAPP2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

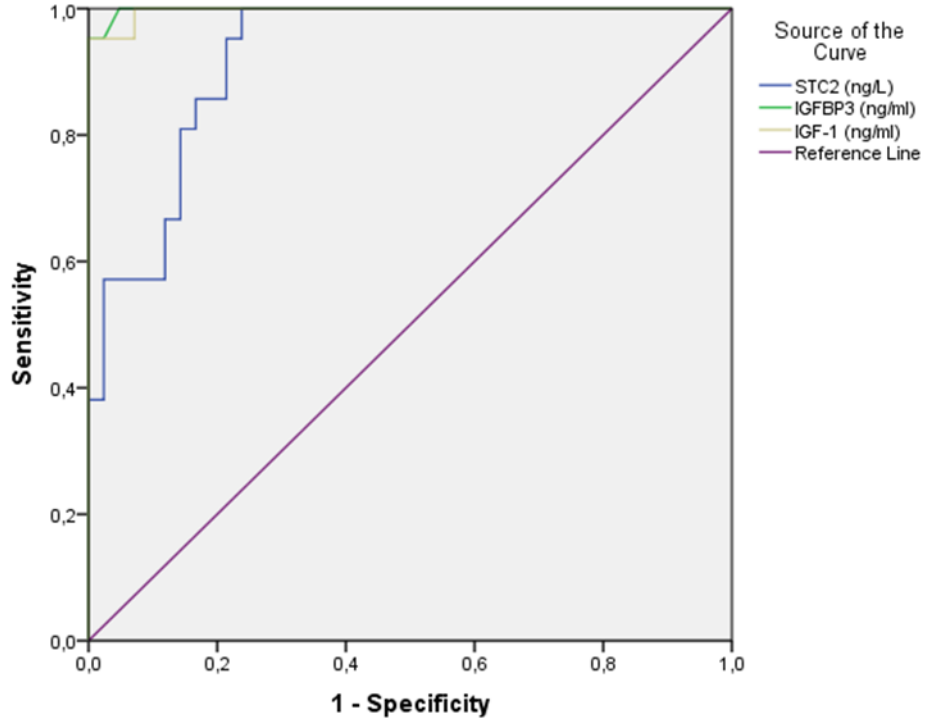
		STC2	PAPP2	IGFBP3	IGF-1
Boy SDS	r	-0.792	0.857	-0.723	-0.815
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ağırlık SDS	r	-0.491	0.421	-0.487	-0.420
	p	<0,001	0,001	<0,001	0.001

Grupları total olarak değerlendirdiğimizde boy SDS ile serum ferritin ve demir düzeyleri arasında negatif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon varken, transferrin ile pozitif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon vardı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Boy SDS ile serum ferritin, demir ve transferrin düzeyleri arasındaki ilişki

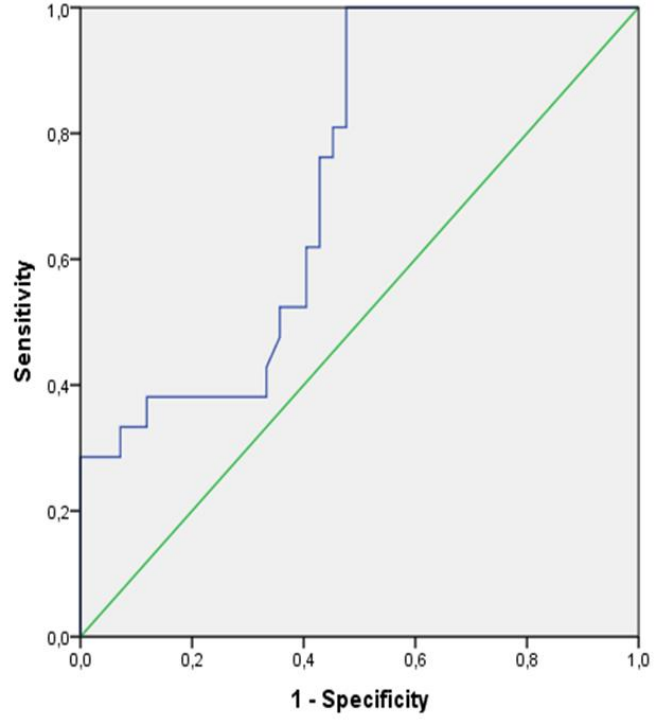
		Ferritin	Demir	Transferrin
Boy SDS	r	-0.579	-0.600	0.585
	p	<0.001	<0.001	<0.001

Serum STC2 düzeyleri için cut off değeri 310.81ng/l alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü %79 idi (AUC=0.924, P<0.001, %95 güven aralığı=0.863-0.985). Serum IGFBP3 düzeyleri için cut off değeri 10.14ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %95 idi (AUC=0.998, P<0.001, %95 güven aralığı=0.993-1.00). Serum IGFBP-1 düzeyleri için cut off değeri 7.89ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 idi (AUC=0.997, P<0.001, %95 güven aralığı=0.988-1.00) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Talasemi major tanılı hastalarda boy kısalığını tespit etmede serum STC2, IGFBP3 ve IGF-1 düzeylerinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmesi.

Serum PAPPA2 düzeyleri için cut off değeri 16.93ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü %62 idi (AUC=0.730, $P<0.001$, %95 güven aralığı=0.604-0.855) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Talasemi major tanılı hastalarda boy kısalığını tespit etmede serum PAPP-A2 düzeylerinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmesi

5. TARTIŞMA

Talasemi, hemoglobin molekülünün yapısındaki globinlerin birinin ya da bir kaçının sentezlenmemesi sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. Hemolitik anemiyle seyreden hastalık ülkemizin coğrafik konumu nedeniyle birçok bölgesinde görülebilmektedir.

Talasemi hastalığının başlıca tedavi yöntemi düzenli aralıklarla yapılan kan transfüzyonlarıdır. Bu tedavi sonucunda hastanın hemoglobin miktarı yükselmektedir. Ancak zamanla hastaların vücutlarında ciddi anlamda demir yükü oluşmaktadır (Andrews & Schmidt, 2007). Hücre içinde biriken demir toksik etki gösterir. Hücreler işlevlerini yerine getiremez ve dokularda hasarlar meydana gelir. Bu hasarlar çeşitli komplikasyonlara yol açar (Andrews & Schmidt, 2007).

Transfüzyon sonucu ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar, kardiyak, hepatik immün sistem, enfeksiyon hastalıkları ve endokrin sistem ile ilişkili komplikasyonlardır. Endokrin sistem ile ilişkili komplikasyonlar ise glukoz intoleransı, diyabet, tiroid ve paratiroid fonksiyonlarında bozukluklar, puberte ile ilişkili hastalıklar, hipogonadizm, infertilite, boy kısalığı ve kemik metabolizması ile ilişkili bozukluklardır. Bu komplikasyonlardan en sık görüleni boy kısalığıdır (De Sanctis ve ark., 2015).

Talasemili çocuklarda boy kısalığı prevalansı, talaseminin türü ve ferritin konsantrasyonundan bağımsız olarak %25 civarındadır (Vogiatzi ve ark., 2009). Çocukların büyük bir kısmında büyüme hormonu (GH) eksikliği vardır (De ve ark., 2014). Boy kısalığının ve büyüme hormonu eksikliğinin ortaya çıkmasında hipogonadizmin büyük etkisi vardır (De ve ark., 2014). Büyüme geriliğinin oluşmasının en önemli sebebi kan transfüzyonu ile vücutta demirin birikmesi ve bunun sonucunda endokrinopatilerin (GH eksikliği, hipogonadizm ve diyabet) ortaya çıkmasıdır (De ve ark., 2014). Yine demir birikimi beynin ön hipofizinin işlevlerini etkileyebilir. Demir

birikimi sonucu oluşan serbest radikaller ve oksidatif stres GH-İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ekseninin bozukluğuna sebep olur. Bu durum büyüme hormonunun eksikliğine ve büyümenin yavaşlamasına yol açar. Ayrıca yetersiz beslenme ve desferrioksamin gibi şelat oluşturan ajanların sık kullanımı da büyüme geriliğine sebep olabilmektedir (De ve ark., 2014) Büyüme geriliği olan hastaların, tedavisinde kullanılan kan transfüzyon sıklığının gözden geçirilmesi gerekebilmektedir (Taher ve ark., 2014).

Boy kısalığı, pediatrik endokrinologlar tarafından görülen çok yaygın bir sağlık sorunudur.

Büyüme hormonu-İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aksı çocukluk dönemi büyüme olayının merkezinde yer alır. Bu aksı etkileyen genetik sorunlar, çeşitli büyüme bozukluklarına sebep olur (Gagliardi ve ark., 2022).

Son zamanlarda insan genetik çalışmaları IGF-1 biyoyararlanımının düzenlenmesini etkileyen aksın yeni bileşenlerinin önemi üzerinde durmuştur. Bu biyoyararlanımın düzenlenmesinde rol oynayan iki gen vardır. Gebelikle ilişkili plazma proteini-A2 (PAPP-A2) ve Stanniocalcin-2 (STC-2) (Overgaard ve ark., 2001).Biz de bu nedenle kan transfüzyon bağımlı talasemi majorlu çocuklarda büyüme geriliği ile STC2/PAPPA2/IGFBP3/IGF-1 aksı arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve literatürdeki bu boşluğu doldurmayı amaçladık.

Stanniocalcin, hipokalsin veya teleokalsin olarak da adlandırılabilen bir hormondur. Vücuttaki kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenler. (Suzuki, 2021). Stanniokalsinler, kimyasal olarak 50 kDa moleküler kütleyle sahip, yaklaşık 250 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Moleküler olarak çiftler halinde bulunduğu için yapısal olarak homodimerlerdir. Bu çiftler birbirlerine disülfür bağlarıyla bağlanırlar. İki farklı türü bulunmaktadır. Bunlar Stanniocalcin-1 (STC-1) ve Stanniocalcin- 2 (STC-2)'dir (Kløverpris ve ark., 2015).

Farelerde yapılan çalışmalarda, STC1 ve STC2'nin aşırı ekspresyonu, doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği ile karakterize olan cüce fenotipleriyle sonuçlanmıştır; STC2 nakavtı ise %10-15 daha büyük hayvanların elde edilmesine neden olmuştur (Fujimoto ve ark., 2017; Gagliardi ve ark., 2005). 2015 yılında şimdiye kadar bilinmeyen bir mekanizma aracılığıyla da olsa, STC2'nin gerçekten de IGF-I'in etkisini inhibe ettiğini göstermişlerdir (Jepsen ve ark., 2015). Bu araştırmacılar, STC2'nin PAPP-A ile kovalent bir kompleks oluşturduğunu ve dolayısıyla onun enzimatik aktivitesini ortadan kaldırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca STC-2'nin PAPP-A aktivitesini in vivo olarak düzenlediğini de göstermişlerdir. Bu nedenle, STC-2'yi aşırı eksprese eden farelerin büyümesi ciddi şekilde gecikmişken, PAPP-A'ya bağlanamayan mutasyona uğramış bir STC2 varyantını eksprese eden transgenik fareler normal büyüme göstermiştir. Dolayısıyla STC2'nin PAPP-A'ya bağlanması, PAPP-A'nın IGFBP-4'e yönelik enzimatik aktivitesini ortadan kaldırıyor, dolayısıyla IGF-I etkisini azaltıyor gibi görünmektedir. Özellikle, STC2'nin büyümeyi etkilediği, STC2'nin insan büyümesinde negatif bir düzenleyici olarak rol oynadığını öne süren genom bazlı verilerle desteklenmiştir (Lango Allen ve ark., 2010; Marouli ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda da talasemi majorlu çocuklarda STC-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Özellikle talasemi majorlu çocuklarda, boy kısalığı gelişenlerde STC-2 düzeylerinin boy kısalığı gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olması dikkat çekiciydi. Ancak talasemi major tanısı alıp büyüme-gelişmesi normal olan çocuklarda STC-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla benzerdi. Bu durum yüksek STC-2 düzeylerinin büyüme geriliği ile ilişkisini desteklemektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), 70 aminoasitten oluşan, yapısında 3 disülfid bağı bulunduran bir peptittir. Diğer bir adı da, Somatomedin C'dir. (Frick ve ark., 2000; Larsen ve ark., 2003). İnsan proinsülinine benzeyen organik moleküldür.

İşlevsel olarak growth hormon ailesi içerisinde yer almaktadır (Frick ve ark., 2000; Larsen ve ark., 2003). IGF-1 karaciğerde sentezlenmekte ve sonrada kan dolaşımına verilmektedir (Yakar ve ark., 1999).

IGF-1, büyüme hormonu ile birlikte büyüme aksında önemli bir role sahiptir. Eksikliğinde büyüme geriliği meydana gelebilmektedir (Laron, 2001). Talasemili hastaların IGF-1 düzeyleri kontrol altında tutulması gerekmektedir. IGF-1'in eksikliğinde büyüme geriliği başta olmak üzere endokrin açıdan sorunlar ortaya çıkabilmektedir (De Sanctis ve ark., 2014).

IGF'ler, plazmada bağlayıcı proteinlerle taşınmaktadır. Bu bağlayıcı proteinlerden 6 tanesi tespit edilmiştir. En önemli olanı, IGFBP-3'tür. Dolaşımdaki IGFBP'lerin yaklaşık %75 ini bunlar oluşturmaktadır. IGF-1'lerin dolaşımda taşınmasının büyük bir kısmını IGFBP'ler yapmaktadır. Bu moleküller IGF ve "acid labile subunit (ALS)" ile 150 kiloDaltonluk bir kompleks oluşturmaktadırlar (Buckbinder ve ark., 1995; Jones & Clemmons, 1995).

Büyüme geriliği olan beta talasemili çocuklarda yapılan testlerde IGF-1 ve IGFBP-3'e bakılması gerekmektedir. GH salgı bozukluklarının incelenmesi için de yararlı testler olabilecekleri çalışmalar sonucu ortaya konulmuştur. (143) 10 yaş ve üzeri beta talasemi intermedia hastalarının her 6 ayda bir, ayakta durma ve oturma yüksekliği, kemik yaşı, büyüme hormonu stimülasyonu, IGF-1 seviyesi ve IGFBP-3 seviyesi ölçülmektedir (Taher ve ark., 2014).

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), gebe kadınların kanında yüksek miktarda bulunan bir moleküldür. Metzincin alt ailesine ait metalloenzimdir. PAPP-A, IGFBP-2, IGFBP-4 ve IGFBP-5'in proteolizi yoluyla IGF'nin etkilerini düzenlemektedir. IGFBP-4 proteolizi PAPP-A'ların başlıca görevidir. Bunun aksine, PAPP-A2, IGFBP-3

ve IGFBP-5 üzerine proteolitik etki göstererek IGF-1 biyoyararlanımını düzenlemektedir (Barrios ve ark., 2021).

PAPP-A ve PAPP-A2, GH/IGF ekseninin düzenli ve bozulmadan çalışabilmesi için gerekli olan iki proteaz enzimidir. Yapılan çalışmalarda PAPP-A2 geninde mutasyon meydana gelmesinin büyümeyi olumsuz etkilediği kanıtlanmıştır (Banaszak-Ziemska & Niedziela, 2017).

Dauber ve ark. (Dauber ve ark., 2016) yakın zamanda PAPP-A2 eksikliği olan 4 çocuk tanımlamışlardır.. Çocukların hepsinde boy kısalığı ve IGF aksında ciddi bozukluklar olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle çocuklarda yüksek GH salgılanması ve belirgin derecede yüksek serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 ve IGFBP-5 seviyeleri tesbit etmişlerdir. Bununla birlikte, serbest IGF-I ve biyoaktif IGF'nin serum seviyeleri ile çocukların büyüme hızlarının normalin altında olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da talasemi majorlu çocuklarda PAPP-A2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşüktü. Özellikle talasemi majorlu çocuklarda, boy kısalığı gelişenlerde PAPP-A2 düzeylerinin boy kısalığı gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede düşük olması dikkat çekiciydi. Ancak talasemi major tanısı alıp büyüme-gelişmesi normal olan çocuklarda PAPP-A2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla benzerdi. Yine çalışmamızda da talasemi majorlu çocuklarda total IGFBP3 ve total IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Özellikle talasemi majorlu çocuklarda, boy kısalığı gelişenlerde total IGFBP-3 ve total IGF-1 düzeylerinin boy kısalığı gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olması dikkat çekiciydi. Ancak talasemi major tanısı alıp büyüme-gelişmesi normal olan çocuklarda total IGFBP3 ve total IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla benzerdi. Sonuçlarımız IGF-I'nin biyolojik olarak aktif olabilmesi için IGFBP-3'den serbest bırakılması gerektiğini ve bu sürecin normal düzeylerde seyreden PAPP-A2 enzimatik aktivitesi gerektirdiğini desteklemektedir.

Al-Naama ve ark. (Al-Naama ve ark., 2016) Beta Talasemi Major hastalarında büyüme ve pubertal gelişimi ile serum leptini arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Talasemi hastalarında serum leptin düzeyini sağlıklı çocuklara kıyasla düşük bulmuşlardır. Ayrıca özellikle kısa boylu ve ergenliği gecikmiş olan kız çocuklarında leptin düzeylerinin, sağlıklı ergenlere kıyasla azaldığını belirtmişlerdir. Leptin düzeylerinin hastaların boy kısalığını ve gecikmiş ergenliği tahmin etmedeki duyarlılığını sırasıyla %84,6 ve %92,3 bulmuşlardır. Bu bilgiler ışığında serum leptin düşüklüğünün, boy kısalığını tahmin etmede özellikle kız çocuklarında duyarlı bir test olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da STC-2/PAPPA-2/IGFBP-3/IGF-1 belirteçlerinin talasemi majorlu hastalarda boy kısalığını tahmin etmede duyarlılıkları sırasıyla %95, %95, %100 ve %100 idi. Rutinde büyüme gelişme geriliğinin tanı ve takibinde kullanılan ve duyarlılıkları yüksek olan IGF-1 ve IGFBP-3 'den sonra STC-2 ve PAPPA-2 düzeylerinin de duyarlılıkları da araştırmamızda yüksek bulundu. Ayrıca STC-2/PAPPA-2/IGFBP-3/IGF-1 aksının bileşenleriyle boy SDS arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon saptandı. Bu durum bize büyüme geriliği olan talasemili çocuklarda IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinin yanında STC-2 ve PAPPA-2 düzeylerinin de bakılmasının önemli olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. Hatta talasemi çocuklarda özellikle STC-2/PAPPA-2/IGFBP-3/IGF-1 aksında bir bozukluk olup olmadığının erken dönemde araştırılması, büyüme geriliğinin zamanında tahmin edilmesinde ve uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilip başlanması etkili olabilir.

Mohajeri-Tehrani ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada yaş, cinsiyet ve transfüzyon faktörünün, talasemi major hastalarında endokrin ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bozuklukların görülme sıklığını nasıl etkilediğini göstermişlerdir. 3-38 yaş arası hastalarda kemik mineral yoğunluğu (BMD), açlık kan şekeri, ferritin, triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH), luteinize edici hormon (LH) ve folikül

uyarıcı hormon (FSH), testosteron (erkekler) ve östradiol (kadınlar) değerlerine bakmışlardır. Cinsiyet ve ferritin düzeyleri ile endokrinopatiler arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Ancak yaş ile boy kısalığı, diyabet ve kemik mineral yoğunluğu arasında önemli bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Kısa boy riskinin 12 yaş ve üzeri hastalarda genç hastalara göre 7,71 kat arttığını belirtmişlerdir. Endokrinopatilerle ilişkili en önemli faktörün yaş olduğunu dolayısıyla talasemi hastası olan çocukların bu komplikasyonlar açısından erken dönemde (geç çocukluk ve erken ergenlik dönemi) izlenmesi gerektiğini önermişlerdir (Mohajeri-Tehrani ve ark., 2024).

Cahyadi ve ark. transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında serum ferritin düzeyi ile büyüme arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Büyüme ile ilişkili parametrelerden üst/alt vücut segmentlerinin oranını, yaşa göre ağırlık Z-skorunu (WAZ), yaşa göre boy Z-skorunu (HAZ) ve vücut kitle indeksi (VKİ) Z-skoru'nu kaydetmişlerdir. Hastalar kullandıkları demir şelasyonuna göre 3 gruba (deferipron, deferasiroks ve deferoksamin) ayrılmıştır. Yüksek serum ferritin düzeyi ile üst/alt vücut segmentlerinin oranı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır ancak ferritin düzeyi ile WAZ, HAZ ve VKİ arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edememişlerdir. Deferiprone kullanan grupta deferasirox kullanan gruba kıyasla WAZ ve BMI Z-score düşük bulunurken, üst/alt vücut segmentlerinin oranı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak yüksek ferritin düzeylerinin olduğu ve şelasyon tedavisi olarak deferipron kullanan grupta büyüme geriliğinin en belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında en fazla boy ve üst/alt vücut segment oranının etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda boy kısalığı gelişen talasemi major hastalarında büyüme gelişmesi normal olan talasemi major hastalarına kıyasla serum ferritin ve demir düzeylerinin anlamlı derecede yüksekti. Boy SDS ile ferritin, transferrin ve demir düzeyleri arasında anlamlı ve orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu. Bu durum transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında yüksek demir

ve ferritin düzeyleri ile büyüme geriliği arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini desteklemektedir (Cahyadi ve ark., 2023).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Yaptığımız çalışmada kan transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla STC-2, IGFBP-3 ve IGF-1 düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulurken, PAPPA-2 düzeylerini düşük bulduk.
- Talasemi major hasta grubunda hemoglobin ve transferrin değerleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük iken, ferritin ve demir düzeyleri kan transfüzyon tedavisi nedeniyle anlamlı derecede yüksek idi.
- Boy kısalığı tanısı alan talasemi majorlu hastaların STC-2, total IGFBP-3 ve total IGF-1 düzeyleri boy gelişimi normal olan talasemi majorlu hasta ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artarken, PAPPA-2 düzeyleri azalmaktaydı.
- Boy kısalığı olsun ya da olmasın talasemi major hastalarının ferritin ve demir düzeyleri kan transfüzyon tedavisi nedeniyle kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek iken, hemoglobin ve transferrin değerleri ise anlamlı derecede düşüktü.
- Gruplar total olarak değerlendirildiğinde serum STC-2, IGFBP-3 ve IGF-1 düzeyleri ile boy SDS arasında negatif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon varken, PAPPA-2 ile pozitif anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon vardı.
- Grupları total olarak değerlendirdiğimizde boy SDS ile serum ferritin ve demir düzeyleri arasında negatif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon varken, transferrin ile pozitif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon vardı
- Serum STC-2 düzeyleri için cut off değeri 310.81ng/l alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü %79 idi

- Serum IGFBP3 düzeyleri için cut off değeri 10.14ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %95 idi
- Serum IGFBP-1 düzeyleri için cut off değeri 7.89ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 idi
- Serum PAPPA-2 düzeyleri için cut off değeri 16.93ng/ml alındığında talasemi majorlu hastalarda boy kısalığı gelişenleri ayırt etmedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü %62 idi

Sonuç olarak;

Çalışmamız kan transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında görülen boy kısalığı ile STC-2/PAPPA-2/IGFBP-3/IGF-1 aksı arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. Talasemi hastalarında boy kısalığının tahmininde özellikle bu aksın bileşenlerinin düzeylerinin erken dönemde ölçülmesi faydalı olabilir. Bu akstaki bozuklukların erken dönemde tespit edilmesi ve bu bozukluklara yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi talasemi hastalarının yaşam kalitesinin artırılmasında önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbasinazari, M., Alavian, S. M., Behnava, B., Asgharinia, M., Salimi, S., Keshvari, M., Mehrnoush, L., & Karim, P. (2014). Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major, a pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(12), HC16.
- Aksoy, M. (1956). Sickle-cell anemia in South Turkey. A study of fifteen cases in twelve white families. *Blood*, 11(5), 460-472.
- Aksoy, M. (1991). The history of beta-thalassemia in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 33(3), 195-197.
- Al-Naama, L. M., Hassan, M. K., & Abdul Karim, M. M. (2016). Evaluation of serum leptin levels and growth in patients with β -thalassaemia major. *Anemia*, 2016(1), 8454286.
- Allain, J.-P., Stramer, S. L., Carneiro-Proietti, A., Martins, M., Da Silva, S. L., Ribeiro, M., Proietti, F., & Reesink, H. W. (2009). Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals*, 37(2), 71-77.
- Altay, Ç. (2002). The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. *Turk J Haematol*, 19(2), 309-315.
- Andrews, N. C., & Schmidt, P. J. (2007). Iron homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.*, 69(1), 69-85.
- Anonim. (2024). *hemoglobin molekülünün yapısı*. Retrieved 07.07.2024 from <https://www.kanhastaliklari.org.tr/icerik/anemi-8/hemoglobin-nedir-198/512>
- Arcasoy, A., Çavdar, A., Cin, Ş., Gözdaşoğlu, S., Babacan, E., Erten, E., Ertem, U., & Göğüş, S. (1978). Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobin insidansı. *TÜBİTAK Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Ünitesi, Ankara*.

- Banaszak-Ziemska, M., & Niedziela, M. (2017). PAPP-A2 a new key regulator of growth. *Endokrynologia Polska*, 68(6), 682-691.
- Barrios, V., Chowen, J. A., Martín-Rivada, Á., Guerra-Cantera, S., Pozo, J., Yakar, S., Rosenfeld, R. G., Pérez-Jurado, L. A., Suárez, J., & Argente, J. (2021). Pregnancy-associated plasma protein (PAPP)-A2 in physiology and disease. *Cells*, 10(12), 3576.
- Beutler, E. (2006). Genetic principles and molecular biology. *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 125-136.
- Bilici, M., & Karaman, S. (2020). Talasemide Komplikasyonlar. *Turkiye Klinikleri Pediatric Hematology and Oncology-Special Topics*, 1(4), 35-41.
- Boldt, H. B., & Conover, C. A. (2007). Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth hormone & IGF research*, 17(1), 10-18.
- Bonefeld, K., & Møller, S. (2011). Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver International*, 31(7), 911-919.
- Borgna-Pignatti, C., De Stefano, P., Zonta, L., Vullo, C., De Sanctis, V., Melevendi, C., Naselli, A., Masera, G., Terzoli, S., & Gabutti, V. (1985). Growth and sexual maturation in thalassemia major. *The Journal of pediatrics*, 106(1), 150-155.
- Bosi, G., Crepaz, R., Gamberini, M., Fortini, M., Scarcia, S., Bonsante, E., Pitscheider, W., & Vaccari, M. (2003). Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*, 89(7), 762-766.
- Buckbinder, L., Talbott, R., Velasco-Miguel, S., Takenaka, I., Faha, B., Seizinger, B. R., & Kley, N. (1995). Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature*, 377(6550), 646-649.

- Buja, L. M., & Roberts, W. C. (1971). Iron in the heart: etiology and clinical significance. *The American journal of medicine*, 51(2), 209-221.
- Cahyadi, A., Ugrasena, I. D. G., Andarsini, M. R., Larasati, M. C. S., Jauhari, R. M. Z., & Arumsari, D. K. (2023). Relationship between serum ferritin and growth status of pediatric transfusion dependent thalassemia. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 14(3), 425.
- Canatan, D., Akar, N., & Arcasoy, A. (1995). Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta haematologica*, 93(1), 20-24.
- Canatan, D., & Aydinok, Y. (2007). *Talasemi ve hemoglobinopatiler: tanı ve tedavi*. Retma Matbaa.
- Cappellini, M., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., & Taher, A. (2014). Guidelines for the clinical management of thalassaemia [Internet]. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition*.
- Chang, A. C.-M., Hook, J., Lemckert, F. A., McDonald, M. M., Nguyen, M.-A. T., Hardeman, E. C., Little, D. G., Gunning, P. W., & Reddel, R. R. (2008). The murine stanniocalcin 2 gene is a negative regulator of postnatal growth. *Endocrinology*, 149(5), 2403-2410.
- Chang, A. C., Jellinek, D., & Reddel, R. (2003). Mammalian stanniocalcins and cancer. *Endocrine-related cancer*, 10(3), 359-373.
- Collett-Solberg, P. F., & Cohen, P. (1996). The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 25(3), 591-614.
- Conover, C. A. (2012). Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 242-249.

- Conover, C. A., Oxvig, C., Overgaard, M. T., Christiansen, M., & Giudice, L. C. (1999). Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(12), 4742-4745.
- Cunningham, M. J., Macklin, E. A., Neufeld, E. J., Cohen, A. R., & Network, T. C. R. (2004). Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood*, 104(1), 34-39.
- Çavdar, A. O., & Arcasoy, A. (1971). The incidence of β -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta haematologica*, 45(5), 312-318.
- Danjou, F., Anni, F., & Galanello, R. (2011). Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *haematologica*, 96(11), 1573.
- Dauber, A., Muñoz-Calvo, M. T., Barrios, V., Domené, H. M., Kloverpris, S., Serra-Juhé, C., Desikan, V., Pozo, J., Muzumdar, R., & Martos-Moreno, G. Á. (2016). Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO molecular medicine*, 8(4), 363-374.
- Davis, B. A., O'Sullivan, C., Jarritt, P. H., & Porter, J. B. (2004). Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*, 104(1), 263-269.
- De Meyts, P., & Whittaker, J. (2002). Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nature reviews Drug discovery*, 1(10), 769-783.
- De, P., Mistry, R., Wright, C., Pancham, S., Burbridge, W., Gangopadhyay, K., Pang, T., & Das, G. (2014). A review of endocrine disorders in thalassaemia. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2014.
- De Sanctis, V., Al Jaouni, S. K., Elsedfy, H., Karimi, M., Mousa, S., Soliman, A. T., & El Kholy, M. (2015). Selected highlights of the IX international symposium of

- clinicians for endocrinopathies in Thalassemia and adolescent medicine (ICET-A) on growth, and endocrine complications in Thalassaemia. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza-Volume*, 13(1), 1-13.
- De Sanctis, V., Roos, M., Gasser, T., Fortini, M., Raiola, G., & Galati, M. C. (2006). Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19(4), 471-480.
- De Sanctis, V., Soliman, A. T., Candini, G., Yassin, M., Raiola, G., Galati, M. C., Elalaily, R., Elsedfy, H., Skordis, N., & Garofalo, P. (2014). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): demographic, clinical and laboratory data in 120 consecutive adult patients with thalassaemia major. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 6(1).
- De Virgillis, S., Congia, M., Frau, F., Argioli, F., Diana, G., Cucca, F., Varsi, A., Sanna, G., Podda, G., & Fodde, M. (1988). Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *The Journal of pediatrics*, 113(4), 661-669.
- Frick, F., Oscarsson, J., Vikman-Adolfsson, K., Ottosson, M., Yoshida, N., & Edén, S. (2000). Different effects of IGF-I on insulin-stimulated glucose uptake in adipose tissue and skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278(4), E729-E737.
- Fujimoto, M., Hwa, V., & Dauber, A. (2017). Novel modulators of the growth hormone-insulin-like growth factor axis: pregnancy-associated plasma protein-A2 and stanniocalcin-2. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 9(Suppl 2), 1.
- Gagliardi, A. D., Kuo, E. Y., Raulic, S., Wagner, G. F., & DiMattia, G. E. (2005). Human stanniocalcin-2 exhibits potent growth-suppressive properties in transgenic mice

- independently of growth hormone and IGFs. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(1), E92-E105.
- Gagliardi, I., Mungari, R., Gamberini, M., Fortini, M., Dassie, F., Putti, M., Maffei, P., Aliberti, L., Bondanelli, M., & Zatelli, M. C. (2022). GH/IGF-1 axis in a large cohort of β -thalassemia major adult patients: a cross-sectional study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(7), 1439-1445.
- Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-15.
- Glader, B. (2004). Anemia: General Considerations, Wintrobe. S Clinical Hematology, 11th edn. Greer JD, Foerster J, Lokens JN, eds. In: Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Güler, E., Patiroğlu, T., Çaksen, H., Özdemir, M. A., Kurtoglu, S., & Kendirci, M. (1999). Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*, 34(4).
- Gümrük, F. (2012). Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. *Hastalıkları*, 3, 1634-1644.
- Günçağ, D., Pekçelen, Y., & Atamer, T. T. (2003). In Günçağ D (Editör) Klinik Hematoloji. In: İstanbul.
- Haddad, A., Tyan, P., Radwan, A., Mallat, N., & Taher, A. (2014). β -thalassemia intermedia: a bird's-eye view. *Turkish Journal of Hematology*, 31(1), 5.
- Harvey, R. A. (2007). Lippincott Biyokimya (Ulukaya E, Çev) Ankara: Nobel Tıp.
- Hoffman, R. (2000). Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice. *Hematology: basic principles and practice*, 485-509.
- Hormones, T. E., & Group, B. C. C. (2010). Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*, 11(6), 530-542.

- Huisman, T. H. (1993). 1 The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Baillière's clinical haematology*, 6(1), 1-30.
- Humbel, R. E. (1990). Review Insulin-Like Growth Factors I and II. *EJB Reviews* 1990, 109-126.
- Hwa, V., Oh, Y., & Rosenfeld, R. G. (1999). The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine reviews*, 20(6), 761-787.
- Ishibashi, K., & Imai, M. (2002). Prospect of a stanniocalcin endocrine/paracrine system in mammals. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 282(3), F367-F375.
- Itano, H. A., & Neel, J. V. (1950). A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 36(11), 613-617.
- Jensen, C., Tuck, S., Agnew, J., Koneru, S., Morris, R., Yardumian, A., Prescott, E., Hoffbrand, A., & Wonke, B. (1998). High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 11, 975-977.
- Jepsen, M. R., Kløverpris, S., Mikkelsen, J. H., Pedersen, J. H., Füchtbauer, E.-M., Laursen, L. S., & Oxvig, C. (2015). Stanniocalcin-2 inhibits mammalian growth by proteolytic inhibition of the insulin-like growth factor axis. *Journal of Biological Chemistry*, 290(6), 3430-3439.
- Jones, J. I., & Clemmons, D. R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews*, 16(1), 3-34.
- Kattamis, C., Ladis, V., Tsoussis, D., Kaloumenou, I., & Theodoridis, C. (2004). Evolution of glucose intolerance and diabetes in transfused patients with thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 2, 267-271.

- Kløverpris, S., Mikkelsen, J. H., Pedersen, J. H., Jepsen, M. R., Laursen, L. S., Petersen, S. V., & Oxvig, C. (2015). Stanniocalcin-1 potently inhibits the proteolytic activity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A. *Journal of Biological Chemistry*, 290(36), 21915-21924.
- Kremastinos, D. T. (2008). , -Thalassemia Heart Disease: Is It Time for Its Recognition as a Distinct Cardiomyopathy? *Hellenic J Cardiol*, 49, 451-452.
- Lango Allen, H., Estrada, K., Lettre, G., Berndt, S. I., Weedon, M. N., Rivadeneira, F., Willer, C. J., Jackson, A. U., Vedantam, S., & Raychaudhuri, S. (2010). Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*, 467(7317), 832-838.
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology*, 54(5), 311.
- Larsen, P. R., Kronenberg, H. M., Melmed, S., & Polonsky, K. S. (2003). *Williams textbook of endocrinology*. Saunders Philadelphia.
- Lawrence, J. B., Oxvig, C., Overgaard, M. T., Sottrup-Jensen, L., Gleich, G. J., Hays, L. G., Yates III, J. R., & Conover, C. A. (1999). The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(6), 3149-3153.
- Lin, T.-M., Halbert, S. P., & Spellacy, W. N. (1974). Measurement of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation. *The Journal of clinical investigation*, 54(3), 576-582.
- Liu, Y., Tsushima, T., Miyakawa, M., Isozaki, O., Yamada, H., Xu, Z. R., & Iwamoto, Y. (1999). Effect of cytokines on production of insulin-like growth factor binding

- proteins (IGFBPs) from human fibroblasts in culture. *Endocrine journal*, 46(Suppl), S63-S66.
- Low, L. C. (1997). Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 175-184.
- Low, L. C. (2005). Growth of children with β -thalassemia major. *The Indian Journal of Pediatrics*, 72, 159-164.
- Lukens, J. (1993). The Thalassemias and Related Disorders In: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis; Eds: Lee GR, Bithell CT, Foester J, Athens JW, Lukens JN. *Lea and Febiger Com, Pennsylvania*.
- Maggio, A., Canatan, D., & Eleftheriou, A. (2011). 12th International Conference on Thalassemia and the Haemoglobinopathies, 11–14 May 2011, Antalya, Turkey. *Thalassemia Reports*, 1(s1), 1-26.
- Marouli, E., Graff, M., Medina-Gomez, C., Lo, K. S., Wood, A. R., Kjaer, T. R., Fine, R. S., Lu, Y., Schurmann, C., & Highland, H. M. (2017). Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*, 542(7640), 186-190.
- Martin, A., & Thompson, A. A. (2013). Thalassemias. *Pediatric Clinics of North America*, 60(6), 1383-1391.
- Masala, A., Meloni, T., Gallisai, D., Alagna, S., Rovasio, P., Rassu, S., & Milia, A. (1984). Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous β -thalassemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 58(4), 667-670.
- Mautalen, C. A., Kvicala, R., Perriard, D., Bugnard, E., Rossi, E., & Duhart, J. (1978). Case report: hypoparathyroidism and iron storage disease. Treatment with 25-hydroxy-vitamin D3. *The American Journal of the Medical Sciences*, 276(3), 363-368.

- Mayes, P. A., Murray, R., Granner, D., & Rodwell, V. (2000). Harper's biochemistry. *Biologic Oxidation. McGraw-Hill Companies Inc., New York*, 130-136.
- Merkel, P. A., Simonson, D. C., Amiel, S. A., Plewe, G., Sherwin, R. S., Pearson, H. A., & Tamborlane, W. V. (1988). Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *New England Journal of Medicine*, 318(13), 809-814.
- Modell, B., & Darlison, M. (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6), 480-487.
- Modell, B., Darlison, M., Birgens, H., Cario, H., Faustino, P., Giordano, P. C., Gulbis, B., Hopmeier, P., Lena-Russo, D., & Romao, L. (2007). Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 67(1), 39-70.
- Mohajeri-Tehrani, M.-R., Alemzadeh, S. A., Marzbali, F. A., Nasserisina, S., Hosnan, F., Naghghash, A., Hamidieh, A. A., Behfar, M., Mohseni, F., & Rashidian, H. (2024). How Age, Sex and Transfusion Affects the Incidence of Endocrine and Bone Density Disorders in Major Thalassemic Patients. *Iranian Journal of Public Health*, 53(2), 433.
- Mohammadian, S., Bazrafshan, U., & Sadeghi-Nejad, A. (2003). Endocrine Gland Abnormalities in Thalassemia Major: A Brief Review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 16(7), 957-964.
- Mucci, L. A., Stark, J. R., Pollak, M. N., Li, H., Kurth, T., Stampfer, M. J., & Ma, J. (2010). Plasma levels of acid-labile subunit, free insulin-like growth factor-I, and prostate cancer risk: a prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(2), 484-491.

- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. (2000). Harper's biochemistry 25. *Appleton and Lange. United State of America.*
- Nathan, D. G., Orkin, S. H., & Oski, F. A. (1998). *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood* (Vol. 2). WB Saunders.
- Nathan, D. G., & Oski, F. A. (1987). Hematology of infancy and childhood.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2015). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book: Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Olney, R., Wilson, D., Mohtai, M., Fielder, P., & Smith, R. (1995). Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α increase insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) production and IGFBP-3 protease activity in human articular chondrocytes. *Journal of endocrinology*, 146(2), 279-286.
- Orkin, S. H., & Kazazian Jr, H. H. (1984). The mutation and polymorphism of the human β -globin gene and its surrounding DNA. *Annual review of genetics*, 18(1), 131-171.
- Orkin, S. H., Nathan, D. G., Ginsburg, D., Look, A. T., Fisher, D. E., & Lux, S. (2014). *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Overgaard, M. T., Boldt, H. B., Laursen, L. S., Sottrup-Jensen, L., Conover, C. A., & Oxvig, C. (2001). Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(24), 21849-21853.
- Overgaard, M. T., Haaning, J., Boldt, H. B., Olsen, I. M., Laursen, L. S., Christiansen, M., Gleich, G. J., Sottrup-Jensen, L., Conover, C. A., & Oxvig, C. (2000). Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and

- identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 275(40), 31128-31133.
- Oxvig, C. (2015). The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *Journal of cell communication and signaling*, 9, 177-187.
- Oxvig, C., Sand, O., Kristensen, T., Gleich, G. J., & Sottrup-Jensen, L. (1993). Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *Journal of Biological Chemistry*, 268(17), 12243-12246.
- Ozment, C. P., & Turi, J. L. (2009). Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(7), 694-701.
- Öner, R., Altay, C., Gurgey, A., Aksoy, M., Kilinc, Y., Stoming, T., Reese, A., Kutlar, A., Kutlar, F., & Huisman, T. (1990). β -Thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*, 14(1), 1-13.
- Porter, J. B., & Garbowski, M. (2014). The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematology/oncology clinics*, 28(4), 683-701.
- Puche, J. E., & Castilla-Cortázar, I. (2012). Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of translational medicine*, 10, 1-29.
- Rachmilewitz, E. A., & Giardina, P. J. (2011). How I treat thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118(13), 3479-3488.
- Rinderknecht, E., & Humbel, R. E. (1978). The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*, 253(8), 2769-2776.
- Roith, D. L. (2003). The insulin-like growth factor system. *Journal of Diabetes Research*, 4(4), 205-212.

- Rund, D., & Rachmilewitz, E. (2005). β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 353(11), 1135-1146.
- Serdar, C. C., Cihan, M., Yücel, D., & Serdar, M. A. (2021). Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia medica*, 31(1), 27-53.
- Sharma, R., Seth, A., Chandra, J., Gohain, S., Kapoor, S., Singh, P., & Pemde, H. (2016). Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatrics and international child health*, 36(1), 22-27.
- Singh, P., & Seth, A. (2017). Growth and endocrine issues in children with thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2(4), 98-106.
- Siwanowicz, I., Popowicz, G. M., Wisniewska, M., Huber, R., Kuenkele, K.-P., Lang, K., Engh, R. A., & Holak, T. A. (2005). Structural basis for the regulation of insulin-like growth factors by IGF binding proteins. *Structure*, 13(1), 155-167.
- Stöcker, W., Grams, F., Reinemer, P., Bode, W., Baumann, U., Gomis-Rüth, F. X., & McKay, D. B. (1995). The metzincins—Topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a super family of zinc-peptidases. *Protein science*, 4(5), 823-840.
- Suzuki, N. (2021). Stanniocalcin. In *Handbook of Hormones* (pp. 429-432). Elsevier.
- Tadmouri, G., Tüzmen, Ş., Özçelik, H., Özer, A., Baig, S., Senga, E., & Başak, A. (1998). Molecular and population genetic analyses of β -Thalassemia in Turkey. *American journal of hematology*, 57(3), 215-220.
- Taher, A., Vichinsky, E., Musallam, K., Cappellini, M.-D., & Viprakasit, V. (2014). Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT).

- Thomas, E. D., Sanders, J. E., Buckner, C. D., Papayannopoulou, T., Borgna-Pignatti, C., De Stefano, P., Clift, R., Sullivan, K., & Storb, R. (1982). Marrow transplantation for thalassaemia. *The Lancet*, 320(8292), 227-229.
- Uysal, D. D. (2014). *Talasemili ergenlerin umut düzeylerinin belirlenmesi* Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
- Üzülmez, B. N. (2010). *Kocaeli bölgesindeki talasemi hastalarında globin genlerindeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi* Sakarya Üniversitesi (Turkey)].
- Vernejoul, M. d., Girot, R., Gueris, J., Cancela, L., Bang, S., Bielakoff, J., Mautalen, C., Goldberg, D., & Miravet, L. (1982). Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(2), 276-281.
- Vichinsky, E. P., MacKlin, E. A., Waye, J. S., Lorey, F., & Olivieri, N. F. (2005). Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics*, 116(6), e818-e825.
- Vogiatzi, M. G., Macklin, E. A., Trachtenberg, F. L., Fung, E. B., Cheung, A. M., Vichinsky, E., Olivieri, N., Kirby, M., Kwiatkowski, J. L., & Cunningham, M. (2009). Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British journal of haematology*, 146(5), 546-556.
- Wald, N., Watt, H., & Hackshaw, A. (1999). Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *New England Journal of Medicine*, 341(7), 461-467.
- Wang, J., Qiu, Q., Haider, M., Bell, M., Gruslin, A., & Christians, J. K. (2009). Expression of pregnancy-associated plasma protein A2 during pregnancy in human and mouse. *Journal of endocrinology*, 202(3), 337.

- Weatherall, D. (1980). The thalassemia syndromes. *Texas reports on biology and medicine*, 40, 323-333.
- Weatherall, D. (1998). 4 Pathophysiology of thalassaemia. *Baillière's clinical haematology*, 11(1), 127-146.
- Weatherall, D., & Clegg, J. (1981). The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Scientific Pub. In: Oxford.
- Weatherall, D. J. (2000). 7 The inherited disorders of haemoglobin. *Health and Ethnicity*, 41, 79.
- Williams, T. N., & Weatherall, D. J. (2012). World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9), a011692.
- Yakar, S., Liu, J.-L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B., & LeRoith, D. (1999). Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(13), 7324-7329.
- Yeung, B., Law, A., & Wong, C. K. (2012). Evolution and roles of stanniocalcin. *Molecular and cellular endocrinology*, 349(2), 272-280.
- Zurlo, M., De Stefano, P., Borgna-Pignatti, C., Di Palma, A., Melevendi, C., Piga, A., Di Gregorio, F., Burattini, M., & Terzoli, S. (1989). Survival and causes of death in thalassaemia major. *The Lancet*, 334(8653), 27-30.

EKLER

Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Seda ERTUĞAY	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%5	% 15
II. Genel Bilgiler	%11	% 35
III. Materyal ve Metod	%33	% 35
IV. Bulgular	%5	% 15
V. Tartışma	%4	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.		

Ek-2. Etik Kurul Onay Formu



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 415
Konu : Etik Kurul Kararı

01.06.2023

Sayın:
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Transfüzyona Bağımlı Talasemili Çocuklarda Büyüme Geriliği ile Serum
Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli
bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Transfüzyona Bağimli Talasemili Çocuklarda Büyüme Geriliği ile Serum Stanniocalcin-2 / PAPP-A 2/ IGFBP-3 Aksı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı:4 Karar No:28	Tarih:01.06.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	